

Protocolo do Estudo Clínico

COVID19_AMB_Brasil_2

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

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

Tipo de Documento	Protocolo de Estudo Clínico
Código do Estudo	COVID19_AMB_Brasil_2
Número de Registro	Nenhum
Número da Versão	v.4.0 (Emenda 3)
Fase desenvolvimento	III (Nova Indicação)
Data de Liberação	21-MAI-2021

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

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

ÍNDICE

1 INTRODUÇÃO	28
1.1 Histórico	28
1.2 Transmissão.....	29
1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco	29
1.4 Mecanismos de infectividade	32
1.5 Resposta imune em COVID-19	35
1.6 Necessidade de Estudos para tratamento do COVID-19	34
2 OBJETIVOS DO ESTUDO	37
2.1 Objetivos/ desfecho primário	37
2.2 Objetivos/ desfechos secundários.....	38
2.3 Objetivos exploratórios.....	38
3 PLANO INVESTIGACIONAL	39
3.1 Desenho do estudo.....	39
3.2 Justificativa do desenho do estudo	41
3.3 Racional para o uso de fluvoxamina.....	40
3.3.1 Efeitos antiinflamatórios pela via S1R - IRE	40
3.3.2 Ação antiviral por meio de efeitos em lisossomos, autogafia e/ou endocitose	41
3.3.3 Efeitos antivirais e prevenção de danos aos órgãos por meio da regulação da resposta ao estresse de ER/ UPR	42
3.3.4 Efeitos antiplaquetários (comuns a todos os SSRIs)	42
3.3.5 Elevação dos níveis de melatonina no corpo.....	42
3.4 Racional para o uso de ivermectina.....	43
3.5 Racional para o uso da doxazosina	44
3.5.1 Riscos potenciais conhecidos	46
3.5.2 Benefícios potenciais conhecidos	51
3.5.2.1 Benefícios Potenciais do tratamento	51
3.5.2.2 Benefício sobre a mortalidade na angústia respiratória aguda	52
3.5.2.3 Benefício sobre a mortalidade em pneumonia	52
3.5.2.4 Benefício sobre a mortalidade em uma coorte sueca	54
3.5.2.5 Benefício sobre a mortalidade em uma coorte dinamarquesa	54
3.5.2.6 - Benefício sobre a mortalidade em pacientes com COVID-19	55
3.6 - Interferon (IFN) beta 1A.....	57
3.6.1 mecanismo de ação do IFN beta 1A.....	58
3.6.2 Farmacocinética e farmacodinâmica.....	58
3.6.3 IFN beta 1A e COVID-19.....	61
3.7 - Interferon Lambda 1A.....	66
3.7.1 Farmacocinética e metabolismo.....	67
3.7.2 Dados de ensaios clínicos.....	69
3.7.3 Racional para uso de interferon lambda em pacientes com COVID-19.....	71
3.7.4 Interferon pegilado Lambda.....	73
3.7.5 Utilização	74
3.7.6 Resumo.....	74

3.8 Justificativa da dose/ regime, via de administração e duração de tratamento.....	75
3.8.1 Fluvoxamina	75
3.8.2 Ivermectina	75
3.8.2.1 Justificativa da mudança de esquema posológico de ivermectina no ensaio clínico	76
3.8.3 Doxazosina.....	78
3.8.3.1 Considerações específicas sobre a dosagem e aumento da dose de doxazosina	81
3.8.4 Peginterferon beta 1A	86
3.8.5 Peginterferon Lambda.....	86
3.9 Justificativa para o estudo.....	87
4 PLANO DE PESQUISA.....	92
4.1 Desenho geral do estudo	92
4.2 Duração da participação no estudo	94
5 SELEÇÃO E RETIRADA DE PARTICIPANTES.....	95
5.1 Número de participantes.....	95
5.2 Critérios de inclusão	95
5.3 Critérios de exclusão.....	96
5.4 Critérios de randomização.....	98
5.5 Descontinuação do produto em investigação ou retirada de participantes.....	98
5.5.1 Descontinuação do produto em investigação.....	98
5.5.2 Retirada do estudo	98
5.5.2.1 Retirada do consentimento.....	98
5.5.2.2 Participante suspenso pelo investigador	99
5.5.2.3 Todos os participantes de retirada precoce.....	99
6 TRATAMENTOS DO ESTUDO	100
6.1 Ocultação do tratamento.....	100
6.2 Forma de administração de dose/formulação.....	100
6.2.1 Fluvoxamina.....	100
6.2.2 Ivermectina.....	101
6.2.3 Doxazosina	103
6.2.4 Interferon pegilado beta 1A	103
6.2.5 Interferon pegilado Lambda.....	103
6.3 Posologia e administração	102
6.3.1 Grupos de tratamento	101
6.3.2 Orientações sobre posologia e administração	103
6.3.2.1 Fluvoxamina	103
6.3.2.2 Ivermectina.....	103
6.3.2.3 Doxazosina.....	103
6.3.2.4 Interferon Pegilado beta 1A	104
6.3.2.5 Interferom Lambda	104
6.4 Embalagem e rotulagem	106
6.5 Alocação de tratamento do estudo	106
6.6 Fornecimento, armazenamento e contabilização pelo centro de estudo	107

6.6.1 Fornecimento pelo centro de estudo	107
6.6.2 Armazenamento	107
6.6.3 Contabilidade	108
6.7 Modificação da dose do medicamento	108
6.7.1 Reações adversas durante o uso das medicações	108
6.7.2 Cuidados habituais	108
6.8 Terapia proibida, considerações especiais e tratamento concomitante	109
6.8.1 Medicções proibidas	109
6.8.2 Medicamentos concomitantes	109
7 RISCOS E PRECAUÇÕES	110
7.1 Precauções	110
7.2 Reações adversas	110
7.2.1 Fluvoxamina	110
7.2.2 Ivermectina	110
7.2.3 Doxazosina	110
7.2.4 Interferon Pegilado beta 1A	110
7.2.5 Interferon Pegilado Lambda	111
8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	113
8.1 Procedimentos de triagem	113
8.1.1 Procedimentos de triagem	113
8.1.1.1 Retriagem de participantes	114
8.1.2 Visita 2: Procedimentos da visita basal/ Randomização	115
8.2 Procedimentos da fase de tratamento (caráter duplo-cego)	115
8.2.1 Contatos telefônicos diários	116
8.2.2 Visita 3 a V15: D ₁ a D ₁₃ (+ 1 dia)	117
8.2.3 Visitas (D ₁₄ , D ₂₈), D ₆₀ - Término Estudo	118
8.3 Procedimentos de visitas não programadas	119
8.4 Procedimentos da visita D ₂₈	119
8.5 Procedimentos de término precoce (TP)	120
9 AVALIAÇÕES DO ESTUDO	121
9.1 Exames laboratoriais	121
9.2 Sinais vitais	121
9.2.1 Frequência cardíaca e pressão arterial	122
9.3 Exame físico	122
9.4 Avaliação de ECG	123
9.5 Resultados relatados pelos pacientes	123
9.6 Contraceção em mulheres com potencial para engravidar	124
10 AVALIAÇÃO, REGISTRO E RELATO DE EVENTOS ADVERSOS	126
10.1 Definição de eventos adversos	126
10.2 Período de relato de eventos adversos	127
10.3 Obtenção de eventos adversos	127
10.4 Avaliação de eventos adversos	127
10.4.1 Intensidade/severidade	127
10.4.2 Causalidade e relato	128
10.4.3 Categorização de resultado	129

10.5 Registro e relato.....	130
10.5.1 Eventos adversos persistentes ou recorrentes	130
10.5.2 Diagnóstico versus sinais e sintomas	130
10.5.3 Quadros clínicos preexistentes.....	130
10.5.4 Análises clínicas laboratoriais.....	131
10.5.5 Sinais vitais anormais e outras anormalidades	132
10.6 Reação adversa ao medicamento e informações de segurança de referência	133
10.6.1 Reação adversa ao medicamento	133
10.6.2 Informações de segurança de referência	133
10.7 Evento adverso grave.....	133
10.7.1 Definição de evento adverso grave.....	134
10.7.1.1 Situações que não são consideradas eventos adversos graves	134
10.7.2 Relato de evento adverso grave	135
10.7.2.1 Desfechos do estudo compostos.....	137
10.7.3 SUSARs	138
10.8 Situações especiais.....	139
10.8.1 Definição de situações especiais	139
10.8.2 Registro e relato de situação especial.....	139
10.8.3 Exposição durante gravidez e eventos de nascimento.....	140
10.8.3.1 Definição de exposição durante gravidez e eventos de nascimento	140
10.8.3.2 Exposição durante a gravidez e registro e relato de eventos de nascimento	140
.....	140
11 COMITÊS DO ESTUDO	142
11.1 Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (CMSD)	142
11.2 Comitê de Adjudicação de Evento	142
12 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS	143
12.1 Desenho do Estudo	143
12.1.1 Fase piloto interna	143
12.1.2 O estudo clínico principal	143
12.2 Randomização.....	143
12.3 Cálculo da Amostra	144
12.4 Análise Estatística	147
12.5 Análise dos resultados de viabilidade.....	147
12.6 Análise de resultados primários e secundários.....	147
12.7 Análises de sensibilidade	148
12.8 Análises de subgrupos	148
12.9 Dados perdidos.....	149
12.10 Política de Análise de estudos combinados	149
12.11 Tabela sumária de eventos	150
13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO.....	152
13.1 Condução ética do estudo	152
13.2 Consentimento livre e esclarecido.....	152
13.3 CEP	153
14 CONTROLE DE QUALIDADE E GARANTIA DE QUALIDADE	155
14.1 Gestão de qualidade: processos e dados críticos.....	155

14.1.1 Processos críticos	155
15 RELATO E REGISTRO DE DADOS	157
15.1 Documentação fonte	157
15.2 Fichas clínicas	158
15.3 Retenção de registros	159
15.4 Documentação do centro	159
16 PROCEDIMENTO PARA MODIFICAÇÃO DO PROTOCOLO OU ENCERRAMENTO PREMATURO DO ESTUDO	160
16.1 Desvio do protocolo	160
16.2 Emendas ao protocolo	160
16.3 Encerramento do estudo.....	160
17 POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO E APRESENTAÇÃO DE DADOS	162
18 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo.....	14
Tabela 2 - Posologia considerando comprimidos de ivermectina 06 mg.....	13,101
Tabela 3 - Posologia doxazosina se PA < 120 mmHg na visita Basal.....	14,101
Tabela 4 - Posologia de doxazosina se PA > 120 mmHg na visita Basal	14,102
Tabela 5 - Fluxograma de procedimentos: braço fluvoxamina, ivermectina, interferon pegilado beta 1A, interferon pegilado lambda e correspondente placebo.....	25
Tabela 6 - Fluxograma de procedimentos: braço doxazosina e correspondente placebo	25
Tabela 7 - Eventos adversos relatados para a doxazosina em comparação com placebo em ensaios clínicos de hiperplasia benigna da próstata.....	49
Tabela 8 - Eventos adversos relatados para a doxazosina em comparação com placebo em ensaios clínicos de hipertensão.....	50
Tabela 9 - Posologia de Ivermectina/ placebo de ivermectina.....	78
Tabela 10 - Visão geral do cronograma de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão sistólica inicial < 120 mmHg.....	85
Tabela 11 - Visão geral do cronograma de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão sistólica inicial > 120 mmHg.....	85
Tabela 12 – Cálculo amostral utilizando amostras pareadas em relação ao grupo controle.	145

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade	30
Figura 2 - Mortalidade Global por faixa Etária – COVID-19	31
Figura 3 - Mortalidade da influenza e COVID-19	31
Figura 4 – Fluxograma da pesquisa	40
Figura 5 – Risco de Ventilação mecânica e morte em pacientes hospitalizados que apresentaram angústia respiratória aguda (Marketscan Research Database).....	53
Figura 6 – Risco de Ventilação mecânica e morte em pacientes hospitalizados que apresentaram pneumonia (Marketscan Research Database).....	53
Figura 7 – Risco de morte em uma coorte dinamarquesa de pacientes hospitalizados com pneumonia ou influenza.....	55
Figura 8 – Risco de morte em pacientes hospitalizados com COVID-19 (sistema hospitalar do “Veterans Affairs” dos Estados Unidos).....	56
Figura 9 – Mecanismo de ação: Sinalização do INF Lambda e IFN através da via de sinalização de transdução JAK-STAT.....	67
Figura 10 – INF Lambda reduz a carga viral e a inflamação no tecido pulmonar.....	71
Figura 11 – Risco de morte em pacientes hospitalizados com pneumonia: Uso de doxazosina versus pacientes que não utilizavam doxazosina.....	80
Figura 12 e 13 – Números de casos (cor amarela) e óbitos (cor branca) diários associados a COVID-19	88

Lista de abreviações

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

Glossário dos termos

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

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

SINOPSE DO PROTOCOLO

Protocolo - COVID19_MG_AMB_2

Título:	Um estudo multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, para avaliar o efeito de fluvoxamina, ivermectina, doxazosina, interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda na redução de hospitalização em pacientes com quadro leve de COVID-19 e alto risco para complicações
Título Abreviado:	Reposicionamento de medicações disponíveis e em desenvolvimento visando tratamento ambulatorial de pacientes com COVI-19 e sintomas leves.
Produto em Investigação:	Fluvoxamina, Ivermectina, Doxazosina, Interferon pegilado beta 1A, Interferon pegilado lambda
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, Gordon H Guyatt
Instituições proponentes:	Cardresearch – Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA
Pesquisadores/ Instituições Colaboradoras	Ed. J Mills PhD. Lehana Thabane PhD Gordon H Guyatt MD McMaster University, Hamilton, Canadá
Objetivos:	<p><u>Objetivo Primário(s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina doxazosina, interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda na redução da necessidade de atendimento de urgência E observação por período superior a 06h devido a agravamento do COVID-19; • Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina doxazosina, interferon pergilado beta 1A e interferon pergilado lambda na redução da necessidade de Hospitalização devido a complicações relacionadas ao COVID-19 <p><u>Objetivo Co-primário:</u> Avaliar o efeito da Fluvoxamina, Ivermectina, Doxazosina, Interferon Pegilado Beta 1A e Interferon Pegilado Lambda na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.</p> <p><u>Objetivos secundário (s)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Avaliar, em comparação com placebo, o efeito da fluvoxamina, ivermectina e doxazosina, interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda nos seguintes parâmetros: <ul style="list-style-type: none"> ○ Redução da carga viral após randomização (D₃ e D₇) (somente braço de medicações injetáveis, primeiros 400 pacientes); ○ 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 dispnéia necessitando de oxigenioterapia; hospitalização devido a progressão da COVID-19 ou complicações diretamente associadas a COVID-19. ○ Número de dias com sintomas respiratórios após randomização; ○ Número de dias em Centro de tratamento intensivo ○ Número de dias em ventilação mecânica invasiva

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Número de dias de hospitalização ○ Eventos adversos sérios após randomização; ○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar/ atendimento de urgência devido a progressão do COVID-19 ○ Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar por quaisquer causas; ○ Segurança e tolerabilidade dos regimes de tratamento propostos; ○ Escala de qualidade de vida e sintomas (Escala PROMIS-10 e Escala OMS). ○ Escala TICSM para avaliação de memória após COVID-19 ○ Tempo início tratamento até óbito (randomização até 28 dias). ○ Reações adversas associadas aos regimes propostos de tratamento 																																																																																	
Desenho:	Multicêntrico, duplo-cego, adaptativo, prospectivo e randomizado, de grupos paralelos, controlado por placebo, com seguimento de 8 semanas após a randomização.																																																																																	
Tratamento:	<p style="text-align: center;">Tabela 1 - Regime de tratamento do estudo</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visita Clínica</th> <th colspan="5">Esquema tratamento</th> </tr> <tr> <th>Fluvoxamina</th> <th>Ivermectina</th> <th>Doxazosina</th> <th>Interferon pegilado beta 1A</th> <th>Interferon pergilado lambda</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>D₀ . Rand.</td> <td>100 mg</td> <td>Ver Tabela 2</td> <td>Ver Tabela 3 e 4</td> <td>125µg dose SC (dose única)</td> <td>180µg dose SC (dose única)</td> </tr> <tr> <td>D₁ a D₂</td> <td>100 mg BID</td> <td>Ver Tabela 2</td> <td>Ver Tabela 3 e 4</td> <td>Sem medicação</td> <td>Sem medicação</td> </tr> <tr> <td>D₃</td> <td>100 mg BID</td> <td>Ver Tabela 2</td> <td>Ver Tabela 3 e 4</td> <td>Sem medicação</td> <td>Sem medicação</td> </tr> <tr> <td>D₄ a D₉</td> <td>100 mg BID</td> <td>Sem medicação</td> <td>Ver Tabela 3 e 4</td> <td>Sem medicação</td> <td>Sem medicação</td> </tr> <tr> <td>D₁₀ a D₁₃</td> <td>Sem medicação</td> <td>Sem medicação</td> <td>Ver Tabela 3 e 4</td> <td>Sem medicação</td> <td>Sem medicação</td> </tr> </tbody> </table> <p>SC – injeção subcutânea</p> <p style="text-align: center;">Tabela 2 – Posologia Ivermectina</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Peso (kg)</th> <th>Número de comprimidos de 06 mg</th> <th>Dose total mg</th> <th>Dose (mcg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>40 - 45</td><td>3</td><td>18</td><td>400 – 450</td></tr> <tr><td>46 – 50</td><td>3</td><td>18</td><td>360 - 391</td></tr> <tr><td>51 - 55</td><td>4</td><td>24</td><td>436 - 470</td></tr> <tr><td>56 – 60</td><td>4</td><td>24</td><td>400 - 428</td></tr> <tr><td>61 – 65</td><td>4</td><td>24</td><td>369 - 393</td></tr> <tr><td>66 – 70</td><td>5</td><td>30</td><td>428 - 450</td></tr> <tr><td>71 - 80</td><td>5</td><td>30</td><td>422 - 375</td></tr> <tr><td>80 - 90</td><td>6</td><td>36</td><td>400 - 450</td></tr> <tr><td>> 91</td><td>6</td><td>36</td><td>Até 400</td></tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Tabela 2 – Posologia considerando comprimidos de ivermectina 06 mg</p>	Visita Clínica	Esquema tratamento					Fluvoxamina	Ivermectina	Doxazosina	Interferon pegilado beta 1A	Interferon pergilado lambda	D ₀ . Rand.	100 mg	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	125µg dose SC (dose única)	180µg dose SC (dose única)	D ₁ a D ₂	100 mg BID	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação	D ₃	100 mg BID	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação	D ₄ a D ₉	100 mg BID	Sem medicação	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação	D ₁₀ a D ₁₃	Sem medicação	Sem medicação	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação	Peso (kg)	Número de comprimidos de 06 mg	Dose total mg	Dose (mcg/kg)	40 - 45	3	18	400 – 450	46 – 50	3	18	360 - 391	51 - 55	4	24	436 - 470	56 – 60	4	24	400 - 428	61 – 65	4	24	369 - 393	66 – 70	5	30	428 - 450	71 - 80	5	30	422 - 375	80 - 90	6	36	400 - 450	> 91	6	36	Até 400
Visita Clínica	Esquema tratamento																																																																																	
	Fluvoxamina	Ivermectina	Doxazosina	Interferon pegilado beta 1A	Interferon pergilado lambda																																																																													
D ₀ . Rand.	100 mg	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	125µg dose SC (dose única)	180µg dose SC (dose única)																																																																													
D ₁ a D ₂	100 mg BID	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação																																																																													
D ₃	100 mg BID	Ver Tabela 2	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação																																																																													
D ₄ a D ₉	100 mg BID	Sem medicação	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação																																																																													
D ₁₀ a D ₁₃	Sem medicação	Sem medicação	Ver Tabela 3 e 4	Sem medicação	Sem medicação																																																																													
Peso (kg)	Número de comprimidos de 06 mg	Dose total mg	Dose (mcg/kg)																																																																															
40 - 45	3	18	400 – 450																																																																															
46 – 50	3	18	360 - 391																																																																															
51 - 55	4	24	436 - 470																																																																															
56 – 60	4	24	400 - 428																																																																															
61 – 65	4	24	369 - 393																																																																															
66 – 70	5	30	428 - 450																																																																															
71 - 80	5	30	422 - 375																																																																															
80 - 90	6	36	400 - 450																																																																															
> 91	6	36	Até 400																																																																															

Tabela 3 – Posologia Doxazosina se PA < 120 mmHg na visita basal

Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	0,5 comprimido	1 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 8-10	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 11-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg

Tabela 4 – Posologia Doxazosina se PA > 120 mmHg na visita basal

Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	2 comprimido	4 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 8-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg

Para cada braço de tratamento ativo com medicação oral haverá um braço de controle placebo com frascos contendo igual número de comprimidos. Para os braços de tratamento com medicação injetável haverá um braço controle placebo de injeção subcutânea de solução salina a 0,9%.

Tratamento
(continuação):

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. Por recomendação do Comitê de Análise e Segurança de Dados uma análise interina intermediária específica para os braços propostos com medicações subcutâneas está planejada quando houver 120 pacientes randomizados e adequadamente acompanhados por pelo menos 14 dias, visando avaliar a segurança e eventos adversos (interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda). Nesta análise também serão avaliados os dados de desfechos clínicos primários e de eventos adversos obtidos nos braços de tratamento oral em pacientes randomizados e seguidos por pelo menos 14 dias (fluvoxamina, ivermectina e doxazosina). Com a proposição da adição dos braços interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda, as análises interinas que ocorrerão após a esta análise de segurança incluirá a análise dos desfechos primários do estudo.

	<p>As análises interinas ocorrerão de forma cega e independente, avaliando os desfechos com simulações para limitar erros do tipo I abaixo de 5% (97,5% ou maior probabilidade de superioridade sobre o grupo controle). Decisões podem ser tomadas neste momento em relação a (1) recomendar a interrupção de algum braço do estudo, caso não haja projeções aceitáveis de benefício em detrimento de futilidade, (2) recomendar a interrupção do protocolo caso seja atingido critérios de futilidade de todos os braços propostos, (3) recomendar a interrupção de algum braço do estudo devido a eventos adversos, (4) recomendar a interrupção de algum braço do estudo devido a superioridade do tratamento e (5) recomendar a continuidade do ensaio clínico inalterado. As doses dos fármacos utilizados serão como descritas na tabela 1.</p> <p>Após o paciente assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e ter os procedimentos do estudo relacionados às visitas de triagem o sujeito da pesquisa será randomizado para um dos quatro braços do estudo: (1)Fluvoxamina; (2)Ivermectina; (3)Doxazosina (4) Interferon Pegilado beta 1A; (5)Interferon pegilado lambda e (6)Placebo, com doses conforme prevista no protocolo clínico (tabela 1). Este dia será considerado como D₀ (Randomização).</p> <p>A seguir teremos a administração diária dos produtos em investigação conforme proposta de tratamento conforme os braços da pesquisa, até o D₁₄. Todos os pacientes serão submetidos a um teste rápido para confirmação do COVID-19 no momento da triagem. A carga viral será avaliada em 400 pacientes randomizados para recebimento de medicação injetável subcutânea, através de amostras nasofaríngeas/ oral, as quais serão coletadas imediatamente antes da randomização, no D₃, D₇ para a realização de RT-PCR.</p>
Critérios de inclusão	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacientes acima de 18 anos com capacidade para prover consentimento livre e esclarecido 2. Pacientes atendidos em Unidade Básica de Saúde do sistema único de saúde (SUS) ou pacientes atendidos em unidades de pronto-atendimento do SUS ou da medicina suplementar com quadro clínico agudo compatível com COVID 19 e sintomas iniciados até 07 dias completos da data da randomização; 3. Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios <ol style="list-style-type: none"> a. Idade \geq 50 anos (não precisa de nenhum dos outros critérios) b. <i>Diabetes mellitus</i> requerendo medicação oral ou insulina c. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento d. Doenças cardiovasculares conhecidas (insuficiência cardíaca, doença cardíaca congênita, doença valvar, doença arterial coronariana, miocardiopatias em tratamento, doenças cardíacas clinicamente manifesta e com repercussão clínica) e. Doença pulmonar sintomática e/ou em tratamento (enfisema, doenças fibrosantes) f. Pacientes com asma sintomática necessitando de uso crônico de agentes para o controle dos sintomas. g. Obesidade, definida como IMC $>$ 30 kg/m² em informações de peso e altura fornecida pelo paciente; h. Pacientes transplantados i. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise. j. Paciente com febre termometrada na triagem $>$ 38° C. k. Pacientes com pelo menos um dos seguintes sintomas: Tosse, Dispnéia, Dor torácica ventilatório dependente ou mialgias com limitação das atividades diárias (Critério limitado a 25% das randomizações) l. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a no máximo 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora)

<p>Critérios de inclusão (Continuação)</p>	<p>m. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual</p> <ol style="list-style-type: none"> 4. Paciente com teste rápido positivo para antígeno de SARS-CoV2 realizado por ocasião da triagem ou paciente com teste diagnóstico de SARS-CoV2 positivo dentro de 07 dias do início dos sintomas (teste de antígeno ou RT-PCR). 5. Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa
<p>Critérios de Exclusão:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Exame diagnóstico para SARS-CoV2 negativo associado aos sintomas gripais agudos (paciente com teste negativo colhido precocemente e torna-se positivo alguns dias posteriormente é elegível, desde que esteja com < 07 dias do início dos sintomas gripais); 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. Pacientes que receberam a primeira dose de vacina para SARS-CoV-2 há mais de 14 dias da data da triagem. 5. Dispneia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia, Hipertensão arterial pulmonar primária); 6. Pacientes com necessidade de hospitalização devido ao quadro de COVID-19 7. Pacientes em uso de inibidores de receptação de Serotonina (Donepezila, Sertralina); 8. Critério de exclusão válidos somente para os braços de administração oral de medicações: <ol style="list-style-type: none"> a. Uso continuado de inibidores da monoamino-oxidase (IMAO): Fenzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida; b. Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS) c. uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos, antagonistas dos receptores alfa-1/beta- adrenérgicos combinados, sotalol, clonidina, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, nitratos, asenapina, alfa-metildopa d. histórico de hipersensibilidade ou reações adversas graves ao uso de quinazolininas (Prazosina, Doxazosina ou Terazosina); 9. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves – esquizofrenia, distúrbios bipolares não controlados, depressão maior com ideação suicida. 10. Pacientes grávidas ou em amamentação; 11. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo; 12. História <u>conhecida</u> de hipotensão ortostática, história inexplicada de síncope, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), hipotensão neuralmente mediada (no ano passado), insuficiência cardíaca (NYHA III ou IV), infarto do miocárdio (dentro de 3 meses da triagem), angina estável ou instável, cirurgia de bypass coronário (dentro de 3 meses da triagem), acidente vascular cerebral (dentro de 3 meses da triagem), doença carotídea sintomática, ou estenose mitral ou aórtica de intensidade moderada a grave;

<p>Critérios de Exclusão (cont...)</p>	<p>13. 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>14. Etilismo atual diário e/ou não controlado, o que na visão do investigador poderia comprometer a participação no estudo;</p> <p>15. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;</p> <p>16. Histórico clínico de deficiência hepática moderada a grave ou cirrose hepática com classificação de Child-Pugh C;</p> <p>17. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves;</p> <p>18. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;</p> <p>19. Quaisquer condições clínicas, incluindo psiquiátricas, as quais na visão do investigador poderia ser impeditiva do uso dos medicamentos da pesquisa</p> <p>20. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Doxazosina, Ivermectina, Interferon pegilado beta 1A ou Interferon pegilado Lambda</p> <p>21. Incapacidade de tomar medicações orais;</p>
<p>Desfechos Primários e Secundários:</p>	<p><u>Desfecho primário:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Avaliar o efeito da fluvoxamina, doxazosina interferon beta 1A, interferon lambda na redução da necessidade de atendimento de urgência associado a observação por período superior a 06h devido a agravamento do COVID-19; ○ Avaliar o efeito da fluvoxamina, ivermectina e doxazosina, interferon beta 1A, interferon lambda na redução da necessidade de Hospitalização devido complicações e/ou agravamento da COVID-19. <p><u>Desfecho Co-primário:</u> Avaliar o efeito da Fluvoxamina, Ivermectina e Doxazosina, Interferon pegilado beta 1A e Interferon pegilado lambda na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.</p> <p><u>Desfechos secundários:</u> Os desfechos secundários irão avaliar, em relação ao grupo placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mudança da carga viral na randomização, Dia 03 e dia 07 após randomização (somente para 400 pacientes que receberão produto médico investigacional por via subcutânea); ○ Tempo até melhora clínica (até 28 dias da randomização), definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização (escala OMS);

Desfechos Primários e Secundários:	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tempo até falência clínica, definida como tempo até necessidade de internação devido a progressão clínica da COVID-19 (infecção viral do trato respiratório inferior associado a dispneia necessitando de oxigenioterapia OU hospitalização devido a progressão da COVID-19) ou complicações diretamente associadas a COVID-19; ○ 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 de escala de sintomas de COVID-19 (D₁ a D₂₈) ○ Avaliação da Escala de piora clínica da OMS (D₁ a D₁₀) ○ Avaliação da Escala Global de saúde PROMIS (“Global-10”) dias 14 e 28 após randomização. ○ Avaliação da escala TICSM no dia 28 após randomização. ○ Taxa de mortalidade dos pacientes até o dia 14 e 28 após randomização; ○ Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação; ○ Reações adversas específicas às medicações em estudo: fluvoxamina, doxazosina, interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda.
Procedimentos	<p>Ver programação de procedimentos do estudo para detalhes e visitas aplicáveis.</p> <p><u>Visita 1 - visita de triagem (D₀).</u> Pacientes atendidos na rede de atenção primária ou nas unidades de pronto-atendimento do SUS 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"> • obtenção do o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para os sujeitos potencialmente elegíveis antes de quaisquer procedimentos relacionados a este protocolo. • checagem dos critérios de inclusão/ exclusão • documentação dos procedimentos de triagem (demografia, critérios de alto risco para covid-19 e medicações concomitantes) conforme descritas no protocolo. Os eventos adversos graves observados serão notificados em 24 horas do conhecimento do mesmo. • coleta de amostra para teste rápido de antígeno para SARS-CoV2 nos pacientes sem diagnóstico. Pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19 dentro de 07 dias da triagem não necessitam de realizar o exame. <p><u>Visita 2 - visita basal, randomização e administração da primeira dose do medicamento em investigação (D₀)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • A visita de randomização deve ser realizada imediatamente após a visita de triagem, na mesma avaliação. • realização dos procedimentos da visita basal, conforme fluxograma da pesquisa: <ul style="list-style-type: none"> ○ amostra de secreções de vias aéreas para realização de RT-PCR para Sars-CoV2 nos (a ser realizada em 400 pacientes iniciais alocados para recebimento de produto médico em investigação por via subcutânea); • teste urinário de gravidez para mulheres com pelo menos uma menstruação ocorrida nos últimos 12 meses; • checagem dos critérios de inclusão/ exclusão • randomização em sistema IWRS.

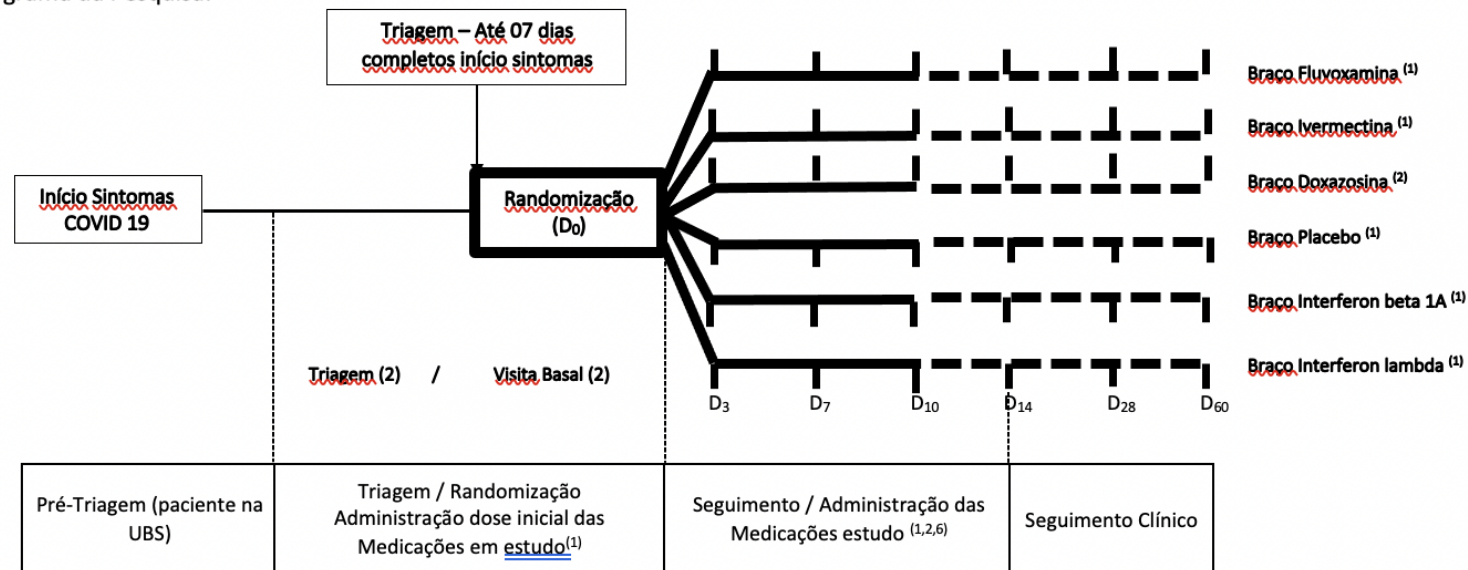
<p>Procedimentos (continuação)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • realização do questionário de síndrome gripal aguda da OMS • realização do questionário PROMIS-10 • aferição da oximetria digital. • aferição da Pressão arterial • randomização e entrega do medicamento em investigação conforme alocação 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 local. Todos os pacientes receberão também contato telefônico 24 hs, para ser acionado em caso de necessidade e serão orientados sobre o contato telefônico conforme previsto no protocolo, o qual será realizado pela equipe da pesquisa até o D₆₀. Pacientes alocados para medicação subcutânea a auto-coleta de swab nasal e/ou saliva para a realização de RT-PCR por ocasião da randomização, D₃, e D₇ tratamento (somente nos 400 pacientes iniciais). Os pacientes receberão visitas domiciliares para avaliação presencial no D₇ e D₁₄. Nestas visitas as amostras e materiais da pesquisa serão eventualmente recolhidos <p><u>Avaliações após randomização (braço fluvoxamina, ivermectina e correspondente placebo)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, e seguindo as orientações das autoridades de saúde no que tange às recomendações de confinamento e distanciamento dos casos. • Avaliações diárias de contato telefônico: entre D₁ e D₀₇ o paciente será monitorado diariamente através de contato telefônico e/ou vídeo-chamadas e será realizado o questionário de sintomas de síndrome gripal da OMS. Outros contatos telefônicos estão previstos conforme fluxograma do estudo; • Avaliação do D₁₀ e D₁₄ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos. • Avaliação do D₂₈ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos presencial. Será avaliado eventual persistência de sintomas surgidos por ocasião do diagnóstico de COVID-19. • Avaliação do D₆₀ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de persistência de sintomas após 28 dias. Será avaliado também eventuais complicações tardias referente a COVID-19. <p><u>Avaliações após randomização (braço doxazosina e placebo de doxazosina)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, e seguindo as orientações das autoridades de saúde no que tange às recomendações de confinamento e distanciamento dos casos. • Avaliações diárias de contato telefônico: entre D₁ e D₁₄ o paciente será monitorado diariamente através de contato telefônico e/ou vídeo-chamadas, as quais serão realizadas preferencialmente ANTES da tomada da medicação diária. Será aferido a pressão arterial do paciente através de aparelho automatizado de pressão arterial fornecido ao mesmo e a liberação da dose de doxazosina/ placebo de doxazosina seguirá fluxo específico baseado na pressão arterial e sintomas apresentados. Será realizado o questionário de sintomas de síndrome gripal da OMS. Outros contatos telefônicos estão previstos conforme fluxograma do estudo.
--	--

<p>Procedimentos (continuação)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação do D₁₄ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos. • Avaliação do D₂₈ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos presencial. Será avaliado eventual persistência de sintomas surgidos por ocasião do diagnóstico de COVID-19. • Avaliação do D₆₀ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de persistência de sintomas após 28 dias. Será avaliado também eventuais complicações tardias referente a COVID-19. <p><u>Avaliações após randomização (braço medicações administradas por via subcutânea: interferon pegilado beta 1A, interferon pegilado lambda e placebo de interferon)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • As avaliações dos pacientes serão realizadas por contato telefônico, aplicativos de mídias sociais, vídeo-chamadas ou telemedicina. Há previsão de visitas presenciais no dia D₇ e D₁₄, sendo estas preferencialmente visitas domiciliares devido ao fato do vírus ser altamente transmissível, e seguindo as orientações das autoridades de saúde no que tange às recomendações de confinamento e distanciamento dos casos. • Avaliações diárias de contato telefônico: entre D₁ e D₁₄ o paciente será monitorado diariamente através de contato telefônico e/ou vídeo-chamadas, visando a identificação de eventos adversos, reações adversas potencialmente relacionadas ao uso de interferon e avaliação clínica de sintomas e evolução do COVID-19. Será realizado o questionário de sintomas de síndrome gripal da OMS. Outros contatos telefônicos podem ser realizados visando avaliação da segurança do sujeito de pesquisa ou por demanda dos mesmos. • Avaliação do D₁₄ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos. • Avaliação do D₂₈ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de desfechos presencial. Será avaliado eventual persistência de sintomas surgidos por ocasião do diagnóstico de COVID-19. • Avaliação do D₆₀ – contato telefônico/ vídeo-chamada para avaliação da evolução do quadro clínico e verificação de persistência de sintomas após 28 dias. Será avaliado também eventuais complicações tardias referente a COVID-19. <p><u>Comitê de Acompanhamento da Pesquisa</u></p> <p>A pesquisa possui um comitê de adjudicação da pesquisa o qual é responsável por assegurar que os documentos-fonte que suportam o evento estejam adequados e que o diagnóstico dos eventos adversos estejam corretos e lastrados por documentação comprobatória. Na ausência da mesma os eventos serão analisados conforme as boas práticas em pesquisa e as informações certificadas pelo investigador principal de cada centro e anexadas ao prontuário de pesquisa.</p> <p>A pesquisa já possui um comitê independente de análise de segurança e dados, o qual já realizou duas análises interinas. Este comitê possui um plano pré-definido de análise estatística de dados e de segurança da pesquisa aprovado. As análises seguem as boas práticas clínicas, sendo realizadas de forma cega e com possível quebra do cego referente aos braços da pesquisa caso sejam atingidos os critérios pré-especificados para tal (ver composição do comitê em documento anexo ao dossiê regulatório).</p>
--	---

	<p>O comitê diretivo da pesquisa está constituído e o mesmo tem a finalidade de assegurar a integridade científica do estudo somado aos cuidados operacionais para a condução da pesquisa de forma adequada. O comitê de monitoramento de segurança é constituído por pesquisadores experientes externos para assegurar a segurança global dos sujeitos da pesquisa participantes e os dados dos grupos, de forma cega (ver composição do comitê em documento anexo ao dossiê regulatório). O comitê de acompanhamento dos desfechos irá reavaliar os desfechos clínicos identificados e assegurar que estes realmente se enquadram dentro dos desfechos previstos do estudo, utilizando critérios pré-definidos de classificação dos eventos.</p>
<p>Tamanho da Amostra</p>	<p>Está planejado randomizar um total de 3.645 pacientes, considerando desde o início deste programa de pesquisa.</p>
<p>Métodos Estatísticos</p>	<p>Este estudo está em andamento e considerou duas fases: (1) Fase piloto interna a qual considerou os primeiros 100 pacientes. Esta fase foi necessária devido às informações científicas as quais tem evoluído rapidamente, necessitando de respostas dos sistemas públicos de saúde e considerando a necessidade de eventuais ajustes visando o sucesso do estudo. Neste momento não foi realizado análises dos dados dos pacientes e estes foram inclusos para primeira análise interina, conforme planejado; e (2) Estudo Principal, o qual envolve a implementação plena do protocolo de pesquisa tendo a hospitalização como desfecho primário do estudo. Esta fase é também uma fase adaptativa, onde haverá 03 (três) análises interinas para avaliar os efeitos das intervenções em comparação com o braço placebo, aos 25, 50 e 75% da amostra total prevista.</p> <p>As adaptações críticas envolvem (a) retirada do braço placebo se houver grande benefício dos demais e (b) retirar eventual braço que não demonstre benefício ou atinja critérios de futilidade e (c) a adição de um novo braço de medicação. A amostra foi calculada inicialmente em 681 participantes por grupo, sendo um total de 2.724, sendo mantido um poder de 80% e um alfa bilateral de 0,05 para demonstrar uma razão de significância estatística de 0,80 (20% de redução de hospitalização entre os grupos e redução de óbitos se comparado com a população acometida simultaneamente pelo COVID-19). Foi Utilizado o software estatístico SAS versão 9.4 para este cálculo amostral. Nas duas análises interinas realizadas os desfechos primários e co-primários do estudo se apresentaram com uma taxa de incidência global acima do projetado nos cálculos iniciais, sendo recomendado pelo comitê independente de análise de dados e segurança não realizar modificações no cálculo amostral neste momento e reavaliar a possibilidade de mudança no cálculo amostral na próxima análise interina.</p> <p>Em 20 de Maio de 2.020 o protocolo de pesquisa tem registrado a randomização de 1602 pacientes. Com a introdução proposta de dois novos braços da pesquisa haverá a necessidade de adição de 921 pacientes adicionais para que os atuais braços possam atingir a meta de 681 participantes por grupo. Assim a nova amostra de pacientes do estudo completa, considerando desde o início do ensaio clínico será elevada para 3.645 pacientes.</p> <p>Conforme previsto o Comitê Independente de Análise de Dados e Segurança reuniu recentemente e, após a análise dos dados de forma cega recomendou:</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) a manutenção do andamento do estudo conforme planejado, sem alterações e; a realização de uma análise interina intermediária de segurança quando houver a inclusão de 120 pacientes nos braços de administração subcutânea de produto investigacional. Esta análise estará restrita a avaliação de reações adversas potencialmente associadas aos produtos investigacionais utilizados e eventos adversos. (2) Avaliar eventual desfecho em braços atuais do estudo, conforme plano de análise estatística;

<p>Métodos Estatísticos (cont.)</p>	<p>(3) Manter inicialmente a próxima análise interina conforme planejado (50% dos pacientes randomizados e com a D₁₄ completa)</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, Doxazosina, Interferon Pegilado, Beta 1A e Interferon Pegilado Lambda em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (Fluvoxamina: 10 dias; Ivermectina: 03 dias; Interferon pegilado beta 1A: dose única; interferon pegilado lambda: dose única. Para cada braço há o correspondente placebo, inclusive ajustado pelo peso (braço ivermectina). Medicções serão interrompidas a qualquer momento se houver evidência de reação adversa ou a critério do sujeito da pesquisa.
2. Doxazosina com titulação crescente, a partir de 01 ou 2 mg até 08 mg/ dia. Dose pode ser reduzida em caso de sintomas clínicos e/ou níveis de pressão arterial conforme programa de medição da mesma durante a administração do medicamento.
3. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
4. As visitas subsequentes: D₃, D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₆₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais em D₇ e D₁₄. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D₁₄ e D₂₈ são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. A visita D₆₀ é considerada visita pós estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
5. Contato diário por telefone (assinaladas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 7 de tratamento. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.
6. Nos braços Doxazosina e de medicações administradas por via subcutânea o contato telefônico será realizado diariamente até o D₁₄.

Tabela 5 Fluxograma de procedimentos: braço fluvoxamina, ivermectina, interferon pegilado beta 1A, interferon pegilado lambda e correspondente placebo

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO (Braço Fluvoxamina, Ivermectina e correspondente placebo)							
	V1 Triagem ⁽¹⁾	V2 Basal/ Randomiza ção ⁽²⁾	V3 Dia	V4 Dia 7	V5 Dia 10	V6 Dia 14	V7 Dia 28	V8 Dia 60 (EoS ou Término Precoce
			V3 ⁽³⁾ +1 dia	V4 ⁽³⁾ +1 dia	V5 ± 2 dias	V6 ⁽³⁾ ± 2 dias	V7 ⁽³⁾ ± 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						
Altura		X						
ECG (aferição do QT)		X						
Oximetria		X						
Teste Gravidez	X ⁽⁴⁾							
Eventos Adversos		X ⁽⁵⁾	X	X	X	X	X	X
Medicações concomitantes prévias		X	X	X	X			
Escala piora Clínica da OMS	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)		
Escala Global de Saúde PROMIS (Global-10)		X ^(6,7)				X ^(6,7)		X ^(6,7)
Randomização		X ⁽⁸⁾						
Administração Tratamento investigacional ⁽⁹⁾		X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾	X ⁽¹¹⁾			
Verificação dos desfechos clínicos		X ⁽¹²⁾	X	X	X	X	X	X ¹³
Escala TICSM – avaliação memória							X	
Teste Rápido para SARS-CoV2	X ⁽¹⁾							
Cartão de Identificação do paciente/ Contato telefônico		X						

Tabela 6 Fluxograma de procedimentos: braço doxazosina e correspondente placebo

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO (Doxazosina ou placebo de doxazosina)					
	V1 Triagem ⁽¹⁾	V2 Basal/ Randomização ⁽²⁾	V3 a V15 Dia 1 a 13	V16 Dia 14	V17 Dia 28	V18 Dia 60 (EoS ou Término Precoce)
			V3 – V15 ⁽³⁾ +1 dia	V16 ⁽³⁾ ± 2 dias	V17 ⁽³⁾ ± 3 dias	V18 ± 5 dias
Consentimento Livre e Esclarecido	X					
Revisão dos Critérios de Elegibilidade	X	X				
Demografia	X					
História Médica		X				
Exame Físico		X				
Peso		X				
Altura		X				
ECG (aferição do QT)		X				
Oximetria		X				
Aferição da Pressão Arterial		X	X	X		
Teste Gravidez	X ⁽⁴⁾					
Eventos Adversos		X ⁽⁵⁾	X	X	X	X
Medicações concomitantes prévias		X	X			
Escala piora Clínica da OMS	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)	X ^(6,7)		
Escala Global de Saúde PROMIS (Global-10)		X ^(6,7)		X ^(6,7)		X ^(6,7)
Randomização		X ⁽⁸⁾				
Administração Tratamento investigacional ⁽⁹⁾		X ⁽¹⁰⁾	X ⁽¹¹⁾			
Verificação dos desfechos clínicos		X ⁽¹²⁾	X	X	X	X ¹³
Escala TICSM – avaliação memória						X
Teste Rápido para SARS-CoV2	X ⁽¹⁾					

FLUXOGRAMA	CRONOGRAMA DE VISITAS DO ESTUDO (Doxazosina ou placebo de doxazosina)					
	V1 Triagem ⁽¹⁾	V2 Basal/ Randomização ⁽²⁾	V3 a V15 Dia 1 a 13	V16 Dia 14	V17 Dia 28	V18 Dia 60 (EoS ou Término Precoce
			V3 – V15 ⁽³⁾ +1 dia	V16 ⁽³⁾ ± 2 dias	V17 ⁽³⁾ ± 3 dias	V18 ± 5 dias
Cartão de Identificação do paciente/ Contato Telefônico		X				

- 1 Triagem e visita basal: devem ser realizadas no mesmo momento, por ocasião do atendimento na UBS. Teste rápido de antígeno para COVID-19 na visita de triagem
- 2 Paciente pode ser incluído na pesquisa SE já apresentar diagnóstico de COVID-19 por ocasião da visita basal e menos de 07 dias de sintomas gripais
- 3 Visitas realizadas através de contato telefônico, vídeo-chamada, telemedicina, calculadas em relação a data de randomização
- 4 Devem ser realizados em mulheres em idade fértil e/ ou potencial de engravidar. Mulheres em idade fértil devem necessariamente realizar método de contracepção durante os primeiros 15 dias da pesquisa.
- 5 Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
- 6 Questionários devem ser completados ANTES de quaisquer procedimentos da visita proposta. Somente pessoa não relacionada à pesquisa pode ajudar ao paciente durante o questionário. Nas visitas por telefone o paciente deve responder diretamente, no momento do contato.
- 7 Lembrar ao paciente que o mesmo responderá ao questionário no contato telefônico da visita anterior ao procedimento.
- 8 Após completar os procedimentos da visita de triagem/ basal e apresentar todos os critérios de inclusão / exclusão os pacientes devem ser imediatamente randomizados.
- 9 A medicação em estudo será administrada conforme prescrição. Os pacientes devem ser observados por 30 minutos após o início da medicação, onde a primeira dose deve ser administrada imediatamente à randomização, para capturar eventos adversos imediatos com a administração da medicação em estudo e a seguir liberados para o domicílio.
- 10 A Primeira dose do tratamento em investigação deve ser administrada no mesmo dia da randomização (imediatamente após randomizar)
- 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.
- 14 O Paciente fará a aferição da Pressão arterial em aparelho a ser fornecido para o mesmo (Aparelho automatizado de aferição da pressão arterial) ANTES da tomada das medicações: doxazosina ou placebo de doxazosina).

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico

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

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

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

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

1.2 Transmissão

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

Evidências oriundas de estudos epidemiológicos iniciais conformaram que a COVID-19 apresenta níveis mais altos de transmissibilidade e risco de pandemia do que o SARS-CoV, uma vez que o número reprodutivo efetivo (R_0) do COVID-19 foi identificado como próximo a 3.0, superior ao observado na SARS ($R_0 = 1,77$)¹⁰. Considerando os diversos estudos epidemiológicos atualmente disponíveis, considera-se que o R_0 do COVID-19 está situado em algum ponto entre 2,6 a 4,71¹². O Período de incubação médio estimado até que surjam os primeiros sintomas é de $4,8 \pm 2,6$ dias (CI 4,1-7,0; mediana 5,2)^{9,10}. As diretrizes mais recentes das autoridades de saúde chinesas declararam uma duração média de incubação de 7 dias, variando de 2 a 14 dias¹².

Dados atuais reforçam a preocupação acerca da transmissão assintomática. Cerca de 86% de todas as infecções não foram documentadas (IC 95%: [82% –90%]) antes das restrições de viagem propostas pelo governo Chinês em 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 mesmo⁹.

1.3 Manifestações Clínicas e perfil de Risco

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

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

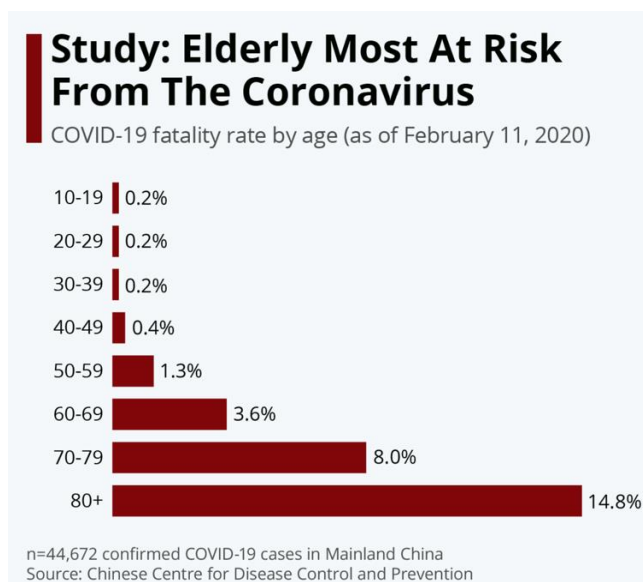


Figura 1 - Mortalidade ajustada por idade

A mortalidade também é elevada em alguns estratos de doenças, conforme inicialmente sugerido pelos primeiros estudos epidemiológicos realizados nos casos em 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 co-morbidades¹³.

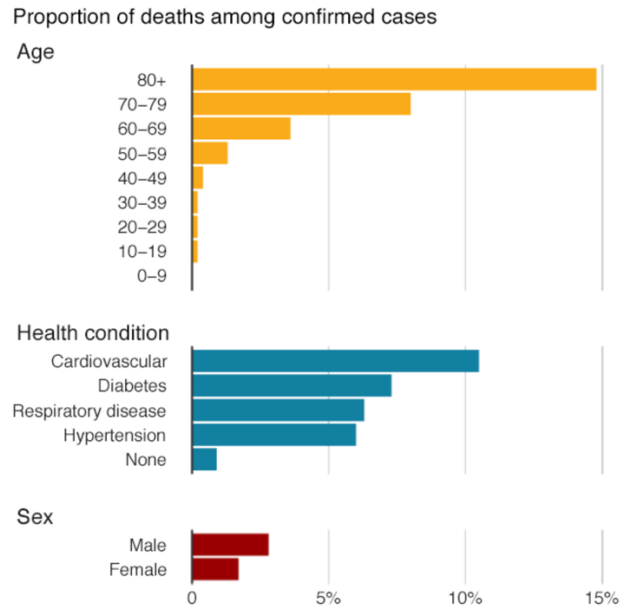


Figura 2 - Mortalidade Global por faixa Etária – COVID-19

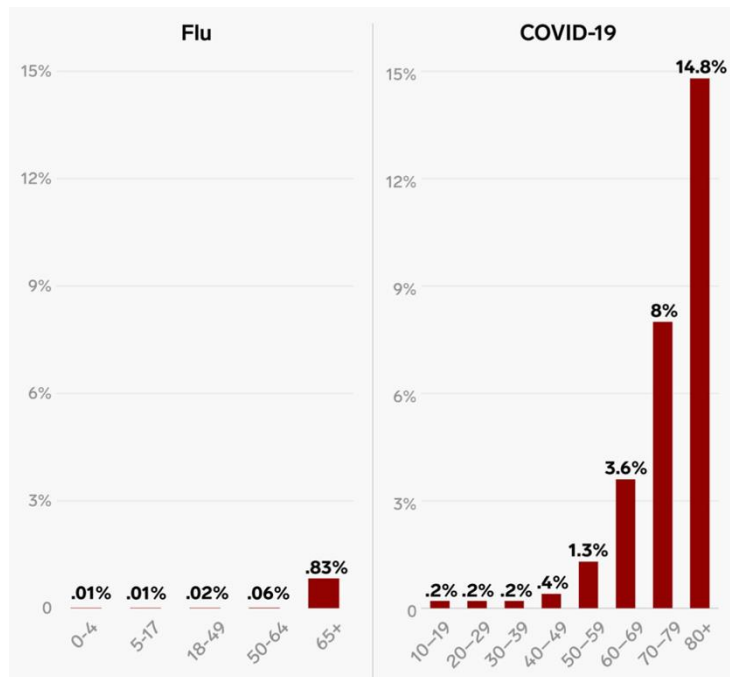


Figura 3 - Mortalidade da influenza e COVID-19

1.4 Mecanismos de infectividade

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

1.5 Resposta Imune em COVID-19

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

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

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

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

Dados de ensaios controlados aleatórios, séries de casos retrospectivos de pacientes com COVID-19 grave ou crítico tratados com tocilizumab ou siltuximab sugerem que a inibição do eixo de sinalização IL-6 pode ser eficaz^{26,53}. Entretanto, conclusões preliminares de um ensaio randomizado, cego e controlado por placebo de sarilumabe na COVID-19 sugerem que o direcionamento do eixo de sinalização da IL-6 em pacientes com doença já avançada pode

não ser tão eficaz quanto sugerem os dados observacionais⁵⁴. Embora os tratamentos imunossupressores provavelmente tenham um papel importante na COVID-19²⁷, o custo considerável, a disponibilidade limitada, o potencial para eventos adversos graves limitam a aplicação de terapias biológicas visando diferentes eixos de citocinas na COVID-19.

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

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

1.6 Necessidade de estudos para tratamento do COVID - 19

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

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

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

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

Até o momento não existem tratamentos específicos para o COVID-19. Desde o surgimento desta doença até os dias atuais existem uma miríade de propostas de protocolos

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

2 OBJETIVOS DO ESTUDO

O objetivo deste estudo avaliar a eficácia, segurança e benefício do uso de Fluvoxamina, Ivermectina, Doxazosina, Interferon Pegilado Beta 1^a e Interferon Lambda em pacientes acometidos agudamente com o COVID-19 e sintomas respiratórios leves, atendidos em unidades de pronto-atendimento e/ou Unidades Básicas de Saúde do Sistema Único de Saúde do Brasil, através de um protocolo de pesquisa desenhado com 06 braços de tratamento (incluindo placebo): (1) Fluvoxamina; (2) Ivermectina; (3) Doxazosina (4) Placebo, (5) Interferon pegilado beta 1A e (6) Interferon Pegilado Lambda.

A participação do sujeito de pesquisa no protocolo é de 60 dias, sendo os 14 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 > 06 horas, em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações associadas a esta doença;
- Redução da necessidade de hospitalização por progressão da COVID-19 (agravamento da pneumonia viral) e/ou complicações decorrentes desta em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações; associadas a esta doença

Objetivo/ desfecho co-primário:

Avaliar o efeito da Fluvoxamina, Ivermectina, Doxazosina, Interferon Pegilado Beta 1A e Interferon Lambda na redução da mortalidade associada ao COVID-19 até 28 dias da randomização.

2.2 Objetivos/ desfechos secundários

Os objetivos secundários propostos são Avaliar, em comparação com placebo, o efeito da fluvoxamina, ivermectina, doxazosina, interferon pergilado beta e interferon pergilado gama nos seguintes parâmetros:

- Redução da carga viral após randomização (D₃ e D₇) (somente braço medicações injetáveis, 400 pacientes iniciais);
- Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização
- Eventos adversos sérios após randomização;
- Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar/ atendimento de urgência devido a progressão do COVID-19
- Tempo entre o início tratamento até necessidade de Internação hospitalar por quaisquer causas;
- Segurança e tolerabilidade dos regimes de tratamento propostos;
- Escala de qualidade de vida e sintomas (Escala PROMIS-10 e Escala OMS).
- Escala de avaliação de memória TICSM no dia 28 pós randomização
- Tempo início tratamento até óbito (randomização até 28 dias).
- Reações adversas associadas aos regimes propostos de tratamento

2.3 Objetivos exploratórios

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

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, doxazosina, interferon pegilado beta 1A e interferon pegilado lambda 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. Doxazosina
5. Interferon pegilado beta 1A
6. Interferon Lambda

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

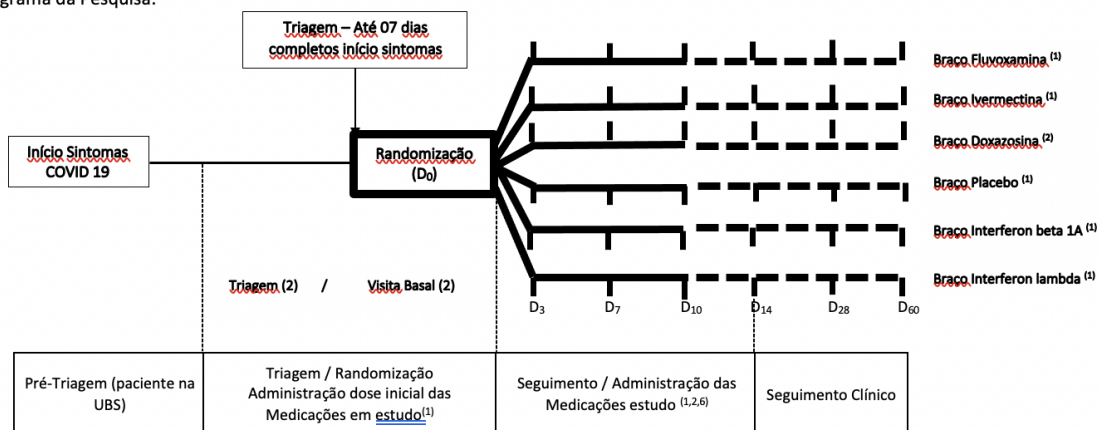
O protocolo é desenhado para atingir 681 pacientes em cada um dos 5 grupos acima, em razão randomização de 1:1:1:1 (total: 2.724 pacientes). Considerando desde o início do ensaio clínico e as retiradas de um braço de tratamento (Metformina e Ivermectina), serão necessários a randomização adicional de 921 pacientes para que sejam atingidos o número esperado de 681 pacientes nos braços atuais da pesquisa e os dois propostos nesta emenda, o que proporcionará um total de 3.645 pacientes ao final do estudo conforme atualmente planejado.

O protocolo possui fase adaptativa com análise interina cega para controle de erros do tipo I a nível de tolerância de 5% (97,5% ou mais de probabilidade de superioridade em relação

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

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

Fluxograma da Pesquisa:



1. Tratamento: Fluvoxamina, Doxazosina, Interferon Placebo, Beta 1A e Interferon Placebo, Lambda em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (Fluvoxamina: 10 dias; Ivermectina: 03 dias; Interferon placebo beta 1A: dose única; interferon placebo lambda: dose única. Para cada braço há o correspondente placebo, inclusive ajustado pelo peso (braço Ivermectina). Medicações serão interrompidas a qualquer momento se houver evidência de reação adversa ou a critério do sujeito da pesquisa.
2. Doxazosina com titulação crescente, a partir de 01 ou 2 mg até 08 mg/ dia. Dose pode ser reduzida em caso de sintomas clínicos e/ou níveis de pressão arterial conforme programa de medição da mesma durante a administração do medicamento.
3. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
4. As visitas subsequentes: D₃, D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₆₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais em D₇ e D₁₄. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D₁₄ e D₂₈ são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. A visita D₆₀ é considerada visita pós estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
5. Contato diário por telefone (assinadas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 7 de tratamento. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.
6. Nos braços Doxazosina e de medicações administradas por via subcutânea o contato telefônico será realizado diariamente até o D₁₄.

Figura 4 – Fluxograma da pesquisa

3.2 Justificativa do desenho do estudo

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

3.3 Racional para o uso de fluvoxamina

A fluvoxamina é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS) e um agonista dos receptores S_1R ⁷⁸. 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 inflamação⁷⁹. A proteína S_1R demonstrou inibir a enzima 1α do sensor de estresse do ER que requer inositol (IRE_1) splicing mediado de XBP_1 , um regulador fundamental na produção de citocinas⁸⁰. 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 sepse⁸¹. 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 S₁R 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 S₁R). Ao investigar o mecanismo subjacente a esse efeito, os autores demonstraram que os receptores de S₁R inibem a atividade de IRE₁, que por sua vez impede a produção excessiva de citocinas. Em um experimento usando sangue periférico humano, eles também mostraram que a fluvoxamina pode reduzir a produção de citocinas induzida por LPS pelas células humanas. No caso de COVID-19, a ação agonista S₁R da fluvoxamina pode ter uma capacidade semelhante para reduzir a resposta inflamatória excessiva induzida pela infecção viral, reduzindo assim os danos aos órgãos mediados por inflamação.

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

Os coronavírus utilizam proteases do tipo catepsinas, presentes no endossomo tardio para facilitar a entrada na célula e remodelar fagossomas e membranas do retículo endoplasmático, transformando-os em locais de “replicação viral”^{82,83}. 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^{84,85}. Foi demonstrado que Nsp6 adicional se associa fisicamente com S₁R⁸⁶. De forma crítica, S₁R não apenas conduz precocemente estágio de autofagia através da via IRE₁/UPR, mas também é essencial para a fusão lisossomal e para completar a autofagia, provavelmente acompanhando componentes do complexo SNARE⁸⁷. É possível que a ativação de S₁R com fluvoxamina pode superar a inibição de Nsp6 de S₁R para permitir que a autofagia elimine SARS-CoV2. Outros também reconheceram o direcionamento da via da autofagia como uma estratégia promissora para tratar SARS-CoV2^{88,89}.

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 cérebro⁹⁰. No caso do COVID-19, isso pode aumentar os efeitos do tratamento no epitélio das vias aéreas⁹¹. 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^{92,93}.

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^{94,95,96}. Agonistas S₁R (como fluvoxamina) regulam o estresse associado ao ER. Os efeitos do ligante S₁R durante o estresse ER mediado e outras funções do ER podem reduzir disfunção / dano de órgão^{97,98}.

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^{99,100}.

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^{101,102}. A melatonina pode atuar nesta via de NLRP3 para reduzir a inflamação^{103,104}. A fluvoxamina inibe o metabolismo da melatonina, portanto pode aumentar o nível de melatonina no organismo, o que pode ser benéfico no COVID-19¹⁰⁵.

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^{106,107,108,109,110,111,112,113,114}.

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- κ B (NF- κ B), fator envolvido em resposta inflamatória descontrolada^{115,116,117}.

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^{118,119,120,121}; (2) acelera a recuperação clínica, minimizando a evolução para complicações em pacientes com quadro clínico leve e moderada se tratados logo após os sintomas^{122,123,124}; (3) acelera a recuperação e evita a admissão na UTI e morte de pacientes hospitalizados^{125,126,127,128} 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.^{129,130}

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.

Visando um racional atualizado sobre a ivermectina, foi adicionado na emenda anterior um documento resumo sobre os principais estudos de farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e dados pré-clínicos referente ao uso deste fármaco em diversos mRNA vírus e dados iniciais sobre ensaios clínicos em COVID-19 (ver documento 17_IVERMECTINA_REVISAO_SUMARIA_FARMACOLOGIA_FARMACOCINETICA_ENSAIOS_CLINICOS_DOC).

3.5 Racional para o uso da Doxazosina

Recentemente foi demonstrado que a síndrome de liberação citocínica, frequentemente observada em infecções bacterianas, células CAR-T e outras terapias de ativação de células T é acompanhada por um surto de liberação de catecolaminas¹³¹. As catecolaminas aumentam a lesão inflamatória ao aumentar a produção de IL-6 e outras citocinas através de um loop de alimentação auto-amplificante nas células imunes (macrófagos e células-T) que requer sinalização do receptor alfa-1 adrenérgico¹³¹. Outros estudos demonstraram em modelos animais que a produção de catecolaminas a partir de células imunes aumenta a produção de citocinas a jusante e aumenta a lesão pulmonar inflamatória, enquanto o bloqueio da sinalização de catecolaminas diminui a inflamação pulmonar^{132,133}. A inibição profilática da síntese de catecolaminas pelo tratamento com metirosina, um antagonista da tirosina hidroxilase, reduz os níveis de catecolaminas e as respostas das citocinas e resulta em um aumento acentuado da sobrevivência após vários estímulos inflamatórios em camundongos⁶³. Proteção semelhante contra um estímulo hiperinflamatório foi observada após a administração de prazosin¹³¹, demonstrando que o antagonismo do receptor alfa-1 adrenérgico também pode prevenir a tempestade de citocinas em camundongos.

Estudos adicionais têm explorado os efeitos do bloqueio alfa-adrenérgico na prevenção ou proteção de cascatas inflamatórias e lesões induzidas por citocinas. Em modelos de edema pulmonar que são caracterizados por inflamação e acúmulo de neutrófilos, o bloqueio adrenérgico com fentolamina ou prazosina atenuou o aumento de citocinas pró-inflamatórias no pulmão e sangue periférico, e resultou na restauração da capacidade normal de transporte de fluido do epitélio alveolar após o choque hemorrágico^{134,135}. Em um modelo de encefalite de tronco

encefálico, o bloqueio precoce do receptor alfa-1 adrenérgico permitiu preservar o débito cardíaco, reverter a infiltração de neutrófilos nos pulmões e prevenir o edema pulmonar hemorrágico^{136,137}. Também foi encontrada a prazosina para suprimir a expressão clínica e histológica da encefalomielite auto-imune experimental em modelos pré-clínicos^{138,139,140}.

Em um modelo de lesão de isquemia-reperfusão em camundongos, a administração de prazosina levou a uma diminuição dos níveis de expressão de IL-6, TNF- α , IL-10 e IL-1, e preveniu a mortalidade¹⁴¹. Em humanos, a prazosina é um tratamento de primeira linha na envenenamento por escorpiões, um processo que envolve respostas inflamatórias desreguladas que podem progredir para a SDRA¹⁴². A expressão dos receptores alfa-1 adrenérgicos é aumentada durante a sepse¹⁴³, e os níveis de catecolaminas são elevados em choque séptico¹⁴⁴. Finalmente, o antagonismo dos receptores alfa-1 adrenérgicos tem demonstrado bloquear a produção de citocinas nas células mononucleares do sangue periférico humano de pacientes com artrite poliarticular juvenil, e o tratamento com doxazosina abortou qualquer secreção IL-6 catecolamina-induzida¹⁴⁵.

Juntas, estas descobertas oferecem uma razão para estudar os antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos como a doxazosina ou prazosina na profilaxia de pacientes com COVID-19. Estudos clínicos prospectivos e randomizados de antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1 administrados antes do início de sintomas graves, como proposto aqui, são necessários para avaliar sua utilidade na prevenção da síndrome de liberação citocínica e na redução da morbidade e mortalidade em pacientes com COVID-19²⁰. A prazosina tem uma meia-vida significativamente mais curta do que o mesilato de doxazosina (2-3 horas versus 22 horas, respectivamente)^{146,147}. Como tal, o mesilato de doxazosina pode facilitar a dosagem no ambiente ambulatorial, aumentar a adesão e, assim, reduzir os episódios subterapêuticos¹⁴⁸. Enquanto temos usado prazosina em modelos pré-clínicos de tempestade de citocinas, a doxazosina - como a prazosina - inibe todos os três subtipos de receptores alfa-1 adrenérgicos¹⁴⁹. Como a doxazosina não inibe os receptores alfa-2 adrenérgicos (que não medeiam os efeitos imunomoduladores desejados) e liga os três receptores alfa-1 adrenérgicos como um antagonista puro (e não como um agonista inverso)^{131, 150, 151}, o uso da doxazosina pode ter um perfil de segurança ainda mais favorável. Isto é apoiado por ensaios clínicos com desenho cruzado comparando a doxazosina com o antagonista dos receptores alfa-1

adrenérgicos da próstata, que não mostrou diferenças significativas nos eventos adversos relacionados à pressão sanguínea.

3.5.1 Riscos potenciais conhecidos

A doxazosina é uma droga derivada da quinazolina e comumente usada no tratamento a longo prazo de pacientes com hiperplasia prostática benigna e hipertensão arterial¹⁴⁶. Semelhante a outros antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos, a doxazosina é barata e segura para uso ambulatorial. Embora o perfil de segurança da doxazosina para a modulação da hiperinflamação seja desconhecido, seu uso comum para hipertensão e hiperplasia benigna da próstata tem sido bem documentado, particularmente na coorte de idade mais avançada que a COVID-19 impactou mais seriamente.

Dado o papel da sinalização alfa-adrenérgica na regulação do tônus vascular e da pressão arterial, prevê-se que as reações adversas relacionadas à diminuição da resistência vascular sistêmica sejam as mais comuns. O risco associado às alterações na pressão arterial é associado ao pelo aumento da dose¹⁴⁶.

Embora o bloqueio dos receptores alfa-1 adrenérgicos baixe a pressão arterial em pacientes hipertensos com maior resistência vascular periférica, a doxazosina não resultou em um efeito clinicamente significativo de redução da pressão arterial em homens normotensos tratados para hiperplasia benigna da próstata. A porcentagem de pacientes normotensos com pressão arterial sistólica sentada inferior a 90 mmHg e/ou pressão arterial diastólica inferior a 60 mmHg a qualquer momento durante o tratamento com doxazosina (faixa de dose de 1-8 mg diários) não diferiu significativamente entre doxazosina vs. placebo (6,7% vs 5%, respectivamente)¹⁴⁶. Em dados combinados de 7 ensaios controlados por placebo para hiperplasia benigna da próstata em pacientes hipertensos e normotensos, a incidência relatada de hipotensão foi de 1,7% para pacientes que receberam doxazosina (n=665) e 0% para pacientes que receberam placebo (n=300) (Tabela 1)¹⁴⁶. Em pacientes com hipertensão, a doxazosina (em doses de 1-16 mg diários) diminuiu a pressão arterial em cerca de 10/8 mmHg em comparação com placebo na posição de pé e cerca de 9/5 mmHg na posição supina durante as 24 horas. Em ensaios clínicos controlados para hipertensão, a incidência relatada de

hipotensão com doxazosina de liberação imediata foi de 1% no grupo de tratamento (n=339), em comparação com 0% no grupo placebo (n=336) (Tabela 2)¹⁴⁶.

Em ensaios clínicos de > 1500 pacientes com hipertensão, a síncope foi relatada em 0,7% dos pacientes. Nenhum destes eventos ocorreu na dose inicial de 1 mg diária e 1,2% (8/664) ocorreu a 16 mg diários. Em ensaios clínicos controlados por placebo de pacientes com hiperplasia prostática benigna, apenas 0,5% (3/665) tomando doxazosina relataram síncope¹⁴⁶. No seguimento de extensão a longo prazo de ~450 pacientes com hiperplasia benigna da próstata, a síncope foi relatada em 0,7%¹⁴⁶. O risco de hipotensão ortostática é minimizado iniciando a terapia a 1 mg diários e titulando a cada duas semanas a 2, 4, ou 8 mg diários¹⁴⁶. Em ensaios clínicos controlados para hipertensão, a incidência relatada de hipotensão postural com doxazosina de liberação imediata foi de 0,3% no grupo de tratamento (n=339), em comparação com 0% no grupo placebo (n=336) (Tabela 2)¹⁴⁶. Em ensaios controlados com placebo em hiperplasia prostática benigna, a incidência de hipotensão ortostática com doxazosina foi de 0,3% e não aumentou com o aumento da dosagem para 8 mg diários. A incidência de descontinuação da droga devido a sintomas hipotensivos ou ortostáticos foi de 3,3% com doxazosina e 1% com placebo¹⁴⁶. Para diminuir a probabilidade de hipotensão e síncope, o tratamento neste estudo será iniciado a 1 mg diários com posterior aumento da dose informada dos sintomas.

A incidência de outros eventos adversos foi determinada a partir de ensaios clínicos em 965 pacientes com hiperplasia benigna da próstata (dados combinados de eventos adversos de sete ensaios controlados por placebo de doxazosina em doses de 1-16 mg em pacientes hipertensos e 0,5-8 mg em pacientes normotensos estão resumidos na Tabela 1). Não foi observada diferença significativa na incidência de eventos adversos em comparação com placebo, exceto no caso de tontura, fadiga, hipotensão, edema e dispnéia¹⁴⁶. Em pacientes com cirrose (Child- Pugh Classe A), a administração de doxazosina 2 mg mostrou um aumento de 40% na exposição à doxazosina. O uso de doxazosina em pacientes com deficiência hepática grave (Child-Pugh Classe C) não é recomendado (pacientes com cirrose conhecida são excluídos deste estudo)¹⁵². A síndrome intra-operatória da íris frouxa foi observada durante a cirurgia de catarata em alguns pacientes sobre ou previamente tratados com bloqueadores de receptores alfa-1 adrenérgicos. Leucopenia e neutropenia reversíveis leves têm sido relatadas. Nenhum paciente ficou sintomático como resultado da baixa contagem de leucócitos ou

neutrófilos. Muito raramente, o priapismo pode ocorrer, o que requer reconhecimento e gerenciamento rápidos. A administração concomitante de doxazosina com um inibidor de fosfodiesterase 5 pode resultar em efeitos aditivos de diminuição da pressão arterial e hipotensão sintomática.

Os inibidores potentes de CYP3A podem aumentar a exposição à doxazosina¹⁵². Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Um único estudo de caso relata que a doxazosina está presente no leite humano, o que resultou em uma dose infantil de menos de 1% da dosagem ajustada ao peso materno e uma relação leite/plasma de 0,183. Reações adversas com incidência inferior a 1% mas de interesse clínico são (doxazosina vs. placebo): angina de peito (0,6% vs. 0,7%), hipotensão postural (0,3% vs. 0,3%), síncope (0,5% vs. 0,0%), taquicardia (0,9% vs 0,0%); disúria (0,5% vs. 1,3%); diminuição da libido (0,8% vs. 0,3%). Em geral, a doxazosina tem um perfil de efeito colateral comparável a outros bloqueadores de receptores alfa-1 adrenérgicos.

Tabela 7. Eventos adversos relatados para a doxazosina em comparação com placebo em ensaios clínicos de hiperplasia benigna da próstata

ADVERSE REACTIONS DURING PLACEBO-CONTROLLED STUDIES BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA		
Body System	CARDURA (N=665)	PLACEBO (N=300)
BODY AS A WHOLE		
Back Pain	1.8%	2.0%
Chest Pain	1.2%	0.7%
Fatigue	8.0%*	1.7%
Headache	9.9%	9.0%
Influenza-like Symptoms	1.1%	1.0%
Pain	2.0%	1.0%
CARDIOVASCULAR SYSTEM		
Hypotension	1.7%*	0.0%
Palpitation	1.2%	0.3%
DIGESTIVE SYSTEM		
Abdominal Pain	2.4%	2.0%
Diarrhea	2.3%	2.0%
Dyspepsia	1.7%	1.7%
Nausea	1.5%	0.7%
METABOLIC AND NUTRITIONAL DISORDERS		
Edema	2.7%*	0.7%
NERVOUS SYSTEM		
Dizziness [†]	15.6%*	9.0%
Mouth Dry	1.4%	0.3%
Somnolence	3.0%	1.0%
RESPIRATORY SYSTEM		
Dyspnea	2.6%*	0.3%
Respiratory Disorder	1.1%	0.7%
SPECIAL SENSES		
Vision Abnormal	1.4%	0.7%
UROGENITAL SYSTEM		
Impotence	1.1%	1.0%
Urinary Tract Infection	1.4%	2.3%
SKIN & APPENDAGES		
Sweating Increased	1.1%	1.0%
PSYCHIATRIC DISORDERS		
Anxiety	1.1%	0.3%
Insomnia	1.2%	0.3%

*p ≤ 0.05 for treatment differences

[†]Includes vertigo

Tabela 8. Eventos adversos relatados para a doxazosina em comparação com placebo em ensaios clínicos de hipertensão

	ADVERSE REACTIONS DURING PLACEBO-CONTROLLED STUDIES	
	HYPERTENSION	
	DOXAZOSIN (N=339)	PLACEBO (N=336)
CARDIOVASCULAR SYSTEM		
Dizziness	19%	9%
Vertigo	2%	1%
Postural Hypotension	0.3%	0%
Edema	4%	3%
Palpitation	2%	3%
Arrhythmia	1%	0%
Hypotension	1%	0%
Tachycardia	0.3%	1%
Peripheral Ischemia	0.3%	0%
SKIN & APPENDAGES		
Rash	1%	1%
Pruritus	1%	1%
MUSCULOSKELETAL SYSTEM		
Arthralgia/Arthritis	1%	0%
Muscle Weakness	1%	0%
Myalgia	1%	0%
CENTRAL & PERIPHERAL N.S.		
Headache	14%	16%
Paresthesia	1%	1%
Kinetic Disorders	1%	0%
Ataxia	1%	0%
Hypertonia	1%	0%
Muscle Cramps	1%	0%
AUTONOMIC		
Mouth Dry	2%	2%
Flushing	1%	0%
SPECIAL SENSES		
Vision Abnormal	2%	1%
Conjunctivitis/Eye Pain	1%	1%
Tinnitus	1%	0.3%
PSYCHIATRIC		
Somnolence	5%	1%
Nervousness	2%	2%
Depression	1%	1%
Insomnia	1%	1%
Sexual Dysfunction	2%	1%
GASTROINTESTINAL		
Nausea	3%	4%
Diarrhea	2%	3%
Constipation	1%	1%
Dyspepsia	1%	1%
Flatulence	1%	1%
Abdominal Pain	0%	2%
Vomiting	0%	1%

3.5.2 Benefícios potenciais conhecidos

3.5.2.1 Benefícios potenciais do tratamento

Até a presente data nenhum ensaio clínico prospectivo e controlado examinou o papel dos antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos para a prevenção da hiperinflamação e mortalidade na pneumonia, SARA, ou COVID-19. Pesquisadores da Universidade de Johns Hopkins liderados pelo prof. Chetan Bettegowda realizaram uma série de estudos de coorte, abrangendo diferentes populações, grupos etários, demográficos e países.

Foi avaliado o uso ativo de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos em pacientes diagnosticados com angústia respiratória aguda ou pneumonia a partir do Banco de Dados de Pesquisa MarketScan. Foi adotado a categoria de pneumonia da Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) para identificar pacientes com pneumonia e o código 518,82 do CID-9 para identificar a angústia respiratória aguda. Foi considerado nesta avaliação homens com mais de 45 anos de idade porque menos de 10% dos pacientes tratados eram mulheres e uma fração ainda menor de pacientes tinha menos de 45 anos de idade, tornando o tamanho das amostras nessas subpopulações insuficiente para estimar de forma confiável as associações causais. Foi estimado o odds ratio (OR), intervalos de confiança (CI) e valores-p para os modelos não ajustados usando um teste exato de Fisher. Os modelos foram então ajustados para idade, ano fiscal, internação hospitalar prévia, total de dias anteriores como paciente internado e comorbidades identificadas em encontros de saúde no ano anterior (incluindo hipertensão, doença isquêmica do coração, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus). Para modelos ajustados, usamos regressão logística para estimar OR's, perfil de máxima probabilidade para estimar CI's, e teoria clássica assintótica para obter os valores-p. Foi adotado ainda a correspondência 5:1 via distância Mahalanobis e utilizado um teste Cochran-Mantel-Haenszel para calcular ORs, CIs e valores-p. Para alcançar um melhor equilíbrio covariável entre os grupos de tratamento e controle para todas as análises acima, a amostra foi restringida à faixa com sobreposição de propensão. Para avaliar a invariância de nossos resultados às escolhas metodológicas, foi adotado outros métodos duplamente robustos e relações causais não paramétricas. O método de

análise primária em todos os casos é a abordagem combinada relatada nos resultados da Cochran-Mantel-Haenszel.

3.5.2.2. Benefício sobre a mortalidade na angústia respiratória aguda

Foi investigado o efeito dos antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos na ventilação e mortalidade em pacientes que se apresentam com problemas respiratórios agudos usando o banco de dados MarketScan (anos 2007-2015). Nesta coorte (n=13.125), o uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos, em comparação aos pacientes os quais não utilizaram estas medicações, foi associado a uma incidência 22% menor (redução do risco relativo) de ventilação mecânica ($p \leq 0.009$) e uma incidência 38% menor de ventilação e morte ($p \leq 0.023$). Para a tamsulosina, o antagonista receptor adrenérgico alfa-1 mais comumente utilizado, os pacientes que apresentavam angústia respiratória aguda tinham uma incidência 35% menor de ventilação mecânica e uma incidência de ventilação e morte 55% menor ($p \leq 0.002$ e $p \leq 0.015$, respectivamente) (Figura 5).

3.5.2.3. Benefício sobre a mortalidade em pneumonia

Em seguida a análise foi expandida aos pacientes que apresentavam pneumonia (n=108.956), dos quais 5% também foram incluídos na coorte de problemas respiratórios agudos. Neste modelo o uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos estava associado a uma incidência 13% menor de ventilação mecânica ($p \leq 0.001$) e uma incidência 16% menor de ventilação e morte ($p \leq 0.040$). Os pacientes com pneumonia utilizando tamsulosina apresentaram uma incidência de ventilação mecânica 16% menor e uma incidência de ventilação e morte associada a ventilação artificial 20% menor se comparado a pacientes os quais não utilizaram estas medicações ($p \leq 0.001$ e $p \leq 0.042$, respectivamente) (Figura 6).

MarketScan: Acute Respiratory Distress (n=13,125)

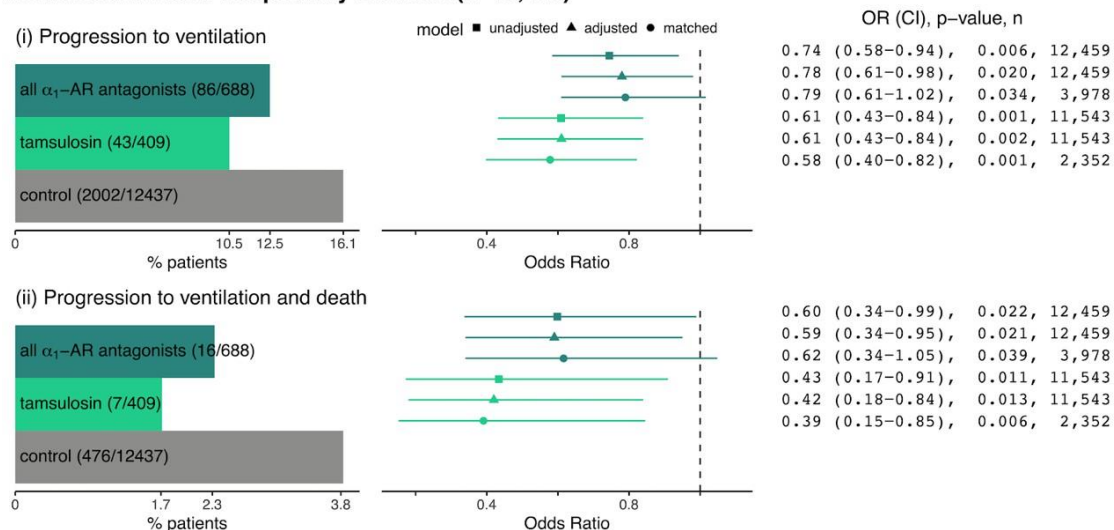


Figura 5. Risco de ventilação mecânica e morte em pacientes hospitalizados que apresentam angústia respiratória aguda (MarketScan Research Database). (i) Número e proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica com base no uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos (quaisquer), tamsulosina, ou nenhum dos dois (controles) na linha de base (esquerda); índices de probabilidade e intervalos de confiança (não ajustados, ajustados e combinados) e p-valores para os mesmos grupos (direita). (ii) O mesmo que (i), mas para pacientes que necessitaram de ventilação e morreram. Os antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos foram associados a um risco reduzido de ventilação e morte.

MarketScan: Pneumonia (n=108,956)

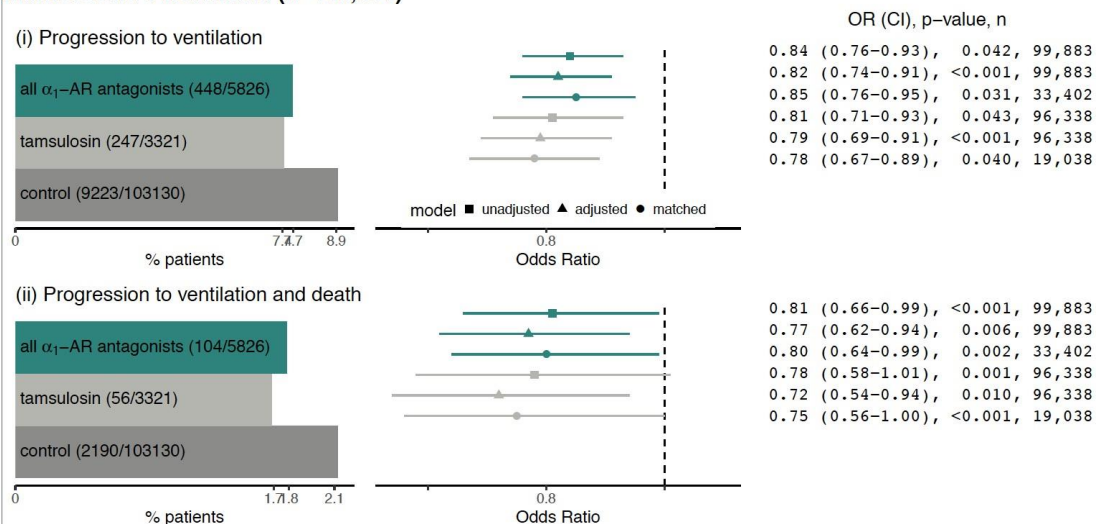


Figura 6. Risco de ventilação mecânica e morte em pacientes hospitalizados que apresentam pneumonia (MarketScan Research Database). (i) Número e proporção de pacientes que necessitaram de ventilação mecânica com base no uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos (quaisquer), tamsulosina, ou nenhum dos dois (controles) na linha de base (esquerda); proporções de probabilidade e intervalos de confiança e p-valores para os mesmos grupos (direita). (ii) O mesmo que (i), mas para pacientes que necessitaram de ventilação e morreram.

3.5.2.4 Benefício sobre a mortalidade em uma coorte sueca

As análises dos dados americanos (acima) se concentraram exclusivamente nos homens, devido às tendências de prescrição nos Estados Unidos. Portanto, expandimos nossas análises para dados nacionais de saúde suecos (n=196.635). Na Suécia, os antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos são mais comumente prescritos para hipertensão, tornando o equilíbrio de gênero mais igual (quase 20% dos indivíduos que tomam antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos na Suécia são mulheres em comparação com menos de 10% nos Estados Unidos).

Como a ventilação mecânica não está codificada no banco de dados sueco, foi considerado apenas a mortalidade como um resultado, o que provavelmente subestima o tamanho do efeito devido a mortes por outras causas. No entanto, o uso de antagonistas receptores alfa-1 adrenérgicos foi associado a um risco reduzido de morte em um modelo correspondente de 9.882 pacientes (OR 0,78, CI 0,64- 0,93; p=0,004) (dados não publicados).

3.5.3.5 Benefício sobre a mortalidade em uma coorte dinamarquesa

Um estudo coorte avaliando a relação entre bloqueio alfa-adrenérgico e mortalidade na sepsis pulmonar e associada a influenza foi recentemente publicado¹⁵³. Nesta coorte foram avaliados 528.467 dinamarqueses residentes (com 40 anos ou mais, média idade 75,0 anos) os quais foram hospitalizados por pneumonia ou influenza especificamente; 21.772 (4,1%) dos pacientes estavam usando ativamente antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos sendo 9.119 (1,7%) em uso crônico. Um total de 41.276 hospitalizações incluiu admissão na UTI e um total de 77.197 pacientes faleceram nos 30 dias seguintes à hospitalização. Entre os pacientes com pneumonia ou influenza, a mortalidade em 30 dias foi de 15,9% em usuários de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos e 18,5% em não usuários, com um risco relativo correspondente de 0,86 (95% CI 0,83-0,88). Foi comparado então os resultados dos usuários atuais de antagonistas dos receptores adrenérgicos alfa-1 e usuários de inibidores de 5-alfa-redutase que serviram como controle.

Os pacientes que estavam usando antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos tiveram uma menor mortalidade em 30 dias do que aqueles que não estavam utilizando estas medicações (15,9% vs. 18,5%, respectivamente). O risco

relativo correspondente era de 0,85 (95% CI 0,83-0,88)¹⁵³. É importante notar que o uso crônico, prévio anterior de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos não estava associado à melhoria da sobrevivência, o que sugere o papel agudo na modulação da síndrome de liberação citocínica (Figura 7).

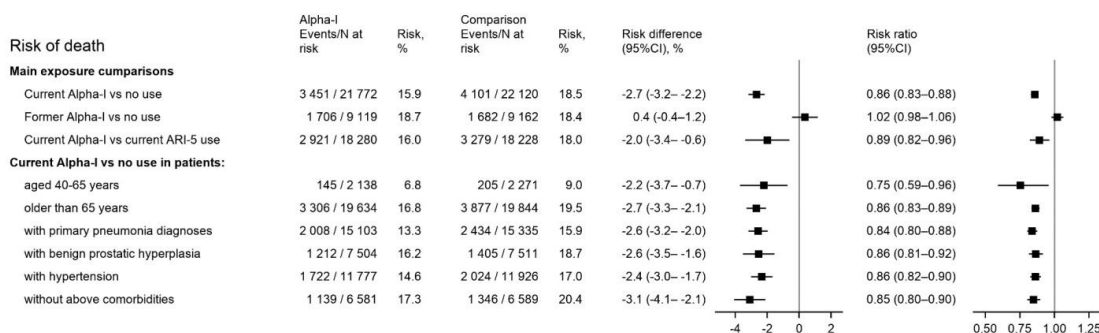


Figura 7. Risco de morte em uma coorte dinamarquesa de pacientes hospitalizados com pneumonia ou influenza. A redução do risco em pacientes que atualmente usam antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos em comparação com os não usuários é consistente com outros coortes. Esta redução de risco foi igualmente observada ao comparar pacientes que estavam usando antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos no momento da hospitalização com pacientes que estavam usando antagonistas de 5-alfa-redutase. A especificidade do efeito observado é apoiada pela constatação de que os pacientes com uso anterior, cronicamente, de antagonistas do receptor alfa-1 adrenérgico não estavam protegidos¹⁵³.

3.5.2.6 Benefício sobre a mortalidade em pacientes com COVID-19

Estas análises foram replicadas em uma coorte de pacientes do “Veterans Administration” (VA) com a COVID-19. Em pacientes com COVID-19, o uso de qualquer antagonista α 1-AR, em comparação com não-usuários, foi associado a uma incidência de morte 18% menor em comparação com não-usuários (OR=0,73, $p \leq 0.001$, $n=22.847$). Surpreendentemente, o uso de doxazosina, um antagonista não seletivo α 1-AR como a prazosina utilizada em estudos pré-clínicos da tempestade de citocinas, resultou em uma incidência de morte 74% menor (OR=0,23, $p=0,028$) (Figura 8). Além disso, os resultados da coorte VA são consistentes com os dados preliminares de pacientes de alto risco com transplantes renais no Reino Unido que desenvolveram a COVID-19. Nesses pacientes, o uso de doxazosina foi associado a um risco reduzido de requerer hospitalização (uso em pacientes que requerem hospitalização 18% vs 55% em pacientes que não requerem hospitalização, $p=0,019$) (dados não mostrados).

Em dados não publicados da cidade de Nova Iorque, o uso basal de qualquer antagonista do α 1-AR foi associado com uma mortalidade significativamente reduzida,

mostrando um OR para morte de 0,26 ($p=0,002$) para pacientes de 45-65 anos com uso confirmado de antagonista do α_1 -AR como paciente internado e OR de 0,451 ($p=0,003$) em pacientes de 55-75 anos. Uma tendência semelhante foi observada em pacientes mais velhos.

Espelhando os resultados dos modelos pré-clínicos, estes dados conferem uma fundamentação clínica robusta para estudar os antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos para a prevenção de estados de desregulamentação imunológica local e sistêmica. Em pacientes com COVID-19, esperamos que o tratamento preventivo com doxazosina diminua o risco de desenvolver complicações graves da doença (por exemplo, SDRA, tempestade de citocinas e morte) e reduza a morbidade caso se desenvolvam.

Department of Veterans Affairs: Mortality

all α_1 -AR antagonists | doxazosin

Diagnosed COVID-19 (n=25,130)

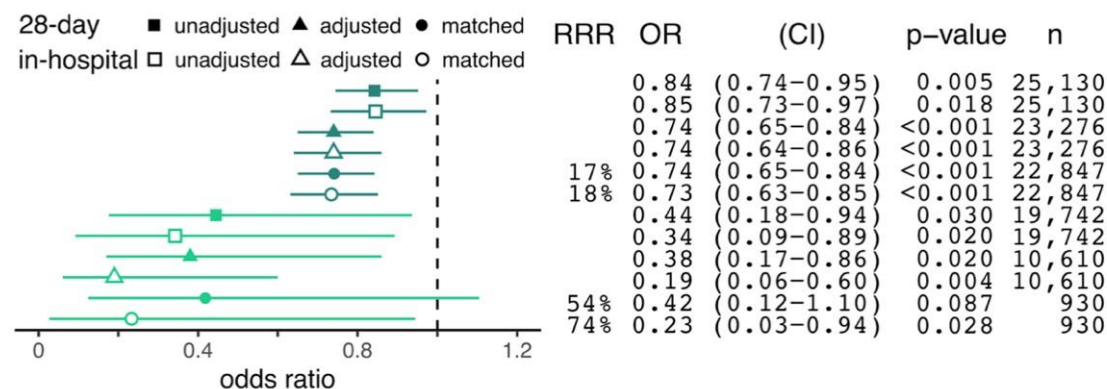


Figura 8. Risco de morte em pacientes hospitalizados com COVID-19 (Sistema Hospitalar do “Veterans Affairs” dos Estados Unidos). Proporção de pacientes que morreram com base no uso básico de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos (>70% de tamsulosina) ou doxazosina especificamente em comparação com os controles que não recebem antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos. Os índices de probabilidade de morte, intervalos de confiança (não ajustados, ajustados e combinados) e valores-p em pacientes são mostrados tanto para mortalidade hospitalar quanto para mortalidade em 28 dias (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.18.20248346v2.full.pdf>).

3.6 - Interferon (IFN) beta-1A

Os interferons (IFN's) fazem parte de uma família de citocinas α -helicoidais, induzidas em resposta a biomoléculas extra celulares através da estimulação de receptores Toll-like (TLRs) e fazem parte de um dos principais componentes circulantes do sistema de defesa natural dos animais¹⁵⁴. Após a infecção viral, as células liberam IFN's os quais fornecem proteção às células vizinhas contra a infecção viral. Está bem estabelecido que esta família de citocinas é a base da resposta imune antiviral inata a qual sobrevém a uma infecção viral¹⁵⁴. A produção de IFN's Tipo I (alfa, beta) e Tipo III (lambda), iniciada após a infecção viral, impulsiona uma resposta antiviral potente através da indução de um amplo conjunto de genes, conhecidos coletivamente como genes estimulados por IFN's^{155,156}. O IFN tipo II (gama) é considerado como o IFN imune e é ativado por várias citocinas pró-inflamatórias, incluindo a inter-leucina 12 (IL-12).

Embora ambos os IFN's Tipo I e Tipo III sinalizem através da via JAK-STAT para desencadear a indução do gene estimulado por IFN^{157,158,159,160,161}. Sendo a atividade antiviral semelhante, seus efeitos sistêmicos diferem de forma significativa como resultado de ações em receptores distintos, com distribuição tecidual diferenciada, dependendo do IFN. Em geral, os interferons tipo I e II possuem o papel tanto de ativação quanto de regulação da resposta imune. A indução na expressão IFN tipo I e III ocorre em praticamente todos os tipos de células mediante o reconhecimento de componentes virais, especialmente ácidos nucléicos, por receptores citoplasmáticos e endossômicos, enquanto o IFN tipo II é induzido basicamente pela presença de citocinas, como por exemplo a IL-12, e a sua expressão é restrita às células imunes como as células T e as células "assassinas naturais" (NKT).

O Interferon beta-1A é um membro da família IFN do Tipo 1 de citocinas pró-inflamatórias o qual tem sido utilizado tratar uma ampla gama de doenças humanas, incluindo alguns m-RNA vírus, algumas formas de câncer e a esclerose múltipla^{162,163}. Embora amplamente utilizado para o tratamento da esclerose múltipla, o IFN beta-1A não é considerado como um agente de cura para esta doença, mas para retardar a progressão da mesma, especialmente quando o seu uso é iniciado nas fases iniciais^{164,165,166}. Dados clínicos preliminares têm apoiado a eficácia do IFN Tipo 1 contra potenciais patógenos pandêmicos virais do tipo m-RNA tais como o Ebola e a SARS¹⁶³.

3.6.1 - Mecanismo de ação do IFN beta-1A

Os IFN's são considerados citocinas circulantes que induzem uma resistência não específica à infecção viral por vários mecanismos, incluindo a inibição da síntese de proteínas, a inativação do RNA viral e o aperfeiçoamento dos mecanismos fagocíticos e citotóxicos. O IFN beta-1A é um membro do Tipo 1 da família IFN e classe de medicamentos chamados imuno-moduladores. Estas medicações são comumente utilizadas no tratamento da esclerose múltipla e o seu mecanismo de ação é fundamentalmente reduzindo o processo inflamatório e assim prevenir e/ou minimizar os danos aos nervos. Os interferons tipo I, incluindo o IFN beta-1A, podem melhorar o desconforto respiratório, aliviar anormalidades pulmonares, e produzir uma melhor arterial de oxigênio e assim reduzir a necessidade de suporte de oxigênio suplementar¹⁶⁷. Os interferons tipo I parecem ser bem tolerados e não ocasionam efeitos adversos com risco de vida.

3.6.2 – Farmacocinética e Farmacodinâmica

ReciGen® ou Avonex® (Biogen) são recombinantes IFN beta-1a e são indicados para o tratamento de formas recidivantes e graves de esclerose múltipla, com o objetivo de reduzir a frequência de exacerbações clínicas, retardar a progressão da doença, o desenvolvimento da incapacidade física bem como de reduzir o número e volume das lesões cerebrais ativas. O resultado final é a redução significativa na velocidade de progressão da doença e incapacidade para a realizações das atividades minimamente necessárias.

IFN beta-1a é uma glicoproteína 166 aminoácidos com um peso molecular de aproximadamente 22.500 daltons. Ela é produzida por tecnologia de DNA recombinante usando células ovarianas de uma raça de Hamster chinês geneticamente modificada, na qual o gene do interferon beta humano foi introduzido. A seqüência de aminoácidos do IFN beta-1a recombinante é idêntica à do IFN beta-1A humano natural. Usando o padrão internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o Interferon, o IFN beta-1A recombinante tem uma atividade específica de aproximadamente 200 milhões de unidades internacionais de atividade antiviral por mg de interferon beta-1A

determinado especificamente por um bioensaio de efeito citopático in vitro usando células de carcinoma pulmonar (A549) e o vírus da encefalomiocardite (ECM).

Peginterferon beta-1A

O Peginterferon beta-1A (Plegridy®, Biogen) é um interferon peguilado desenvolvido para o tratamento da esclerose múltipla, incluindo a síndrome clinicamente isolada, a doença recorrente-remitente e a doença secundária, progressiva em fase ativa em adultos (cromo-extensão://oemmndcblboiebfnladdacbfmadm/https://www.plegridy.com/content/dam/commercial/plegridy/pat/en_us/pdf/plegridy-prescribing-information.pdf). O interferon Beta 1A é conjugado com uma molécula única, linear de 20.000Da de metoxi poli(etilenoglicol)-O-2-metilpropionaldeído (mPEG-O-2-metilpropionaldeído de 20 kDa) em um nível de substituição de 1 mol de polímero/mol de proteína. A massa molecular média é aproximadamente 44 kDa dos quais a fração proteica constitui aproximadamente 23 kDa.

O mecanismo de ação não é totalmente elucidado, mas o peginterferon beta 1A se liga ao receptor de interferona tipo I na superfície das células e inicia a cascata intracelular de eventos levando à regulação da expressão do gene que responde à interferona. Os efeitos biológicos que podem ser mediados por esta medicação incluem aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (por exemplo: IL-4, IL-10, IL-27), redução de citocinas pró-inflamatórias (exemplo: IL-2, IL-12, IFN- γ , TNF- α) e inibição da migração de células T ativadas através da barreira hematoencefálica, entretanto, mecanismos adicionais podem estar envolvidos.

O peginterferon beta 1A só é administrado por via subcutânea ou intramuscular e é considerado superior ao IFN beta-1a recombinante por ter uma meia vida muito mais longa, sendo a dose recomendada para pacientes com esclerose múltipla de 125 μ g alicadas a cada 14 dias. O fármaco é fornecido em uma seringa de vidro tipo I de 1 ml de comprimento (0,18 mg/seringa), com uma agulha padrão de calibre 29 (gauge), ½ polegada, de parede fina. As seringas são pré-montadas com uma solução de 0,5 ml de peginterferon beta-1a, manitol, L-histidina, polissorbato 80, ácido clorídrico e água para injeção e são destinadas para único uso, em doses ajustáveis.

Farmacodinâmica

Respostas farmacodinâmicas foram avaliadas pela medida da indução de genes responsivos à interferona, incluindo aqueles que codificam a 2',5'-oligoadenilatosintetase (2',5'-OAS), a proteína A resistente ao mixovírus (MxA) e muitas quimiocinas e citocinas, assim como a neopterinina (D-eritro-1, 2, 3, trihidroxipropilpterina), um produto da enzima induzível pela interferona, GTP ciclohidrolase I. A indução gênica em indivíduos humanos saudáveis foi maior em termos de nível do pico e exposição (área sob a curva de efeito) para betapeginterferona 1A se comparado a betainterferona 1A não peguilada (IM), quando ambos foram administrados na mesma dose por atividade (6 MUI). A duração desta resposta foi sustentada e prolongada para peginterferon beta 1A, com elevações detectadas até 15 dias em comparação com 4 dias para a betainterferona 1A não peguilada. O aumento nas concentrações de neopterinina foi observado em pacientes saudáveis e em pacientes com esclerose múltipla tratados com betapeginterferona 1A, com uma elevação sustentada e prolongada ao longo de 10 dias, comparado com 5 dias observados para a betainterferona 1A não peguilada. As concentrações de neopterinina retornaram ao nível basal após intervalo de administração de 2 semanas.

Propriedades farmacocinéticas

A meia-vida plasmática de betapeginterferona 1A é prolongada quando comparada com a betainterferona 1A não peguilada. A concentração plasmática foi proporcional à dose no intervalo de 63 a 188 microgramas como se observou em um estudo de dose única e doses múltiplas em indivíduos saudáveis. Os parâmetros farmacocinéticos, incluindo C_{max} e AUC, não diferenciaram significativamente entre indivíduos saudáveis e pacientes com esclerose múltipla ou entre administrações de dose única e de doses repetidas. No entanto, o coeficiente de variação entre os pacientes para AUC, C_{max} e meia-vida foi alto (41% a 68%, 74% a 89% e 45% a 93%, respectivamente).

- **Absorção:**

Após a administração subcutânea de betapeginterferona 1A em pacientes com esclerose múltipla, o pico de concentração foi atingido entre 1 a 1,5 dias após a dose. A C_{max} observada (média ± erro padrão) foi 280 ± 79 pg/mL após repetição da dose de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas. A administração de betapeginterferona 1A subcutânea resultou em uma exposição de aproximadamente 4,

9 e 13 vezes superior em valores (AUC_{168h}) e aproximadamente 2, 3,5 e 5 vezes superior em C_{max}, após doses únicas de 63 (6 MUI), 125 (12 MUI) e 188 (18 MUI) microgramas respectivamente, quando comparada a administração intramuscular de 30 (6 MUI) microgramas de betainterferona 1A não peguilada.

- **Distribuição:**

Após doses repetidas de 125 microgramas, em intervalos de duas semanas, por administração subcutânea, o volume de distribuição não corrigido para biodisponibilidade (média ± erro padrão) foi 481 ± 105 L.

- **Biotransformação e eliminação:**

A depuração urinária (renal) é tida como a via principal de excreção de betapeginterferona 1A). O processo de conjugar covalentemente a fração PEG a uma proteína pode alterar as propriedades in vivo da proteína não modificada, incluindo a diminuição da depuração renal e diminuição da proteólise, ampliando assim a meia-vida de circulação. Sendo assim, a meia-vida ($t_{1/2}$) de betapeginterferona 1A| é aproximadamente 2 vezes mais longa do que a betainterferona 1A não peguilada em voluntários saudáveis. Em pacientes com esclerose múltipla, o $t_{1/2}$ (média ± erro padrão) da betapeginterferona 1A foi 78 ± 15 horas, no estado de equilíbrio. A depuração média, no estado de equilíbrio da betapeginterferona 1a foi 4,1 ± 0,4 L/h.

3.6.3 - IFN beta-1A e COVID-19

Com o surgimento da pandemia global COVID-19, houve um crescente interesse por esta classe de medicamentos, especialmente pelos resultados encorajadores obtidos em outras doenças causadas por m-RNA vírus e também em durante a pandemia de SARS, onde observou-se redução da gravidade e duração da doença^{163,168,169}. Embora é demonstrado que o vírus SARS-CoV-2 inibe a produção do IFN beta-1A, bloqueando assim a resposta imune inata¹⁷⁰, é também sabido que o SARS-CoV-2 é muito sensível à atividade antiviral do IFN beta-1A¹⁶⁸ quando administrado externamente. Consubstanciando estas descobertas, estudo recente demonstrou que pacientes com esclerose múltipla em tratamento regular de interferon beta-1A humano recombinante apresentaram probabilidade significativamente menor de desenvolver a COVID-19 se comparado com indivíduos onde este medicamento não estava sendo administrado¹⁷¹.

O primeiro ensaio clínico acerca da utilização de IFN beta 1A em pacientes com quadro de COVID-19 foi realizado por Payandemehr et al. e publicado em Maio de 2020. Neste estudo aberto sem grupo controle foi avaliado a eficácia e segurança do uso de uma dose de 44 µg de IFN beta-1A por via subcutânea, 05 dias consecutivos, em 20 pacientes com COVID-19 confirmado por RT-PCR internados com forma moderada a grave da doença¹⁷². Embora o estudo possua sérias limitações, os autores observaram boa tolerabilidade e ausência de efeitos colaterais significativos. Os autores observaram que, quando comparados com a epidemiologia dos casos internados, os pacientes que receberam IFN beta 1A apresentaram melhor evolução, entretanto devido a vieses importantes estes dados não podem ser considerados.

Davoudi-Monfared e cols também avaliaram a eficácia e a segurança do IFN beta-1A (ReciGen) no tratamento de pacientes com formas graves de COVID-19¹⁷³. Neste estudo, 92 pacientes foram avaliados e 42 pacientes foram elegíveis para receber o tratamento com IFN beta-1A, em combinação com o protocolo padrão nacional de medicamentos adotado no Iran na ocasião (hidroxicloroquina mais lopinavir-ritonavir ou atazanavir-ritonavir). O IFN beta-1A foi injetado subcutaneamente três vezes por semana (44-µg/ml) durante duas semanas consecutivas. Neste estudo houve um grupo controle o qual consistiu em 39 pacientes, os quais receberam apenas os medicamentos adotados pelo protocolo nacional do país (Iran). O desfecho primário do estudo foi o tempo para se chegar a uma resposta clínica. Os desfechos secundários consistiram na avaliação do tempo de hospitalização, de permanência em unidade de terapia intensiva, na mortalidade em 28 dias, e efeito da administração precoce ou tardia do IFN sobre a mortalidade, efeitos adversos e complicações durante a hospitalização. Não foi observado melhora significativa no desfecho primário no grupo que recebeu o tratamento com IFN beta-1A e o grupo controle (9,7 +/- 5,8 versus 8,3 +/- 4,9 dias de permanência hospitalar, respectivamente, p=0,95). No dia 14, 66,7% versus 43,6% dos pacientes do grupo IFN beta-1a e do grupo controle, respectivamente tiveram alta hospitalar (odds ratio [OR], 2,5; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,05 a 6,37). A mortalidade geral de 28 dias foi significativamente menor no IFN beta-1a do que no grupo controle, embora o estudo não foi desenhado para avaliar mortalidade como desfecho primário (19% versus 43,6%, respectivamente, p=0,015). Embora o tratamento IFN beta-1A não tenha alterado o tempo para atingir a resposta clínica, sua adição ao protocolo padrão

de tratamento de COVID da instituição resultou em menor permanência hospitalar no 14º dia e diminuiu a mortalidade no 28º dia após o início da medicação.

Um outro estudo prospectivo, não controlado por placebo avaliou 20 pacientes onde foi utilizado o IFN beta-1A (ReciGen), na dose de 44 µg administrados por via subcutânea a cada dois dias até 10 dias da randomização¹⁶⁹. Estes autores identificaram uma redução significativa da carga viral ao final do tratamento. Estudos de imagem, incluindo tomografia computadorizada pulmonar e raio-X de tórax evidenciaram um menor comprometimento pulmonar após 14 dias em todos os pacientes os quais receberam o IFN. Não se observou reações adversas significativas no período de acompanhamento e identificou-se redução nos sintomas associados ao COVID-19 nos pacientes tratados.

Em março de 2021 Baghaei e cols¹⁷⁴ relataram a eficácia do IFN beta-1A (ReciGen®) em 456 pacientes hospitalizados com quadro de COVID-19, sendo 152 pacientes randomizados para o grupo de IFN beta-1A e 304 pacientes alocados para o grupo placebo, em um estudo prospectivo e duplo-cego. Pacientes alocados para o IFN beta-1A receberam a dose de 44 µg (12 milhões de UI) por três vezes em um intervalo de 07 dias. Todos os pacientes receberam também Lopinavir/ritonavir nas doses padrão (400 mg/ 100 mg a cada 12 hs) por 14 dias. Foi observado que pacientes no grupo IFN apresentaram uma maior permanência hospitalar se comparada ao grupo placebo (13 vs. 6 dias, $p = 0,001$) e exigiu ventilação não-invasiva mais do que o grupo controle (34% vs. 24%, $p = 0,04$). Entretanto os autores observaram uma taxa de mortalidade menor no grupo tratamento, embora não significativa (11% versus 13% respectivamente nos grupos IFN e Placebo). Na análise multivariada, receber o IFN estava associado a uma menor mortalidade, após o ajuste de variáveis.

Alavi e cols¹⁶⁸ conduziram um ensaio clínico randomizado e aberto em pacientes gravemente enfermos com COVID-19, comparando ambos os IFN beta-1A e IFN beta-1B, tendo um grupo controle aberto como tratamento padrão o qual foi publicado em abril de 2021. Os pacientes foram alocados randomicamente na razão de 1:1:1 para IFN beta-1A (injeções subcutâneas de 12.000 IU nos dias 1, 3, 6), IFN beta-1A (injeções subcutâneas de 8.000.000 IU nos dias 1, 3, 6), ou o grupo de controle. Todos os pacientes receberam o tratamento com Lopinavir/ Ritonavir em doses padrão (400 mg/100 mg duas vezes por dia) por 10 dias e uma dose de

hidroxicloroquina, conforme protocolo padrão adotado no Iran). Foram avaliados neste ensaio clínico aberto 60 pacientes internados em unidade de tratamento intensivo com quadro de COVID-19 confirmado por RT-PCR. Na análise por intenção de tratamento o IFN beta-1A foi associado a uma diferença significativa em relação ao grupo controle no que concerne o tempo de hospitalização (HR: 2,36; 95% CI: 1,10-5,17; $p=0,031$) enquanto que o IFN beta-1A não mostrou diferença significativa em relação ao grupo controle (HR: 1,42; 95% CI: 0,63-3,16; $p=0,395$). Observou-se uma mortalidade foi numericamente menor em ambos os grupos que receberam o IFN (20% mortalidade no grupo IFN beta-1A e 30% no grupo IFN beta-1B vs. 45% no grupo controle). Não foram observadas diferenças significativas entre os três braços em relação aos eventos adversos. Em pacientes com infecção pelo SRA-CoV-2 confirmada em laboratório, o benefício de uma redução significativa no tempo de permanência foi observado no braço IFN beta-1A.

Em um estudo inicialmente liberado online em Novembro de 2020 e publicado em Fevereiro de 2021 Monk e cols avaliaram a eficácia e segurança do IFN beta 1A sob a forma de nebulização/ inalação de IFN beta-1A (SNG001) para o tratamento de pacientes hospitalizados com COVID-19^{175,176}. Neste estudo piloto de fase 2 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, foi realizado em nove instituições de saúde localizadas no do Reino Unido. Adultos com 18 anos ou mais hospitalizados com sintomas de COVID-19, determinados por um RT-PCR positivo, teste rápido de antígeno ou ambos, foram designados aleatoriamente (1:1) para receber SNG001 (6 MIU) ou placebo por inalação diária durante 14 dias. O resultado primário foi definido como a mudança na condição clínica na Escala Ordinal de Melhoria Clínica da OMS, onde 0 corresponde a nenhuma infecção e 8 corresponde a morte, avaliada durante o período de tratamento. Neste protocolo por intenção de tratamento, durante o período de dosagem na população com intenção de tratamento (todos os pacientes aleatorizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo). A segurança foi avaliada através do monitoramento de eventos adversos durante 28 dias. Neste estudo 101 pacientes foram designados aleatoriamente para SNG001 (n=50) ou placebo (n=51). Destes, 66 (67%) pacientes necessitaram de suplementação de oxigênio por ocasião da randomização (29 no grupo placebo e 37 no grupo SNG001). Os pacientes que receberam SNG001 apresentaram uma melhor evolução na escala de melhora clínica da OMS (OR: 2-32; [95% CI: 1-07-5-04]; $p=0-033$) no dia 15 ou 16 e eram mais propensos a melhora clínica se comparado com os que receberam placebo (OR: 2-19; [95% CI 1-03-4-69]; $p=0-043$). A formulação

inalatória de IFN (SNG001) foi bem tolerada durante a duração do estudo, sendo o evento adverso emergente mais freqüentemente relatado durante o tratamento a cefaleia (sete [15%] pacientes no grupo SNG001 e cinco [10%] no grupo placebo). Três mortes foram relatadas no grupo de placebo e nenhuma no grupo SNG001.

Considerando os resultados promissores com a forma inalatória, um ensaio clínico de fase III, randomizado, prospectivo e controlado por placebo de SNG001 em pacientes com COVID-19 hospitalizados (denominado SG018) está atualmente em andamento.

A redução no tempo de hospitalização e um melhor prognóstico bem como uma menor taxa de mortalidade foi um achado consistente nestes ensaios clínicos onde foi administrado o IFN beta-1A recombinante para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados. Isto foi consistente com os resultados de outros ensaios clínicos utilizando o IFN beta-1A sob a forma de nebulização/ inalação. A utilização de IFN beta 1A foi demonstrada ser segura e sem efeitos colaterais maiores em uma ampla população de pacientes com COVID-19 e internados devido a complicações da doença. Considerando a eficácia antiviral do IFN beta 1A e de seus efeitos na cascata inflamatória e modulação nas interleucinas, é possível que estes efeitos sejam promissores para a sua utilização em pacientes com as formas leves de COVID-19, antes da ativação da cascata inflamatória.

Neste sentido o ensaio clínico “*Contendo o Coronavírus 19*” (COVID-19 ; “ConCorD-19”) é um ensaio prospectivo, em cluster randomizado de peginterferon beta-1a versus padrão de cuidados visando a abordagem de contato de casos diagnosticados com COVID-19 precocemente, antes do desenvolvimento de sintomas gripais agudos. Neste protocolo clínico proposto por pesquisadores da Universidade Católica do Chile serão avaliados 1240 pessoas com COVID-19 e seus contatos assintomáticos serão convidados para receber uma dose de 125 µg de IFN beta-1a pegilado por via subcutânea ou placebo nos dias 1, 6 e 11 da randomização, sendo o desfecho primário a redução de casos de COVID-19 nos familiares participantes da pesquisa após 11 dias de randomização¹⁷⁷.

Uma iniciativa em proposta para avaliação de pacientes com quadro leve a moderado, não hospitalizados de COVID-19 foi proposta em um único centro italiano e foi o desenho do estudo foi publicado recentemente. Neste estudo a proposta é

utilizar o tratamento com o interferon não pegilado na dose de 44 µg administrados 3 vezes por semana durante duas semanas consecutivas com previsão amostral de aproximadamente 126 pacientes a serem alocados na razão 2:1, com quadro clínico de COVID-19 e sintomas leves a moderados sendo tratados ambulatorialmente^{178,179}.

3. 7– Interferon Lambda 1A

A pedra angular da resposta imune antivirais inata é o sistema de interferon (IFN). A detecção de infecção viral leva à produção de IFN tipo I (alfa, beta) e IFN tipo III (lambda), que impulsionam uma potente resposta antiviral através da indução de uma ampla gama de genes, coletivamente conhecidos como genes estimulados por IFN (ISGs)¹⁸⁰. Ambos os IFNs Tipo I e Tipo III sinalizam através da via JAK-STAT para impulsionar a indução de ISG com atividade antiviral comparável, porém seus efeitos sistêmicos diferem acentuadamente devido ao uso de receptores distintos com diferentes distribuições de tecidos (figura 9)¹⁸⁰. O receptor IFN Tipo I é altamente expresso em todas as células do corpo, enquanto o receptor IFN-λ (lambda) é expresso principalmente em células epiteliais com alta expressão no pulmão, intestino e fígado e expressão muito limitada em células hematopoiéticas e do sistema nervoso central¹⁸¹.

Como resultado, a produção ou tratamento com IFN tipo I pode levar a efeitos significativos fora do alvo pretendido, o que pode limitar a segurança, a tolerabilidade e, em última instância, o uso clínico desta classe de agentes. Interferon-alfa foi usado com alguma evidência de eficácia clínica em um ensaio piloto durante o primeiro surto de de SARS¹⁸², entretanto, foram levantadas preocupações quanto à toxicidade de um IFN Tipo I para COVID. IFN-λ foi desenvolvido como um agente terapêutico para superar a toxicidade vista com IFN alfa e beta. A conjugação do IFN-λ ao polietilenoglicol aumenta a meia-vida e permite uma vez por semana a dosagem. Peginterferon-lambda foi estudado nas fases 1, 2 e 3 de ensaios clínicos em mais de 3000 pacientes para o tratamento do vírus da hepatite C¹⁸³, vírus da hepatite B¹⁸⁴ e, mais recentemente, infecções pelo vírus da hepatite delta¹⁸⁵, mostrando uma atividade antiviral comparável ao IFN-λ, mas com um perfil de segurança e tolerabilidade muito melhor.

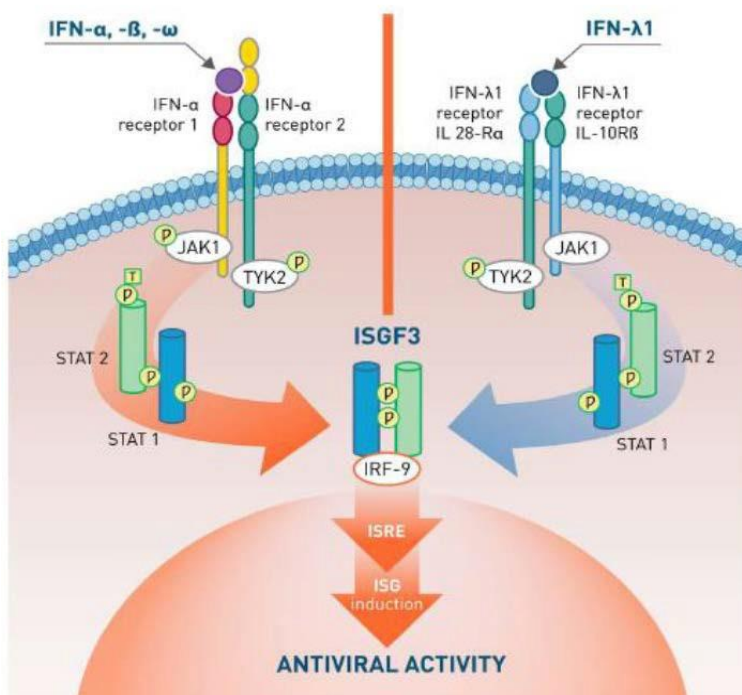


Figura 9: Mecanismo de ação: Sinalização do IFN Lambda e IFN através da via de sinalização de transdução JAK-STAT

3.7.1 – Farmacocinética e Metabolismo

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

Tabela 1 - Parâmetros de PK após dose única de interferon pegilado lambda

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

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

Biodisponibilidade

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

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

Interações Drogas-Drogas

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

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

3.7.2 – Dados de Ensaios Clínicos

Atividade clínica no HCV crônico e na infecção pelo HBV

A atividade clínica do peginterferon lambda em combinação com agentes antivirais de ação direta está resumida na seção 5 da brochura do investigador anexa a este protocolo de pesquisa. A atividade antiviral do lambda contra o HCV foi demonstrada em 2 estudos da Fase 2 em tratamento para HCV cronicamente. Os regimes incluíram peginterferon lambda/ribavirina (RBV) em EMERGE Fase 2a/2b (526H04, N = 624) e peginterferon lambda/RBV/DCV (daclatasvir) e Lambda/RBV/ASV (asunaprevir) em D-LITE (AI452008, N = 140). As doses iniciais testadas na Fase 2a/2b

do estudo EMERGE foram 80, 120, 180 ou 240 µg por semana durante 24 semanas (GT 2/4) ou 48 semanas (GT 1/4).

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

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

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

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

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

O IFN- λ é particularmente atraente para doenças respiratórias agudas devido à alta expressão do receptor IFN- λ em epitélios pulmonares (figura 10). Estudos in vitro e com ratos mostraram que o IFN- λ é fortemente induzido em infecções por influenza, SARS-CoV-1 e outros vírus respiratórios, mas a indução é limitada pela infecção pelo SARS-CoV-2¹⁸⁶. O tratamento com IFN- λ demonstrou ser altamente eficaz em um modelo de infecção grave por influenza A em camundongos. Em ratos infectados pelo influenza A, o pré-tratamento com IFN- β ou IFN- λ preveniu a mortalidade¹⁸⁷. Entretanto, quando os IFNs foram dados após a infecção, o IFN- β piorou o resultado, enquanto que o tratamento com IFN- λ melhorou a sobrevivência¹⁸⁷. O IFN- λ é particularmente atraente como estratégia de tratamento da infecção pelo SRA-CoV-2 porque, além de seu efeito antecipado no pulmão, o receptor do IFN- λ é altamente expresso no intestino e no fígado¹⁸⁸, o que abordaria o envolvimento intestinal e hepático documentado em pacientes com COVID-19¹⁸⁹. Além disso, a falta do receptor lambda em células hematopoiéticas limita as preocupações sobre o potencial de agravamento da síndrome da tempestade de citocinas¹⁹⁰.

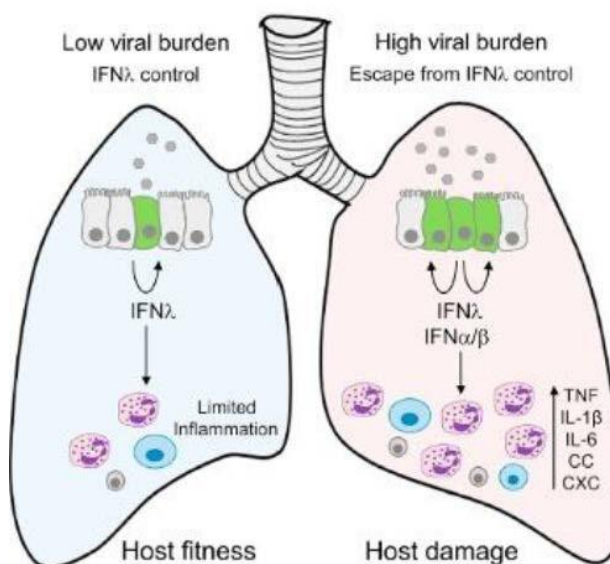


Figura 10: IFN-lambda reduz a carga viral e a inflamação no tecido pulmonar

Para testar esse efeito clinicamente, foram realizados ensaios de peginterferon-lambda para tratar a COVID-19. Recentemente, concluímos um ensaio mostrando que

o tratamento com peginterferon-lambda em pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve a moderada acelerou o declínio viral e foi muito bem tolerado¹⁹¹. Neste estudo controlado por placebo, 60 pacientes ambulatoriais com COVID-19 foram randomizados para uma única dose de peginterferon lambda 180 µg SC ou placebo de solução fisiológica a 0,9%. O tratamento com peginterferon-lambda acelerou o declínio viral em comparação ao placebo. Após o controle para carga viral de base, aqueles que receberam peginterferon lambda tiveram uma probabilidade 4,12 (95%CI 1,15-16,7, p=0,029) mais alta de declínio viral até o 7º dia, em comparação com aqueles que receberam placebo. A probabilidade de declínio da carga viral até o 7º dia foi tanto maior quanto maior era o grau de carga viral antes do início do tratamento.

A estratificação da população por aqueles com uma carga viral basal acima ou abaixo de 10E⁶ cópias/mL mostrou que o benefício do tratamento peginterferon-lambda era mais evidente naqueles com alta carga viral basal. Das pessoas com carga viral basal acima de 10⁶ cópias/mL (58% da população estudada), 79% das pessoas tratadas com peginterferon-lambda tiveram o vírus eliminado até o 7º dia, comparado a 38% no braço placebo (p=0,038). O declínio médio de log no RNA SARS-CoV-2 foi maior com peginterferon-lambda do que com placebo a partir do 3º dia, com diferenças mais pronunciadas observadas naqueles com uma alta carga viral de linha de base. O tempo médio para a liberação do RNA SARS-CoV-2 foi de 7 dias no grupo peginterferon-lambda em comparação com 10 dias no grupo placebo, entre aqueles com uma alta carga viral de linha de base¹⁹¹.

Naqueles indivíduos com baixa carga viral (abaixo de 10E⁶ cópias/mL), a liberação foi rápida em todos, sem diferença clara entre aqueles tratados com peginterferon-lambda ou placebo. É notável que 25% dos participantes tinham cargas virais indetectáveis no momento da entrada no estudo, apesar de terem um cotonete nasofaríngeo positivo no momento do teste inicial. Peginterferon-lambda foi bem tolerada com um perfil de efeito colateral semelhante ao placebo. O tratamento levou a uma maior taxa de elevações transitórias de aminotransferase, como já foi relatado anteriormente, mas não foi associado a nenhum outro evento adverso notável no laboratório. Havia uma tendência de melhora clínica com a terapia de peginterferon com menos visitas às salas de emergência (1 vs 4) e melhora mais rápida dos sintomas respiratórios (p=0,06) em comparação ao placebo¹¹⁷.

Um estudo clínico semelhante foi conduzido por Jagannathan *et al.* em 120 pacientes ambulatoriais com COVID-19 leve¹⁹² na universidade de Stanford. Neste estudo de fase II-III foi utilizado a dose única de peginterferon lambda de 180 µg em

dose única. Embora o estudo não tenha confirmado um efeito antiviral significativo do peginterferon lambda, provavelmente devido ao recrutamento de participantes no final do curso de sua infecção (Ct mediano na linha de base de 30), eles documentaram um perfil de segurança muito semelhante, sem nenhum sinal de segurança. Enriquecer a população para aqueles com altas cargas virais e com maior risco de COVID-19 grave seria útil para direcionar a terapia para aqueles com maior probabilidade de se beneficiarem.

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

3.7.4 – Interferon pegilado Lambda

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

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

custos e sem interferências diretas ou indiretas, uma vez que é um estudo clínico acadêmico e sem interesse comercial.

Mecanismo de ação

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

3.7.5 Utilização

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

3.7.6 Resumo

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

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

3.8.1 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 envolvidos¹⁹³. Considerando contatos realizados com os pesquisadores do estudo STOP COVID, optamos por adotar a dosagem de (100 mg duas vezes ao dia), a qual é diferente do estudo inicial, o qual adotou a dose de 100 mg três vezes ao dia, considerando a dose máxima permitida pela agência reguladora de medicamentos americana (FDA). Segundo os autores, 96% dos participantes que utilizaram a fluvoxamina atingiram a dose de 200 mg/ dia (86 em 90), mas apenas 50% dos pacientes elevaram a dose para 300 mg/ dia e isto ocorreu somente após 5-6 dias de tratamento, o que já pode estar fora do período de risco para complicações. Em outras palavras, o resultado do estudo sugere que não é necessário atingir 300mg/ dia de fluvoxamina. Revisando a farmacocinética e atividade da fluvoxamina aos receptores S₁R, aparentemente a dose de 200 mg/ dia é suficiente para o efeito agonista esperado a S₁R.

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

3.8.2 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.

Inicialmente propusemos neste ensaio clínico a utilizar um esquema de tratamento com ivermectina na dose habitualmente proposta para tratamento de ectoparasitas, parasitoses intestinais e infestações parasitárias. Desta forma 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 foram revisados recentemente, considerando os artigos publicados acerca de ivermectina, a experiência do uso da medicação em doses de até 600 mcg/kg/dia em algumas doenças, experiência do uso da medicação em doses elevadas em infestações por piolhos e a experiência do uso de doses de até 800 mcg/kg/dia em pacientes com oncocercose em diversos países onde esta doença possui alta endemicidade.

Realizamos também uma extensa revisão dos efeitos da ivermectina como agente antiviral e agente regulador do processo inflamatório em diversas doenças e também revisamos os dados farmacocinéticos da medicação em doses comumente empregadas e em doses elevadas, visando avaliação da segurança do uso destas doses (ver documento "IVERMECTINA_REVISAO_SUMARIA_FARMACOLOGIA_FARMACOCINETICA_EN SAIOS_CLINICOS" anexo a esta emenda ao protocolo).

Considerando as evidências disponíveis, incluindo em pacientes portadores de COVID-19, estamos propondo a administração de ivermectina na dose média de 400 mcg/kg/dia, não excedendo a dose de 470 mcg/ kg/ dia em tomada única por 03 dias consecutivos.

3.8.2.1 Justificativa da mudança de esquema posológico de ivermectina no ensaio clínico

No presente estudo inicialmente propusemos a dose média de 400 mcg/ kg em dose única. Considerando a disponibilidade de ivermectina no Brasil (comprimidos de 06 mg), estipulamos a seguinte posologia baseada no peso do paciente:

- de 40 a 50 kg 03 comprimidos – 18 mg
- de 51 a 65 kg 04 comprimidos – 24 mg
- de 66 a 80 kg 05 comprimidos – 30 mg
- > de 80 Kg 06 comprimidos – 36 mg

Tal esquema posológico foi discutido extensamente entre os co-autores e o comitê diretivo do estudo algumas semanas antes da finalização da versão original deste ensaio clínico. Além do mais, os dados disponibilizados pelos autores dos ensaios clínicos em andamento não continham número significativo de participantes. Mesmo com estudos de farmacocinética avaliando doses maiores em outras condições clínicas já estarem sob domínio público, optamos por inicialmente manter a dose de 400 mcg/kg em tomada única no estudo.

Desde então alguns estudos clínicos foram publicados em periódicos científicos revisados por pares e publicados em sítios de pré-publicação evidenciaram que a dose média de 400 mcg/kg/dia em tomada única diária utilizada consecutivamente em três a cinco dias é segura na população com COVID-19, confirmando os estudos farmacocinéticos prévios com doses elevadas de ivermectina em três tomadas no intervalo de 07 dias, onde doses de até 60 mg/kg por tomada foram utilizadas (dose cumulativa semanal: 180mg, conforme revisão acima) e sem evidências de eventos adversos se comparado com o grupo placebo. Além do mais, a experiência acumulada com doses única de 800 mcg/kg tomadas a cada 12 semanas em estudos conduzidos no continente africano para o tratamento de oncocercose e os ensaios clínicos conduzidos em DENV onde a dose de 400 a 600 mcg/kg/dia foi administrada oralmente por 03 dias consecutivos nos permitem concluir que ambas as doses são seguras e os eventos adversos decorrentes desta posologia são comparáveis aos eventos adversos ocorridos no grupo placebo¹⁹⁴.

Dados obtidos dos estudos clínicos utilizando ivermectina em pacientes com quadro de COVID-19 foram compilados conforme meta-análise, onde os estudos publicados em periódicos científicos revisados por pares, encaminhados para publicação e disponibilizados em plataformas online e estudos em andamento onde os autores compartilharam dados em andamento foram compilados e resumidos por Hill e cols¹⁹⁵. Considerando somente os estudos randomizados (dados de 05 de fevereiro de 2.021) o autor identificou mais de 600 pacientes alocados no braço tratamento ativo, onde as reações adversas observadas foram semelhantes às observadas no grupo placebo.

Houveram aproximadamente 240 pacientes tratados com 400 mcg/kg/dia de ivermectina por 2-3 dias e 230 pacientes tratados com a mesma dose por 05 dias consecutivos. Nesta metanálise, há a sugestão de que o uso de ivermectina 400

mcg/kg/dia por 2-3 tomadas traduz em menor incidência de desfechos clínicos relevantes. Embora este dado possa ser passível de críticas, tal posologia está alinhada com estudos experimentais em modelos de sepsis LPS-mediada, onde uma dose intermediária deste fármaco (350-400 mcg/ kg) aparentemente resultou em menor mortalidade do que uma dose mais elevada¹⁹⁶. Da mesma forma estudos prévios evidenciaram a redução de citocinas inflamatórias e outros mediadores importantes na cascata inflamatória utilizando a dose média de 400 mcg/kg/dia por 03 dias consecutivos¹⁹⁷.

Desta forma, visando obter os melhores resultados clínicos com o uso do fármaco dentro da segurança observada em diversos ensaios clínicos realizados com a utilização de ivermectina para Malária, Dengue e COVID-19, estamos propondo a extensão do tratamento neste ensaio clínico para a utilização por 03 dias, ao invés de dose única, conforme tabela 9 abaixo:

Tabela 9 – Posologia da Ivermectina/ placebo de ivermectina

Peso (kg)	Número de comprimidos de 06 mg	Dose total mg	Dose (mcg kg)
40 - 45	3	18	400 – 450
46 – 50	3	18	360 - 391
51 - 55	4	24	436 - 470
56 – 60	4	24	400 - 428
61 – 65	4	24	369 - 393
66 – 70	5	30	428 - 450
71 - 80	5	30	422 - 375
80 - 90	6	36	400 - 450
> 91	6	36	Até 400

3.8.3 Doxazosina

A Doxazosina é aprovada pela ANVISA para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e da hipertensão arterial, isoladamente ou em combinação com outras drogas. A dose inicial de doxazosina é de 1 mg por dia para estabelecer a tolerabilidade, com doses alvo terapêuticas mais comumente empregadas variando de 1 mg a 16 mg

por via oral diariamente. Os dados dos ensaios clínicos sugerem um aumento significativo dos eventos adversos (ortostatismo) em doses >8 mg PO diariamente¹⁴⁶.

A dose mínima efetiva de doxazosina para prevenir a hiperinflamação não foi estabelecida. Nos modelos pré-clínicos de prevenção da hiperinflamação em ratos, foi utilizada uma dose diária total equivalente a ~10 mg de prazosina em humanos (equivalente a ~10 mg de doxazosina)¹³¹.

Dados retrospectivos do mundo real de pacientes que usam doxazosina para controle da pressão arterial e/ou hiperplasia benigna da próstata fornecem a melhor evidência das doses necessárias para observar o benefício clínico significativo na prevenção de ventilação mecânica ou morte com infecção do trato respiratório inferior. Em dados preliminares de pacientes de alto risco com transplantes renais que desenvolveram COVID-19, o uso básico de doxazosina foi associado a um risco reduzido de requerer hospitalização (uso em pacientes que requerem hospitalização 18% vs 55% em pacientes que não requerem hospitalização, $p=0,019$, dados não publicados). As doses de doxazosina utilizadas para controle da pressão arterial nesta coorte de alto risco de pacientes com COVID-19 variavam de 2 mg a 8 mg por via oral diariamente. Estes dados sugerem que doses de doxazosina de 8 mg ou menos diariamente podem ser suficientes para mostrar um benefício clínico substancial em humanos.

Considerando que a doxazosina é excepcionalmente prescrita nos EUA, a associação dose-benefício só foi obtida em uma grande coorte de pacientes hospitalizados com pneumonia ($n=308.764$), mas não na COVID-19 (resultados não publicados). Em pacientes com pneumonia, o uso de doxazosina nas faixas de dose clinicamente prescritas foi associado a uma redução de risco relativo (RRR) de morte de 0,79 e RRR de ventilação e morte de 0,83. Nesta coorte, o risco de morte não era significativamente diferente entre pacientes que usavam doxazosina em doses diárias de 1-8 mg por via oral em comparação com aqueles que usavam 8 mg ou mais diariamente. No entanto, havia uma tendência para algum benefício adicional no grupo de 8 mg e doses mais altas.

Ao repetir estas análises comparando pacientes tomando doxazosina em doses diárias de <4 mg em comparação com ≥ 4 mg PO diário, também não detectamos diferenças estatisticamente significativas no risco de ventilação e morte em pacientes

usando doses mais altas (RRR 7%, OR 0,96 [0,74-1,25], p=0,388). Entretanto, houve uma redução significativa no risco de ventilação em pacientes com doses de 4 mg por via oral diárias e maiores (RRR 19%, OR 0,83 [0,70-0,99], p=0,019) (Vogelstein et al, dados não publicados). Estes dados sugerem que a doxazosina administrada em doses inferiores a 8 mg oral diário, ou seja, abaixo da dose alvo de doxazosina, é suficiente para ver reduções clínicas na mortalidade, enquanto doses mais altas podem proporcionar benefícios adicionais de mortalidade.

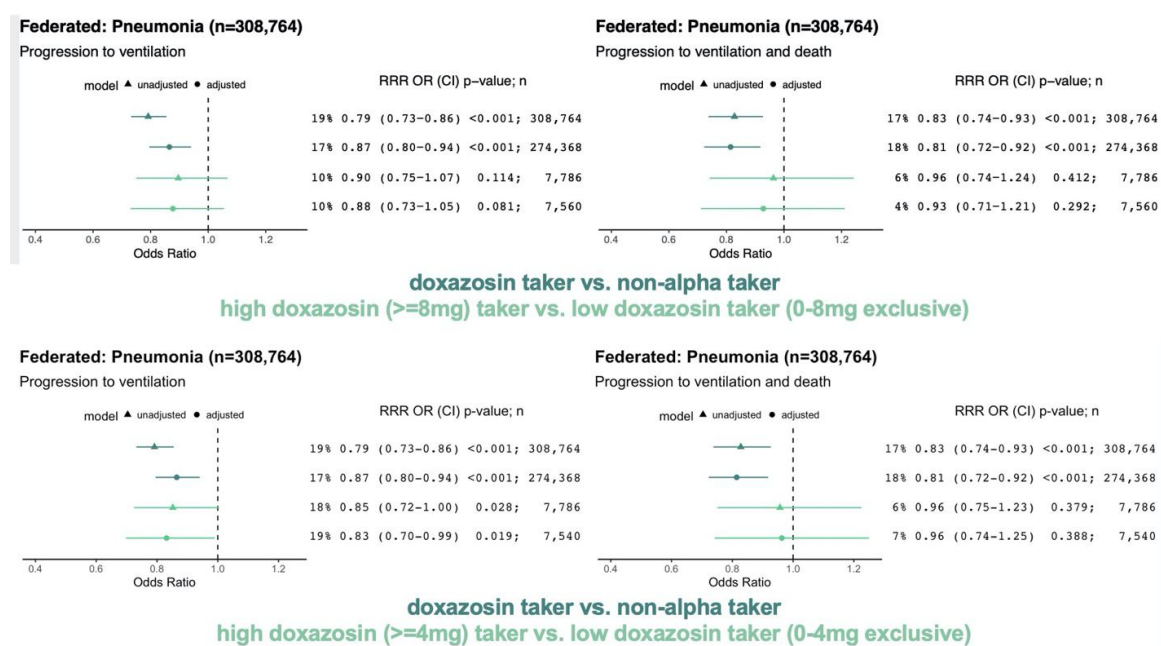


Figura 11 - Risco de morte em pacientes hospitalizados com pneumonia: Uso de doxazosina versus pacientes que não utilizavam doxazosina

Como alguns dos efeitos colaterais relacionados à pressão arterial da doxazosina são considerados dependentes da dose, com aumento significativo da frequência em doses >8 mg diários¹⁴⁶, projetamos este estudo para permitir o aumento cuidadoso da dose de doxazosina durante um período de 8 dias para atingir uma dose alvo de tratamento de 8 mg diários. Considerando que doses mais baixas também são susceptíveis de proporcionar benefícios, o protocolo permite a dosagem individualizada com base na dose diária tolerada mais alta de doxazosina identificada seguindo o protocolo de escalonamento de dose descrito abaixo.

3.8.3.1 Considerações específicas sobre a dosagem e o aumento da dose de doxazosina

1. Primeira dose (dia 1) para pacientes com SBP <120 mmHg no momento da randomização:

O paciente começará a tomar doxazosina 01 mg por via oral diariamente no primeiro dia de terapia para ver se a medicação é tolerada ou se se desenvolvem sinais ou sintomas de hipotensão (por exemplo, vertigem, tonturas, pré-síncope).

- No momento da randomização o paciente receberá um manguito de pressão arterial automatizado e instruções sobre como monitorar e registrar a pressão arterial em casa pelo menos uma vez por dia. O paciente será instruído sobre como completar o Diário do Paciente de Estudo e Pressão Sanguínea.
- Antes da primeira dose, deve ser registrada uma medição da pressão arterial de referência em repouso (sentado por pelo menos 5 minutos antes da medição).
- O paciente deve ser aconselhado sobre possíveis efeitos adversos da doxazosina e aconselhado sobre as medidas a serem tomadas caso surjam sintomas de hipotensão, ou seja, tonturas e vertigens. O paciente deve ser aconselhado que não é incomum uma leve tontura com rápida mudança de posição. Assim, eles devem ser instruídos a mudar de posição lentamente e levar 30 segundos para passar da posição supina para a posição sentada, da posição sentada para a posição de pé, e da posição de pé para a deambulação (até completarem o protocolo de aumento de dose e saberem que sua dose atual é tolerada). Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado ao se levantar e caminhar para o banheiro à noite, pois correm maior risco de síncope, queda e lesões. Os pacientes devem ser aconselhados a sentar-se para urinar até que tenham completado o protocolo de aumento de dose e tolerado doses estáveis por vários dias.

2. A pressão arterial (PA) deve ser medida e registrada antes da primeira dose no dia 2 (24 horas após a primeira dose): se o paciente permanecer assintomático (por exemplo, sem tonturas ou tonturas intoleráveis após ficar de pé, sem

[quase] desmaios, sem confusão), o paciente continuará com 1 mg por via oral diariamente.

3. Medição da pressão arterial no dia 3 (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 2 mg por via oral diariamente.
4. Medição da pressão arterial no dia 5 (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 4 mg por via oral diariamente.
5. Medição da pressão arterial no 8º dia (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 6 mg por via oral diariamente.
6. Medição da pressão arterial no 11º dia (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 8 mg por via oral diariamente.
7. Os pacientes continuarão com esta dose (ou a dose mais alta tolerada) durante o restante do estudo, a menos que desenvolvam sinais ou sintomas de hipotensão que justifiquem a redução da dose.
8. A dose máxima de doxazosina neste estudo é de 8 mg por via oral, diariamente.
 - Se a SBP for < 90 mmHg na medição pontual repetida e o paciente for sintomático de hipotensão (por exemplo, vertigem ou vertigem intolerável quando em pé, [quase] desmaio, confusão, nova visão embaçada), a próxima dose de doxazosina deve ser adiada até que os sintomas se resolvam, e o paciente instruído a continuar com a dose mais alta previamente tolerada (não a dose escalada). Para os pacientes com baixa PA basal de $\leq 90/50$ mmHg que não são sintomáticos (antes de iniciar a primeira dose de droga ou placebo), uma queda de 10 mmHg ou mais de PA sistólica deve acionar o ajuste da dose para a dose mais alta previamente tolerada (ou seja, dose na qual a PA sistólica não estava 10 mmHg abaixo da medida basal e na

- qual o paciente não tinha sintomas de hipotensão).
- Uma tentativa de introduzir a dose mais alta pode ser feita se o paciente permanecer assintomático com a dose mais alta previamente tolerada por 24 horas e sem queda da PA sistólica.
 - Ocorrências repetidas de vertigens posturais devem desencadear a redução da dose de drogas doxazosina.
 - O tratamento é descontinuado após 14 dias de tratamento.

2. Primeira dose (dia 1) para pacientes com SBP \geq 120 mmHg no momento da randomização:

O paciente começará a tomar doxazosina 2 mg por via oral diariamente no primeiro dia de terapia para ver se a medicação é tolerada ou se se desenvolvem sinais ou sintomas de hipotensão (por exemplo, vertigem, tonturas).

1. No momento da randomização, o paciente receberá um manguito de pressão arterial automatizado e instruções sobre como monitorar e registrar a pressão arterial em casa pelo menos uma vez por dia. O paciente será instruído sobre como completar o Diário do Paciente de Estudo e Pressão.
2. Antes da primeira dose, deve ser registrada uma medição da pressão arterial de referência em repouso (sentado por pelo menos 5 minutos antes da medição).
3. O paciente deve ser aconselhado sobre possíveis efeitos adversos da doxazosina e aconselhado sobre as medidas a serem tomadas caso surjam sintomas de hipotensão, ou seja, tonturas e vertigens. O paciente deve ser aconselhado que não é incomum uma leve tontura com rápida mudança de posição. Assim, eles devem ser instruídos a mudar de posição lentamente e levar 30 segundos para passar da posição supina para a posição sentada, da posição sentada para a posição de pé, e da posição de pé para a deambulação (até completarem o protocolo de aumento de dose e saberem que sua dose atual é tolerada). Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado ao se levantar e caminhar para o banheiro à noite, pois correm maior risco de síncope, queda e lesões. Os pacientes devem ser aconselhados a sentar-se para urinar até que tenham completado o protocolo de aumento de dose e tolerado doses estáveis por vários dias.

4. A pressão arterial (PA) deve ser medida e registrada antes da primeira dose no dia 2 (24 horas após a primeira dose): se o paciente permanecer assintomático (por exemplo, sem tonturas ou tonturas intoleráveis após ficar de pé, sem [quase] desmaios, sem confusão), o paciente continuará com 2 mg por via oral diariamente.
5. Medição da pressão arterial no dia 3 (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 4 mg por via oral diariamente.
6. Medição da pressão arterial no dia 5 (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 6 mg por via oral diariamente.
7. Medição da pressão arterial no 8º dia (antes da primeira dose): se o paciente permanecer assintomático, a dose será aumentada para 8 mg por via oral diariamente.
8. Os pacientes continuarão com esta dose (ou a dose mais alta tolerada) durante o restante do estudo, a menos que desenvolvam sinais ou sintomas de hipotensão que justifiquem a redução da dose.
9. A dose máxima de doxazosina neste estudo é de 8 mg por boca, diariamente.
10. Se a SBP for < 90 mmHg na medição pontual repetida e o paciente for sintomático de hipotensão (por exemplo, vertigem ou vertigem intolerável quando em pé, [quase] desmaio, confusão, nova visão embaçada), a próxima dose de doxazosina deve ser adiada até que os sintomas se resolvam, e o paciente instruído a continuar com a dose mais alta previamente tolerada (não a dose escalada). Para os pacientes com baixa PA basal de $\leq 90/50$ mmHg que não são sintomáticos (antes de iniciar a primeira dose de droga ou placebo), uma queda de 10 mmHg ou mais de PA sistólica deve acionar o ajuste da dose para a dose mais alta previamente tolerada (ou seja, dose na qual a PA sistólica não estava 10 mmHg abaixo da medida basal e na qual o paciente não tinha sintomas de hipotensão).
 - a. Uma tentativa de introduzir a dose mais alta pode ser feita se o paciente permanecer assintomático com a dose mais alta previamente tolerada por 24 horas.
 - b. Ocorrências repetidas de vertigens posturais devem desencadear a

redução da dose de drogas doxazosina.

c. O tratamento é descontinuado após 14 dias de tratamento.

Tabela 10. Visão geral do cronograma de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão sistólica inicial <120 mmHg:

Braço 1: Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	0,5 comprimido	1 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 8-10	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 11-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg
Braço 2: Placebo*			
Dia 1-2	Placebo	0,5 comprimido	NA
Dia 3-4	Placebo	1 comprimido	NA
Dia 5-7	Placebo	2 comprimidos	NA
Dia 8-10	Placebo	3 comprimidos	NA
Dia 11-14	Placebo	4 comprimidos	NA

Tabela 11. Visão geral da programação de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão arterial sistólica inicial ≥120 mmHg:

Braço 1: Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 8-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg
Braço 2: Placebo*			
Dia 1-2	Placebo	1 comprimido	NA
Dia 3-4	Placebo	2 comprimidos	NA
Dia 5-7	Placebo	3 comprimidos	NA
Dia 8-14	Placebo	4 comprimidos	NA

3.8.4 – Peginterferon beta 1A

No estudo, considerando as propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do interferon pegilado beta 1A conforme bula aprovada da medicação bem como os dados acumulados referente a administração deste fármaco em ensaios clínicos de fase II em COVID-19, associados ao perfil de segurança do medicamento, estamos propondo a dose de 125 µg em dose subcutânea única no momento da randomização do paciente.

Informações adicionais podem ser encontradas na bula do medicamento extraída do sítio da ANVISA e anexa a este dossiê regulatório

3.8.5 – Pefinterferon Lambda

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

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

Atividade clínica no HCV crônico e na infecção pelo HBV

A atividade antiviral do peginterferon lambda contra o HCV foi demonstrada em 2 estudos da Fase 2 que investigaram os regimes de peginterferon lambda em indivíduos ingênuos em tratamento com HCV crônico. Nestes dois estudos aproximadamente 700 pacientes utilizaram o fármaco por até 12 meses. O modelo SVR estabeleceu a duração ótima do tratamento para estudos da Fase 3, mas não diferenciava entre a dosagem de 120 e 180 mg. Hruska et al (2014) descreveram a derivação dos modelos de regressão para 12 semanas de resposta virológica no tratamento e resultados de segurança em

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

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

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

3.9 Justificativa para o estudo

A organização mundial de saúde vem acompanhando esta doença desde o início dos primeiros casos, compilando dados de praticamente todos os países sobre o andamento do COVID-19. Considerando a alta mortalidade desta doença e a ausência de tratamento eficaz, a comunidade acadêmica mundial tem realizado um esforço sem precedentes na história científica recente na tentativa de buscar uma alternativa para minorar esta elevada mortalidade. Somente na plataforma www.clinicaltrials.gov há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados¹⁹⁸.

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 Brasil¹⁹⁹. 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).

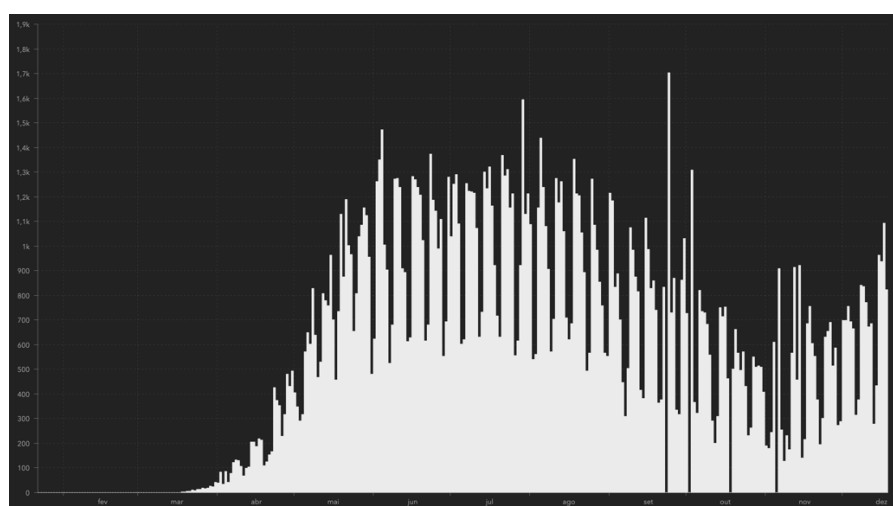
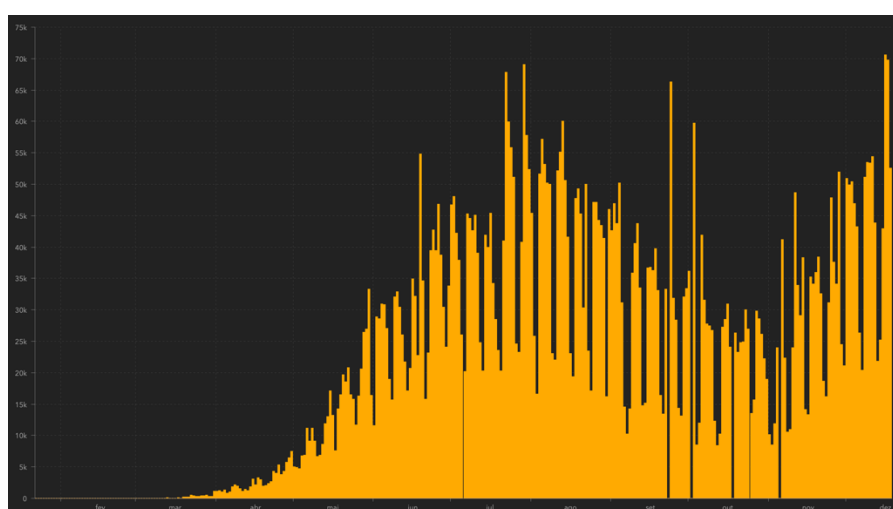


Figura 12 e 13 - Números de casos (cor amarela) e óbitos (cor branca) diários associados a COVID-19
Fonte: Johns Hopkins university data Center (17/12/2020)

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 há atualmente 4.195 estudos clínicos direcionados a COVID-19, muitos dos quais realizados em condições não ideais ou com desenhos inadequados²⁰⁰.

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 Brasil²⁰¹. 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.

O seguinte desenho de visitas será realizado para o braço de fluvoxamina e placebo de fluvoxamina (10 dias de tratamento), para o braço Ivermectina e placebo de ivermectina (03 dias de tratamento) e para os braços de Interferon pegilado beta 1A, interferon gama e respectivo placebo (dose única administrada por via subcutânea na visita de randomização:

- V1 (D₀) – Visita de triagem
- V2 (D₀) – Visita Basal + Randomização (Início da fase de tratamento)
- V3 (D₃) – Contato Telefônico do Dia 3 (+ 1 dia)
- V4 (D₇) – Contato Telefônico do Dia 7 (+ 1 dia)
- V5 (D₁₀) – Contato Telefônico do Dia 10 (\pm 2 dias ; Fim da fase de tratamento)
- V6 (D₁₄) – Contato Telefônico do Dia 14 (\pm 2 dias)
- V7 (D₂₈) – Contato Telefônico do Dia 28 (\pm 3 dias)
- V8 (D₆₀) – Contato Telefônico do Dia 60 (\pm 5 dias)

O seguinte desenho de visitas será realizado para o braço de doxazosina e placebo de doxazosina (14 dias de tratamento):

- V1 (D₀) – Visita de triagem
- V2 (D₀) – Visita Basal + Randomização (Início da fase de tratamento)
- V3 – V15 (D₁ a D₁₃) – Contato Telefônico do Dia 1 ao Dia 13 (+ 1 dia)
- V16 (D₁₄) – Contato Telefônico do Dia 14 (\pm 2 dias)
- V17 (D₂₈) – Contato Telefônico do Dia 28 (\pm 3 dias)
- V18 (D₆₀) – Contato Telefônico do Dia 60 (\pm 5 dias)

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

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

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

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

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

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

Fase de tratamento (Randomização):

Após a realização de todos os procedimentos da visita basal, checado todos os critérios de inclusão e identificado que o paciente não preenche algum critério de exclusão do estudo os participantes serão considerados elegíveis para a fase de tratamento e então serão randomizados para um dos 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; Doxazosina ou placebo).

4.2 Duração da participação no estudo

A participação de cada sujeito de pesquisa elegível inclui uma visita de triagem (D₀), seguida pela fase de tratamento a qual pode ser de um dia (no caso das medicações administradas por via subcutânea, de 03 dias no caso das medicações administradas por 03 dias, de 10 dias no caso de medicações administradas por 10 dias e de 14 dias, caso o participante seja alocado no braço de 14 dias de medicação – doxazosina ou placebo de doxazosina). Em todas as situações o primeiro dia de administração dos medicamentos é no momento da randomização (D₀). O estudo continuará em uma fase de seguimento após finalização do produto em investigação, sendo previsto contato telefônico nos dias 28 e 60 após a data de randomização.

Para efeito de verificação do desfecho 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. Obesidade, definida como IMC $>$ 30 kg/m² em informações de peso e altura fornecida pelo paciente
 8. Pacientes transplantados
 9. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise.
 10. Paciente com febre termometrada na triagem $>$ 38° C
 11. Pacientes com pelo menos um dos seguintes sintomas: Tosse, Dispneia, Dor torácica ventilatório dependente ou mialgias com limitação das atividades diárias (Critério limitado a 25% das randomizações)

12. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a no máximo 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora)
 13. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual
- d. 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.
 - e. 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. Pacientes que receberam a primeira dose de vacina para SARS-CoV-2 há mais de 14 dias da data da triagem.
5. Dispneia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia, Hipertensão arterial pulmonar primária);
6. Pacientes com necessidade de hospitalização devido a quadro de COVID-19
7. Pacientes em uso de inibidores de receptação de Serotonina (Donepezila, Sertralina);
8. Critério de exclusão válidos somente para os braços de administração oral de medicações:
 - a. Uso continuado de inibidores da monoamino-oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;

- b. Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS)
 - c. uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos, antagonistas dos receptores alfa-1/beta- adrenérgicos combinados, sotalol, clonidina, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, nitratos, asenapina, alfa-metildopa
 - d. histórico de hipersensibilidade ou reações adversas graves ao uso de quinazolininas (Prazosina, Doxazosina ou Terazosina);
9. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves esquizofrenia, distúrbios bipolares não controlados, depressão maior com ideação suicida.
 10. Pacientes grávidas ou em amamentação;
 11. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo;
 12. História conhecida de hipotensão ortostática, história inexplicada de síncope, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), hipotensão neuralmente mediada (no ano passado), insuficiência cardíaca (NYHA III ou IV), infarto do miocárdio (dentro de 3 meses da triagem), angina estável ou instável, cirurgia de bypass coronário (dentro de 3 meses da triagem), acidente vascular cerebral (dentro de 3 meses da triagem), doença carotídea sintomática, ou estenose mitral ou aórtica de intensidade moderada a grave;
 13. Procedimento cirúrgico ou uso de contraste planejado para ocorrer durante o tratamento ou até 05 dias após a última dose da medicação em estudo;
 14. Etilismo atual diário e/ou não controlado, o que na visão do investigador poderia comprometer a participação no estudo;
 15. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;
 16. Histórico clínico de deficiência hepática moderada a grave ou cirrose hepática com classificação de Child-Pugh C;
 17. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves;
 18. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;
 19. Quaisquer condições clínicas, incluindo psiquiátricas, as quais na visão do investigador poderia ser impeditiva do uso dos medicamentos da pesquisa
 20. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Ivermectina, Interferon pegilado beta 1A ou Interferon pegilado Lambda;
 21. Incapacidade de tomar medicações orais;

5.4 Critérios de randomização

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

5.5 Descontinuação do produto em investigação ou retirada de participantes

5.5.1 Descontinuação do produto em investigação

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

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

5.5.2 Retirada do estudo

5.5.2.1 Retirada do consentimento

Dentro das disposições do consentimento livre e esclarecido e bom julgamento clínico com relação à segurança participante, devem ser feitos todos os esforços para que os participantes concluam a fase de tratamento e as visitas após a fase de tratamento. Os participantes serão informados de que eles estão livres para retirar-se do estudo a qualquer momento. No entanto, caso um participante se retire do estudo, serão feitos todos os esforços para determinar o motivo pelo qual o paciente retirou seu consentimento. Embora os participantes não sejam obrigados a dar um motivo para a retirada do consentimento, o investigador fará o possível para obter o motivo, ao mesmo tempo em que respeita totalmente os direitos do participante. Os motivos para retirada

de consentimento, quando fornecidos pelo participante, serão registrados na ficha clínica e o centro deverá fazer o possível para assegurar que o participante conclua os procedimentos de término precoce (EP) descritos. Será feito o possível para entrar em contato com um participante que deixe de comparecer e/ou atender por telefone a uma visita do estudo para garantir que o participante esteja em estado de saúde satisfatória.

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

- Fornecer informações sobre seu próprio estado de saúde por telefone ou outros meios até a data de EoS comum
- Permitir que médicos de família ou que a família sejam contatados para fornecer informações sobre o estado de saúde do participante
- Permitir que um contato final no fim do estudo (na ou após o EoS)

5.5.2.2 Participante suspenso pelo investigador

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

5.5.2.3 Todos os participantes de retirada precoce

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

6 TRATAMENTOS DO ESTUDO

6.1 Ocultação do tratamento

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

Para minimizar o potencial de viés durante a fase de tratamento, as informações de randomização do tratamento serão mantidas confidenciais por um bioestatístico não cego e não serão liberadas para terceiros até que o banco de dados do estudo tenha sido bloqueado. O estudo é de caráter cego e tanto o paciente 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 ou comprimidos para uso sublingual nas dosagens de 05 e 20 mg.

6.2.3 Doxazosina

Será fornecida para o participante em forma de comprimidos de 02 mg para uso oral.

6.2.4 Interferon Pegilado Beta 1A

Será fornecido para o participante sob a forma de injeção pré-preenchida, pronta para administração imediata, na dose de 125 µg para administração em dose única no momento da randomização.

6.2.5 Interferon Pegilado Lambda

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

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

6.3 Posologia e administração

6.3.1 Grupos de tratamento

◆ Fluvoxamina:

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

◆ Ivermectina:

- Doses a serem administradas uma vez por dia sempre \pm 03 horas do horário de ingestão da medicação no dia da randomização, por três dias consecutivos, conforme o quadro abaixo:

Peso (kg)	Número de comprimidos de 06 mg	Dose total mg	Dose (mcg/kg)
40 - 45	3	18	400 – 450
46 – 50	3	18	360 - 391
51 - 55	4	24	436 - 470
56 – 60	4	24	400 - 428
61 – 65	4	24	369 - 393
66 – 70	5	30	428 - 450
71 - 80	5	30	422 - 375
80 - 90	6	36	400 - 450
> 91	6	36	Até 400

Tabela 2 – Posologia considerando comprimidos de ivermectina 06 mg

◆ Doxazosina

- Comprimidos de 02 mg a serem administrados uma vez por dia sempre \pm 03 horas do horário de ingestão da medicação no dia da randomização. O esquema de progressão de doxazosina deverá ser sempre precedido da aferição da pressão arterial e será conforme abaixo:

Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	0,5 comprimido	1 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 8-10	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 11-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg

Tabela 03 – Posologia doxazosina se PA < 120 mmHg na visita basal

Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	1 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	2 comprimido	2 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	4 mg
Dia 8-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	6 mg

Tabela 04– Posologia doxazosina se PA > 120 mmHg na visita basal

- ◆ **Interferon Pegilado Beta 1A**
 - Seringa pré-preenchida contendo 125 µg do fármaco para administração em dose única no momento da randomização.

- ◆ **Interferon Pegilado Lambda**
 - Seringa pré-preenchida contendo 180 µg do fármaco para administração em dose única no momento da randomização.

6.3.2 Orientações sobre posologia e administração

6.3.2.1 Fluvoxamina

A dose no dia da randomização será de 100 mg a ser tomada ao final da visita, 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 acordo com a tabela abaixo, em tomada única e repetida nos próximos 02 dias, sempre com intervalo de ± 03 horas do horário

de ingestão no dia da randomização. A primeira tomada deverá ocorrer ao final da visita de randomização.

Peso (kg)	Número de comprimidos de 06 mg	Dose total mg	Dose (mcg/kg)
40 - 45	3	18	400 – 450
46 – 50	3	18	360 - 391
51 - 55	4	24	436 - 470
56 – 60	4	24	400 - 428
61 – 65	4	24	369 - 393
66 – 70	5	30	428 - 450
71 - 80	5	30	422 - 375
80 - 90	6	36	400 - 450
> 91	6	36	Até 400

Tabela 2 – Posologia considerando comprimidos de ivermectina 06 mg

6.3.2.3 Doxazosina

A dose no dia da randomização será de 0,5 ou 01 mg a ser tomada ao final da visita de randomização, a depender da pressão arterial basal do paciente. As doses subsequentes seguirão esquema de titulação progressiva, baseado em sintomas e na pressão arterial aferida antes da tomada das mesicações conforme esquema abaixo:

Cronograma de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão sistólica inicial <120 mmHg:

Braço 1: Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	0,5 comprimido	1 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 8-10	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 11-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg
Braço 2: Placebo*			
Dia 1-2	Placebo	0,5 comprimido	NA
Dia 3-4	Placebo	1 comprimido	NA
Dia 5-7	Placebo	2 comprimidos	NA
Dia 8-10	Placebo	3 comprimidos	NA
Dia 11-14	Placebo	4 comprimidos	NA

Cronograma de dosagem de medicamento ativo e placebo nos braços de estudo para pacientes com pressão sistólica inicial > 120 mmHg:

Braço 1: Doxazosina*	Droga	Dose	Dose total diária
Dia 1-2	Doxazosina 2 mg	1 comprimido	2 mg
Dia 3-4	Doxazosina 2 mg	2 comprimidos	4 mg
Dia 5-7	Doxazosina 2 mg	3 comprimidos	6 mg
Dia 8-14	Doxazosina 2 mg	4 comprimidos	8 mg
Braço 2: Placebo*			
Dia 1-2	Placebo	1 comprimido	NA
Dia 3-4	Placebo	2 comprimidos	NA
Dia 5-7	Placebo	3 comprimidos	NA
Dia 8-14	Placebo	4 comprimidos	NA

6.3.2.4 - Interferon Pegilado Beta 1A

No dia da randomização, após o término de todos os procedimentos previstos da visita, caso paciente seja alocado para o recebimento de medicação injetável a enfermeira providenciará o medicamento e fará a administração do mesmo por via subcutânea (125 µg ou correspondente placebo).

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

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

6.3.2.5 - Interferon Pegilado Lambda

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

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

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

6.4 Embalagem e rotulagem

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

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

6.5 Alocação de tratamento do estudo

Cada participante elegível será alocado em 1 dos 6 grupos de tratamento por meio de um sistema remoto de randomização acessível através da internet (IWRS) a saber:

- Fluvoxamina
- Ivermectina
- Doxazosina
- Interferon pegilado beta 1A
- Interferon pegilado lambda
- 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 D₁₀ para avaliação de conformidade na fase do tratamento. Os participantes serão instruídos a devolver os blisters vazios/não utilizados dos medicamentos nos recipientes em que foram originalmente fornecidos.

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

6.6 Fornecimento, armazenamento e contabilização pelo centro de estudo

6.6.1 Fornecimento pelo centro de estudo

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

6.6.2 Armazenamento

O farmacêutico ou seu representante irá verificar e acusar o recebimento de cada remessa de dos medicamentos. Estes serão enviados e armazenados em temperatura ambiente, não superior a 30 °C e longe da exposição à luz solar direta. Todos os medicamentos do estudo serão armazenados em um local seguro. Nenhum participante, além daqueles incluídos neste estudo clínico específico, deve tomar os medicamentos fornecidos para este estudo. Os medicamentos fornecidos para este estudo não podem ser utilizados em nenhuma pesquisa em animais ou laboratorial.

6.6.3 Contabilidade

Todos os produtos em investigação dispensados aos participantes deverão ser registrados com precisão no registro de contabilidade do produto em investigação mantido no centro do estudo pelo farmacêutico do estudo ou pelo representante qualificado. Os participantes devem ser instruídos a devolver todo o produto em investigação a eles dispensado (blisters e recipientes, usados ou não), os quais serão recolhidos pelo staff da pesquisa no D₁₄. Todos os blisters e recipientes do produto em investigação usados serão retidos no centro pelo farmacêutico do estudo/representante qualificado para a verificação do monitor do estudo. A contabilidade e a verificação de aderência ao produto em investigação para todos os produtos em investigação serão realizadas pelo farmacêutico do estudo ou o representante qualificado em cada visita do estudo agendada.

6.7 Modificação da dose do medicamento

6.7.1 Reações adversas durante o uso das medicações

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

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

6.7.2 Cuidados habituais

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

6.8 Terapia proibida, considerações especiais e tratamento concomitante

6.8.1 Medicções proibidas

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

- Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida;
- Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS);
- Sertralina, Donepezila
- Uso de antagonistas dos receptores alfa-1 adrenérgicos, antagonistas dos receptores alfa-1/beta- adrenérgicos combinados, sotalol, clonidina, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, nitratos, asenapina, alfa-metildopa

6.8.2 Medicamentos concomitantes

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

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

7 RISCOS E PRECAUÇÕES

7.1 Precauções

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

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

7.2 Reações adversas

7.2.1 *Fluvoxamina*

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

7.2.2 *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 Doxazosina

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com são auto-limitadas e resolvem com medidas não farmacológicas. Tonturas (até 19%), cefaléia (14%), sonolência (5%), edema de MMII (4%), náuseas (3%), vertigem (2%)m disfunção secual (2%) são os sintomas mais comuns. Hipotensão (1%), alterações sistema nervoso periférico (1%), depressão (1%), fraqueza (1%), hipotensão postural (0,3%), taquicardia (0,3%), podem surgir com a continuidade do tratamento. Outras reações adversas: urticária, alergia, isquemia MMII são muito raras (incidência menor que 1: 10.000).

Todas as tomadas de doxazosina deverão ser precedidas da aferição da pressão arterial. O Paciente anotará a aferição e ao final do tratamento fará uma foto do diário de pressão arterial e enviará o mesmo pelo celular ou através de aplicativos de mídias sociais.

7.2.4 Interferon Pegilado beta 1A

A maioria das reações adversas relatadas em estudos clínicos conduzidos com são auto-limitadas e resolvem com medidas não farmacológicas ou anti-inflamatórios. Sintomas leves do tipo gripal (calafrios, mialgias, febre) podem ocorrer em até 47% dos pacientes. Reações no local da injeção (dor, eritema local, edema e prurido) podem ocorrer em até 66% dos pacientes. Outros sintomas comuns são cefaleia e náuseas, geralmente nas 24hs posteriores a administração do medicamento. Elevações das enzimas hepáticas e hematológicas ocorrem em respectivamente 2% e 7% dos pacientes com uso repetido de peginterferon beta 1A. Menos de 1% dos pacientes tratados apresentam urticária e angioedema, os quais são revertidos com corticoterapia e anti-histamínicos. Depressão e ideação suicida podem ocorrer em até 8% dos pacientes e surgem após administrações repetidas e prolongadas do fármaco.

7.2.5 Interferon Pegilado lambda

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

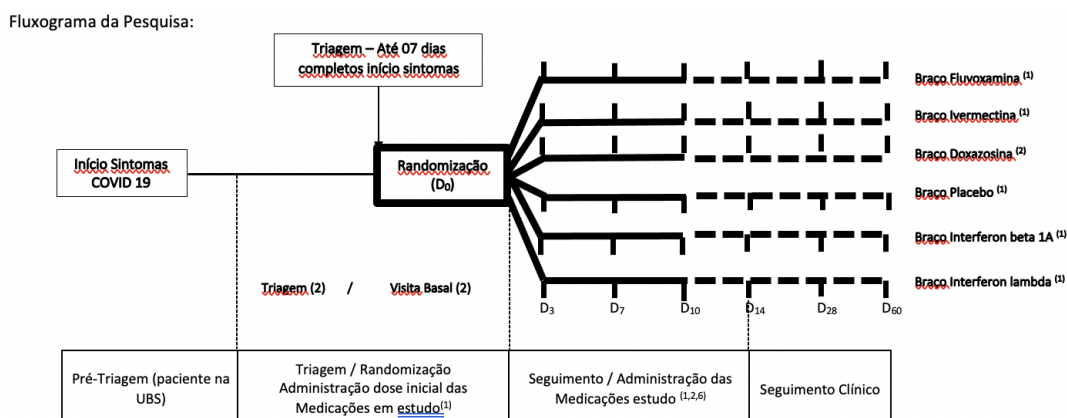
8 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

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

8.1 Procedimentos de triagem

8.1.1 Procedimentos de triagem

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



1. Tratamento: Fluvoxamina, Doxazosina, Interferon Pegilado Beta 1A e Interferon Pegilado Lambda em grupos paralelos pelo período planejado. Posologia das medicações varia conforme a alocação do paciente em um braço do estudo (Fluvoxamina: 10 dias; Ivermectina: 03 dias; Interferon pegilado beta 1A: dose única; interferon pegilado lambda: dose única. Para cada braço há o correspondente placebo, inclusive ajustado pelo peso (braço ivermectina). Medicações serão interrompidas a qualquer momento se houver evidência de reação adversa ou a critério do sujeito da pesquisa.
2. Doxazosina com titulação crescente, a partir de 01 ou 2 mg até 08 mg/ dia. Dose pode ser reduzida em caso de sintomas clínicos e/ou níveis de pressão arterial conforme programa de medição da mesma durante a administração do medicamento.
3. Triagem e Randomização devem ser realizadas na mesma visita. Assegurar que o paciente seja randomizado por ocasião do atendimento.
4. As visitas subsequentes: D₃, D₇, D₁₀, D₁₄, D₂₈, D₆₀ serão realizadas através de contato telefônico, entretanto com possibilidade de visitas presenciais em D₇ e D₁₄. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas. As visitas D₁₄ e D₂₈ são consideradas visitas de desfecho para a pesquisa. A visita D₆₀ é considerada visita pós estudo, para acompanhamento de eventuais complicações tardias/ persistência de sintomas relacionados ao COVID-19 e também para avaliação eventual de reações adversas tardias aos medicamentos da pesquisa. Esta será realizada através de contato telefônico. Não há previsão de visitas presenciais nesta pesquisa em atenção às recomendações regulatórias emitidas pela autoridade de saúde pública no contexto da pandemia. Em qualquer momento visitas extras de segurança poderão ser realizadas, inclusive presenciais, caso seja identificado alguma complicação e/ou evolução do COVID-19 que possa justificar nossa ida ao domicílio para avaliação do paciente.
5. Contato diário por telefone (assinadas acima) serão realizadas entre os Dias 1 a 7 de tratamento. Outros contatos telefônicos poderão ser realizados, independentemente dos programados acima, tanto a pedido do paciente ou por nossa avaliação, visando a segurança do sujeito da pesquisa.
6. Nos braços Doxazosina e de medicações administradas por via subcutânea o contato telefônico será realizado diariamente até o D₁₄.

Tabela 5 – 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 retragem 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
- Aferição da pressão arterial e entrega de aparelho de aferição automático de pressão arterial (para pacientes alocados para 14 dias de tratamento)
- Aferição da oximetria de pulso Basal
- Randomização
- Entrega das medicações e orientações referente a mesma
- Orientações quanto aos contatos telefônicos diários e visitas subsequentes
- Orientações quando às visitas D₃ e V₇ 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. Nos pacientes alocados para tratamento com medicações orais a mesma será entregue conforme randomização e oferecido as orientações globais referente ao grupo de tratamento (se para medicações por 03 dias, por 10 dias ou por 14 dias). Caso paciente seja alocado para o tratamento com medicações injetáveis a mesma será administrada em dose única, ao final dos procedimentos da randomização. Os primeiros 400 pacientes alocados para dose única receberão os KIT's de SWAB nasofaríngeo para a coleta de escarro/ saliva para verificação de carga viral, no dia 03 e dia 07 após randomização. Todos os pacientes receberão orientações quanto os contatos telefônicos diários e procedimentos associados às próximas visitas do estudo.

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

8.2.1 Contatos telefônicos diários

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

- Tolerância em relação ao produto em investigação
- Efeitos adversos/ reações adversas as quais possam surgir
- Evolução clínica quanto ao COVID-19 e atendimentos eventuais em pronto-socorro ou hospitalizações
- Questionário de Escala Ordinal de melhora clínica da OMS

Pacientes alocados para tomada de medicação em investigação por 03, 10 ou 14 dias serão contactados por telefone e/ou aplicativo de mídias sociais conforme descrito na seção 4.1 deste protocolo.

Nos primeiros 400 pacientes alocados para dose única de medicação subcutânea será realizado a pesquisa de carga viral. O paciente será orientado acerca da coleta de SWAB nasofaríngeo ou escarro/ saliva, o qual será realizado pelo próprio participante no dia seguinte (D₃ e D₇). No Contato telefônico do D₇ o participante será orientado sobre a coleta das amostras de SWAB (será coletado no domicílio do paciente) ou em local a ser combinado, no caso de impossibilidade de acesso do serviço de entregas (local de difícil acesso, área de alta vulnerabilidade social). Nestes casos uma pessoa designada irá até um ponto conhecido em horário combinado para que seja coletado a amostra colhida

No grupo alocado para uso de produto médico investigacional por 03, 10 e 14 dias não será realizado coleta de RT-PCR, uma vez que em etapas anteriores desta pesquisa já for avaliado a carga viral em um subgrupo de pacientes e no caso da doxazosina o seu mecanismo de ação não envolve alterações na carga viral dos pacientes.

8.2.2 Visita 3 a V15: D₁ a D₁₃ (+ 1 dia)

O fluxograma destas visitas é variável, a depender da alocação do paciente. Se para dose única, 03 ou 10 dias de tratamento o paciente fará contatos telefônicos diários até o D₇ e a seguir D₁₀, D₁₄, D₂₈ e D₆₀. Os 400 primeiros pacientes que receberam dose subcutânea farão a auto-coleta de SWAB nasofaríngeo e/ou escarro.

Além disto os seguintes procedimentos serão verificados nestas visitas:

- Eventos Adversos
- Medicções Concomitantes
- Questionário de sintomas gripais da OMS
- Sintomas respiratórios
- Desfechos clínicos
- Contabilidade remota do produto em investigação
- Escala ordinal de melhora clínica da OMS

Pacientes alocados para 14 dias de tratamento serão contactados diariamente ANTES da tomada da medicação do dia prevista, conforme o previsto no item 4.1 deste protocolo. Nestes contatos telefônicos diários serão verificados os seguintes procedimentos:

- Eventos Adversos
- Medicações Concomitantes
- Questionário de sintomas gripais da OMS
- Sintomas respiratórios
- Desfechos clínicos
- Contabilidade remota do produto em investigação
- Escala ordinal de melhora clínica da OMS
- Aferição da pressão arterial pelo paciente e anotação em diário de PA.

A tomada do produto médico em investigação dependerá da avaliação da pressão arterial e de sintomas apresentados pelo paciente. Esta decisão será tomada diariamente pelo staff da pesquisa.

8.2.3 Visitas (D_{14} , D_{28}) e D_{60} – Término Estudo

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

Os seguintes procedimentos serão verificados nestas visitas:

- Registro no IWRS
- Avaliação de eventos adversos
- Avaliação de desfechos clínicos
- Recolhimento dos KIT's de medicações da pesquisa para contabilidade.
- Orientações sobre o Término do período de tratamento
- Orientações sobre os contatos telefônicos de seguimento
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes
- Orientações sobre final dos contatos e término da pesquisa (D_{60})
- Questionário PROMIS V10
- Escala ordinal de melhora Clínica da OMS

Na visita D_{28} o paciente também responderá ao questionário TICSM para avaliação de eventuais alterações de memória.

8.3 Procedimentos de visitas não programadas

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

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

- Registro no IWRS
- Aferição da pressão arterial quando aplicável.
- Avaliação de EA's/situações especiais
- Registro de medicamentos e procedimentos concomitantes
- Avaliação do motivo da visita não programada e definição de conduta.

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

As seguintes atividades são opcionais durante uma visita não programada:

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

8.4 Procedimentos da visita D₂₈

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

decorrentes da doença COVID-19. Esta visita pós estudo está programada para ocorrer no D₆₀ pós randomização.

8.5 Procedimentos de término precoce (TP)

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

9 AVALIAÇÕES DO ESTUDO

9.1 Exames laboratoriais

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

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

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

9.2 Sinais vitais

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

- Frequência respiratória
- Saturação arterial de oxigênio utilizando oxímetro digital.
- Pressão arterial (somente para o braço alocado para tratamento de 14 dias com produto médico investigacional)*
- Peso e altura (informados pelo paciente)

*Aferição da pressão arterial através de aparelho automatizado de pressão arterial fornecido para os paciente alocados em braço de 14 dias de tratamento (doxazosina e placebo de doxazosina).

9.2.1 Frequência cardíaca e pressão arterial

Para os pacientes alocados em braço de tratamento de 03 e 10 dias, considerando o caráter altamente transmissível do COVID-19 e riscos de contaminação da equipe de pesquisa e, considerando o perfil de pacientes a participar da pesquisa (pacientes com sintomas leves, sem nenhuma complicação de sistema fisiológico principal no momento da participação), entendemos que os dados de pressão arterial e frequência cardíaca não irão contribuir para nenhuma avaliação de risco relacionado ao COVID-19. Além do mais, a frequência cardíaca poderá ser obtida por ocasião da realização do ECG através do Kardiamobile®. Portanto é um procedimento que acrescenta riscos de transmissão para a equipe da pesquisa sem um benefício direto do dado para a orientação do paciente em face ao COVID-19. Desta forma não iremos aferir a pressão arterial e nem a frequência cardíaca da forma clássica, para estes grupos de pacientes, exceto em situações onde a equipe da pesquisa identifique a necessidade de conhecermos os níveis pressóricos para condutas imediatas.

Nos pacientes alocados para o braço de 14 dias de tratamento com produto médico investigacional, considerando a possibilidade de ser alocado para o braço doxazosina e o seu conhecido efeito hipotensor, será fornecido um aparelho automatizado de pressão arterial para a monitorização da mesma sempre ANTES da tomada diária do produto médico em investigação ou em outro momento em que o paciente julgar necessário. Os dados aferidos serão anotados em diário de pressão arterial a ser entregue ao paciente e estas aferições passadas diariamente por ocasião do contato telefônico. Na visita D₁₄ o paciente fará uma cópia (Foto) do diário e enviará através de aplicativos de mídias sociais para o nosso arquivo no prontuário de pesquisa.

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

Uma vez que as escalas ordinais provaram ser úteis em estudos de pacientes hospitalizados com doenças respiratórias, esta medida será particularmente útil como

uma medida de resultado para o subconjunto de participantes do estudo que requerem hospitalização.

Questionário Global de saúde PROMIS (Global-10)

Avaliaremos o estado global de saúde dos pacientes no dia 0, 14 e dia 60 através da escala de saúde global PROMIS de 10 itens (Patient-Reported Outcomes Measurement information System 10)²⁰². Os itens desta escala avaliam os domínios gerais de saúde e funcionamento, incluindo saúde física geral, saúde mental, saúde social, dor, fadiga e qualidade de vida geral percebida. As 10 questões do Global-10 foram amplamente adaptadas de medidas mais antigas, como o SF-36 e o EQ-5D, com modificações que resultaram em maior sensibilidade e precisão do que as questões originalmente formuladas. Valores progressivos indicam melhor bem estar dos pacientes.

Questionário TICSM

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

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 tratamento²⁰³. Um EA pode, portanto, ser qualquer sinal (inclusive um achado laboratorial anormal) ou sintoma desfavorável e não pretendidos ou doença temporalmente relacionados ao uso de um produto medicamentoso (em investigação), seja relacionado ao produto medicamentoso (em investigação) ou não. Isso inclui:

(1) qualquer novo quadro clínico, sinal ou sintoma, anormalidade de exame físico clinicamente significativa ou evento recém-diagnosticado que ocorra durante o período de relato de EAs, inclusive sinais ou sintomas associados a uma condição subjacente que não estavam presentes antes do período de relato de EAs;

(2) uma condição preexistente que piorou em severidade ou frequência ou mudou de caráter após o participante assinar o TCLE durante o período de relato de EAs; e

(3) complicações que ocorrem como resultado de intervenções exigidas pelo protocolo. Um EA pode surgir a partir de qualquer uso do medicamento em investigação (por ex., uso fora da indicação, uso em combinação com outro medicamento) e com uso de qualquer via de administração, formulação ou dose, inclusive uma superdosagem. Também podem ser EAs quaisquer efeitos colaterais, danos, toxicidade ou reações de sensibilidade que possam ser apresentadas por um participante neste estudo clínico.

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

- Sinais ou sintomas esperados de flutuação de uma condição médica preexistente (por ex., tremor em um participante com doença de Parkinson; episódios de enxaqueca) que não pioraram em severidade ou frequência nem mudaram de caráter durante o período de relato de EAs;
- Cirurgias ou procedimentos médicos não são EAs; no entanto, o quadro clínico (novo ou pior) que levou à cirurgia ou procedimento médico é o EA relatado (por ex., para apendicite resultando em apendicectomia, a apendicite deve ser relatada como o EA);
- Superdosagem sem sinais ou sintomas clínicos;

10.2 Período de relato de eventos adversos

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

10.3 Obtenção de eventos adversos

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

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

10.4 Avaliação de eventos adversos

10.4.1 Intensidade/severidade

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

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

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

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

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

10.4.2 Causalidade e relato

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

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

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

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

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

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

10.4.3 Categorização de resultado

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

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

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

10.5 Registro e relato

10.5.1 Eventos adversos persistentes ou recorrentes

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

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

10.5.2 Diagnóstico versus sinais e sintomas

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

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

10.5.3 Quadros clínicos preexistentes

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

10.5.4 Análises clínicas laboratoriais

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

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

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

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

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

Se uma anormalidade laboratorial que atenda aos critérios acima for um sinal de uma doença ou síndrome, apenas o diagnóstico deve ser registrado na ficha clínica. Se uma anormalidade laboratorial que atenda aos critérios acima não for um sinal de uma doença ou síndrome, a própria anormalidade deve ser registrada na ficha clínica, juntamente de um descritor indicando se o resultado do teste está acima ou abaixo da faixa normal (por ex., “potássio elevado” em vez de “potássio anormal”). Se a

anormalidade laboratorial puder ser caracterizada por um termo clínico preciso de acordo com as definições padrão, o termo clínico deverá ser registrado como o EA, por exemplo, hipercalcemia ou hipoglicemia. A severidade inicial do evento deverá ser registrada e a severidade ou gravidade devem ser atualizadas a qualquer momento, caso o evento piore.

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

10.5.5 Sinais vitais anormais e outras anormalidades

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

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

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

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

10.6 Reação adversa ao medicamento e informações de segurança de referência

10.6.1 Reação adversa ao medicamento

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

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

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

10.6.2 Informações de segurança de referência

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

No contexto deste estudo, não é esperado o relato de RAM, pois espera-se que as reações adversas em potencial já estejam descritas na RSI das medicações em investigação (Dossiê ANVISA do Medicamento, Bula do medicamento registrada na ANVISA), a não ser em casos excepcionais, para os produtos médicos em investigação nesta pesquisa.

10.7 Evento adverso grave

10.7.1 Definição de evento adverso grave

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

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

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

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

10.7.1.1 Situações que não são consideradas eventos adversos graves

As seguintes situações não são consideradas EAGs:

- Cirurgia eletiva ou pré-planejada para uma condição pré-existente que não se agravou
- Avaliações de saúde de rotina que necessitem hospitalização não associadas a uma deterioração de quadro clínico

- Hospitalização social (falta de moradia, circunstâncias familiares, etc.)
- Reações adversas associadas aos fármacos em investigação, as quais podem ser esperadas para o mesmo, conforme dossiê dos medicamentos registrado na ANVISA
- Desfechos em investigação (Hospitalização, agravamento do COVID-19)

10.7.2 Relato de evento adverso grave

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

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

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

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

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

O investigador deverá preencher o formulário de relato de EAG e verificar a precisão das informações registradas nas páginas de EAG com os documentos fonte.

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

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

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

Ao usar métodos eletrônicos de relatar EAGs, algumas das informações na lista acima podem ser geradas pelo sistema eletrônico. Uma vez que os EAGs também são EAs, as informações para a ficha clínica de EA e para o formulário de EAG devem ser consistentes.

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

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

A morte deve ser considerada um resultado e não um evento distinto. No caso de um resultado fatal, o investigador deve fornecer um diagnóstico de trabalho (evento

que provocou resultado, por ex., morte devido a infarto do miocárdio fatal) em vez de relatar somente morte; e um laudo da necropsia deve ser fornecido, quando possível. Se a causa da morte vier a ser conhecida posteriormente (por ex., após a necropsia), esse diagnóstico de trabalho deverá ser substituído pela causa da morte estabelecida.

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

10.7.2.1 Desfechos do estudo compostos

Todos os eventos potencialmente relacionados ao desfecho primário (ou seja, atendimento em unidades de pronto atendimento e permanência em observação por um período > 12 horas associado a hospitalização por agravamento de uma infecção respiratória do trato respiratório inferior [LTRI]) serão coletados a partir da data em que o consentimento livre e esclarecido foi assinado. Para os fins deste protocolo, os seguintes eventos são considerados Desfechos do estudo e deverão ser relatados conforme descrito previamente.

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

- Mortalidade cardiovascular
- Eventos adversos (até 28 dias);
- Taxa de mortalidade dos pacientes no dia 14, 28 e 90 dias;
- Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação;
- Reações adversas específicas à fluvoxamina;
- Reações adversas específicas à ivermectina;
- Reações adversas específicas à metformina;

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

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

10.7.3 SUSARs

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

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

10.8 Situações especiais

10.8.1 Definição de situações especiais

As seguintes situações são definidas como especiais:

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

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

10.8.2 Registro e relato de situação especial

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

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

10.8.3 Exposição durante gravidez e eventos de nascimento

10.8.3.1 Definição de exposição durante gravidez e eventos de nascimento

A experiência acumulada ao longo de décadas com o uso de Fluvoxamina, 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 relatados como EAs ou EAGs (se aplicável). Qualquer gravidez será acompanhada até o parto para a observação de quaisquer EAGs. Mortes, aborto espontâneo ou eletivo, anormalidades congênitas/defeitos congênitos e EAs/EAGs que ocorrerem nos recém-nascidos devem ser relatados como EAGs. Os recém-nascidos potencialmente expostos ao medicamento do estudo através de fontes maternas ou paternas que apresentarem um EAG antes, durante ou após o parto (inclusive os que receberam aleitamento materno da mãe participante) serão acompanhados até a resolução do evento (ou por um período de 1 ano).

11 COMITÊS DO ESTUDO

11.1 Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados (CMSD)

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

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

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

11.2 Comitê de Adjudicação de Evento

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

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

12 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

12.1 Desenho do Estudo

O estudo será realizado em duas fases:

12.1.1 Fase piloto interna

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

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

12.1.2 O estudo clínico principal

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

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

12.2 Randomização

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

- a. Fluvoxamina
- b. Ivermectina
- c. Doxazosina
- d. Interferon pegilado beta 1A
- e. Interferon pegilado Lambda
- f. 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: 1: 1, a qual será bloqueada usando tamanhos de conjuntos variáveis de pacientes.

Para cada braço de medicamento ativo haverá o braço de placebo, inclusive para as diferentes doses de ivermectina, baseada no peso do paciente. Ex.: SE paciente é alocado para tratamento de 03 dias e possui 80 kg, poderá receber 05 comprimidos de ivermectina ou 05 comprimidos de placebo de ivermectina, se alocado para tratamento de 03 dias. Se alocado para tratamento de 10 dias, poderá receber frasco de fluvoxamina ou frasco de placebo de fluvoxamina.

Nos braços de medicações injetáveis haverá a contra-parte placebo.

12.3 Cálculo da Amostra

O cálculo do tamanho da amostra é baseado no teste para a hipótese de que cada um dos tratamentos: i) Fluvoxamina; ii) Ivermectina; iii) Doxazosina, iv) Interferon Pegilado Beta 1A e Interferon Pegilado Lambda será melhor que o placebo na redução do risco de hospitalização e/ou atendimento em pronto-socorro com permanência superior a 06 horas, por complicações diretamente relacionadas ao COVID-19.

A principal medida de efeito é a hospitalização por complicações relacionadas ao COVID-19. O critério de significância (alfa) foi estabelecido em 0,05. O teste é bicaudal, 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 1:1:1:1:1), o estudo terá um poder de 80% para produzir um resultado estatisticamente significativo usando uma regressão logística (assumindo uma intenção de tratar princípio da análise) da redução das chances de hospitalização em $\alpha = 0,05$.

Essas estimativas usadas no projeto deste estudo baseiam-se em dados globais e do Brasil, de pacientes infectados com COVID em 10 de Dezembro de 2020. É importante observar que esta é uma situação em evolução. Portanto, calculamos a tabela de tamanho de amostra mostrando a sensibilidade das estimativas de tamanho de amostra com base em diferentes riscos de linha de base para hospitalização e efeitos esperados dos tratamentos (consulte a Tabela 15 abaixo).

À medida em que há análises interinas tais dados são rechechados em face dos números globais reais de eventos ocorridos e também considerando a epidemiologia de momento nas regiões onde o estudo está ocorrendo. Tal medida é necessária uma vez que dependendo da variante predominante em uma região a taxa de complicações esperada poderá oscilar.

Tabela 12 – 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
0.15	0.075	0.135	0.06	44.4%	409	1636
		0.12	0.045	37.5%	681	2724
		0.105	0.03	28.6%	1428	5712
		0.09	0.015	16.7%	5280	21120
0.20	0.1	0.18	0.08	44.4%	295	1180
		0.16	0.06	37.5%	492	1968
		0.14	0.04	28.6%	1035	4140
		0.12	0.02	16.7%	3841	15364
0.25	0.125	0.225	0.1	44.4%	226	904
		0.2	0.075	37.5%	379	1516
		0.175	0.05	28.6%	800	3200
		0.15	0.025	16.7%	2978	11912
0.30	0.15	0.27	0.12	44.4%	180	720
		0.24	0.09	37.5%	304	1216
		0.21	0.06	28.6%	643	2572
		0.18	0.03	16.7%	2402	9608

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

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

12.4 Análise Estatística

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

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

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

12.5 Análise dos resultados de viabilidade

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

12.6 Análise de resultados primários e secundários

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

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

12.7 Análises de sensibilidade

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

- i) análise por protocolo baseada apenas em pacientes que aderiram ao protocolo como descrito;
- ii) 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) Análise bayesiana: Também realizaremos análises de sensibilidade usando métodos bayesianos para avaliar o impacto da inclusão de dados em outros estudos como anteriores.
- 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:

- e. Idade - hipótese de que pacientes mais jovens beneficiarão mais do que pacientes mais velhos
- f. Sexo - pensamos que as mulheres se beneficiarão mais que os homens.
- g. Comorbidade na triagem:

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

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

12.9 Dados perdidos

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

12.10 Política de Análise de estudos combinados

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

12.11 Tabela sumária de eventos

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

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

13 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS DO ESTUDO

13.1 Condução ética do estudo

O estudo será conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial²⁰⁴, e as orientações do International Council for Harmonization (ICH) para Boas Práticas Clínicas (BCP)²⁰³, 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 . Acessado em: 21 de março de 2020.
- 4 WHO. Novel Coronavirus(2019-nCoV) Situation Report – 22. 2020. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2 . Acessado em: 21 de março de 2020.
- 5 GORBALENYA, Alexander E.; BAKER, Susan C.; BARIC, Ralph S.; GROOT, Raoul J. de; DROSTEN, Christian; GULYAEVA, Anastasia A.; HAAGMANS, Bart L.; LAUBER, Chris; LEONTOVICH, Andrey M; NEUMAN, Benjamin W.; PENZAR, Dmitry; PERLMAN, Stanley; POON, Leo L.M.; SAMBORSKIY, Dmitry; SIDOROV, Igor A.; SOLA, Isabel; ZIEBUHR, John. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Disponível em: bioRxiv 2020.02.07.937862; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862> .
- 6 WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2020 [cited 2020Mar19]. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> Acessado em 21 de Março de 2020.
- 7 WHO Coronavirus disease 2019 (COVID- 19) Situation report – 62. Pesquisado em 23 de Março de 2020 e disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200322-sitrep-62-covid-19.pdf?sfvrsn=f7764c46_2
- 8 LI Q, GUAN X, WU P, WANG X, ZHOU L, TONG Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>

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

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

-
- S0140673620305663 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- 29 Guan, W.-J. *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* (2020) doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- 30 Chen, T. *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* **368**, m1091 (2020).
- 31 Qin, C. *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clinical Infectious Diseases* ciaa248 (2020) doi:10.1093/cid/ciaa248.
- 32 Wan, S. *et al.* Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv* 2020.02.10.20021832 (2020) doi:10.1101/2020.02.10.20021832.
- 33 Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* (2020) doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- 34 Liu, J. *et al.* Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.16.20023671> (2020) doi:10.1101/2020.02.16.20023671.
- 35 Chen, G. *et al.* Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI137244.
- 36 Chen, X. *et al.* Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.02.29.20029520 (2020) doi:10.1101/2020.02.29.20029520.
- 37 Liu, T. *et al.* The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029769> (2020) doi:10.1101/2020.03.01.20029769.
- 38 Mehta, P. *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* S0140673620306280 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0.

-
- 39 Channappanavar, R. & Perlman, S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* **39**, 529– 539 (2017).
- 40 Wong, C. K. *et al.* Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **136**, 95–103 (2004).
- 41 Mahallawi, W. H., Khabour, O. F., Zhang, Q., Makhdoum, H. M. & Suliman, B. A. MERS- CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* **104**, 8–13 (2018).
- 42 Cai, X. *An Insight of comparison between COVID-19 (2019-nCoV disease) and SARS in pathology and pathogenesis.* <https://osf.io/hw34x> (2020) doi:10.31219/osf.io/hw34x.
- 43 Kim, E. S. *et al.* Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *J Korean Med Sci* **31**, 1717 (2016).
- 44 Lew, T. W. K. Acute Respiratory Distress Syndrome in Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *JAMA* **290**, 374 (2003).
- 45 McGonagle, D., Sharif, K., O'Regan, A. & Bridgewood, C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity Reviews* 102537 (2020)
- 46 Ramos-Casals, M., Brito-Zerón, P., López-Guillermo, A., Khamashta, M. A. & Bosch, X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet* **383**, 1503–1516 (2014).
- 47 Karakike, E. & Giamarellos-Bourboulis, E. J. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol* **10**, 55 (2019).
- 48 Crayne, C. B., Albeituni, S., Nichols, K. E. & Cron, R. Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front. Immunol.* **10**, 119 (2019).
- 49 Brudno, J. N. & Kochenderfer, J. N. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management. *Blood* **127**, 3321–3330 (2016).
- 50 Hay, K. A. *et al.* Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor–modified T-cell therapy. *Blood* **130**, 2295–2306 (2017).

-
- 51 Neelapu, S. S. *et al.* Chimeric antigen receptor T-cell therapy — assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol* **15**, 47–62 (2018).
- 52 Moore, J. B. & June, C. H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* **368**, 473–474 (2020).
- 53 Gritti, G. *et al.* Use of siltuximab in patients with COVID-19 pneumonia requiring ventilatory support. <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.01.20048561> (2020) doi:10.1101/2020.04.01.20048561.
- 54 Sanofi: Press Releases, Monday, April 27, 2020. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00> <https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00> 2022288.
- 55 Perricone, C. *et al.* The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun* (2020) doi:10.1016/j.jaut.2020.102468.
- 56 Dienz, O. *et al.* Essential role of IL-6 in protection against H1N1 influenza virus by promoting neutrophil survival in the lung. *Mucosal Immunol* **5**, 258–266 (2012).
- 57 Karnowski, A. *et al.* B and T cells collaborate in antiviral responses via IL-6, IL-21, and transcriptional activator and coactivator, Oct2 and OBF-1. *J Exp Med* **209**, 2049–2064 (2012).
- 58 Rose-John, S., Winthrop, K. & Calabrese, L. The role of IL-6 in host defence against infections: immunobiology and clinical implications. *Nat Rev Rheumatol* **13**, 399–409 (2017).
- 59 Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L. & Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020) doi:10.1007/s00134-020-05991-x.
- 60 Ritchie, A. I. & Singanayagam, A. Immunosuppression for hyperinflammation in COVID-19: a double-edged sword? *The Lancet* S0140673620306917 (2020) doi:10.1016/S0140-6736(20)30691-7.
- 61 Schett, G., Sticherling, M. & Neurath, M. F. COVID-19: risk for cytokine targeting in chronic inflammatory diseases? *Nat Rev Immunol* **20**, 271–272 (2020).
- 62 Emanuel, E. J. *et al.* Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. *N Engl J Med* NEJMs2005114 (2020) doi:10.1056/NEJMs2005114.

-
- 63 Truog, R. D., Mitchell, C. & Daley, G. Q. The Toughest Triage — Allocating Ventilators in a Pandemic. *N Engl J Med* NEJMp2005689 (2020) doi:10.1056/NEJMp2005689.
- 64 Zumla, A., Hui, D. S., Azhar, E. I., Memish, Z. A. & Maeurer, M. Reducing mortality from 2019-nCoV: host-directed therapies should be an option. *The Lancet* **395**, e35–e36 (2020).
- 65 König, M. F. *et al.* Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -1 adrenergic receptor antagonists. *J. Clin. Invest.* (2020) doi:10.1172/JCI139642.
- 66 Drosten C. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(20):1967–1976. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 67 Peiris J., Guan Y., Yuen K. Severe acute respiratory syndrome. *Nat. Med.* 2004;10(12):S88–S97. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 68 Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team, Dawood F.S., Jain S., Finelli L., Shaw M.W., Lindstrom S., Garten R.J., Gubareva L.V., Xu X., Bridges C.B., Uyeki T.M. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N. Engl. J. Med.* 2009;360(25):2605–2615. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 69 Zaki A.M. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N. Engl. J. Med.* 2012;367(19):1814–1820. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 70 US CDC Confirmed 2019-nCoV Cases Globally. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/locations-confirmed-cases.html#map> Disponível at. Acessado em 21 de Março de 2020.
- 71 Geographical Distribution of 2019-nCoV Cases Globally. European Centre for Disease Prevention and Control; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases> Acessado em 23 de Março de 2020.
- 72 Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 73 Zhu N., Zhang D., Wang W. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020;382(8):727–733. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

-
- 74 Hui D.S., Zumla A. Severe acute respiratory syndrome: historical, epidemiologic, and clinical features. *Infect. Dis. Clin.* 2019;33(4):869–889. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
- 75 Abdirizak F., Lewis R., Chowell G. Evaluating the potential impact of targeted 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](#)]
- 76 WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 63. Disponível em https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200323-sitrep-63-covid-19.pdf?sfvrsn=d97cb6dd_2 Acessado em 23 de Março de 2020.
- 77 National Institutes of Health, US National Library of Medicine. ClinicalTRials.gov. Disponível em <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid+19> Acessado em 23 de Março de 2.020.
- 78 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.
- 79 Delprat B, Crouzier L, Su TP, Maurice T. At the Crossing of ER Stress and MAMs: A Key Role of Sigma-1 Receptor? *Adv Exp Med Biol.* 2020;1131:699-718.
- 80 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
- 81 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).
- 82 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
- 83 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.

-
- 84 Gassen NC, Papiés 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.
- 85 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
- 86 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.
- 87 Yang H, Shen H, Li J, Guo LW. SIGMAR1/Sigma-1 receptor ablation impairs autophagosome clearance. *Autophagy*. 2019;15(9):1539-1557.
- 88 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.
- 89 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.
- 90 Daniel WA, Wojcikowski J. Contribution of lysosomal trapping to the total tissue uptake of psychotropic drugs. *Pharmacol Toxicol*. 1997;80(2):62-68.
- 91 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.
- 92 Kornhuber J, Tripal P, Gulbins E, Muehlbacher M. Functional inhibitors of acid sphingomyelinase (FIASMs). *Handb Exp Pharmacol*. 2013(215):169-186.
- 93 Breiden B, Sandhoff K. Emerging mechanisms of drug-induced phospholipidosis. *Biol Chem*. 2019;401(1):31-46.
- 94 Chan SW. The unfolded protein response in virus infections. *Front Microbiol*. 2014;5:518.
- 95 Jheng JR, Ho JY, Horng JT. ER stress, autophagy, and RNA viruses. *Front Microbiol*. 2014;5:388.

-
- 96 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.
- 97 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.
- 98 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.
- 99 Manne BK, Denorme F, Middleton EA, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-1329.
- 100 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.
- 101 Van den Berg DF, Te Velde AA. Severe COVID-19: NLRP3 Inflammasome Dysregulated. *Front Immunol*. 2020;11:1580.
- 102 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.
- 103 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.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 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).

-
- 107 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 $\alpha/\beta 1$ heterodimer. *Antiviral Research*. 177, 104760 (2020).
- 108 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. Schwemmle. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Scientific Reports*. 6, 23138 (2016).
- 109 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).
- 110 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).
- 111 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).
- 112 F. S. Varghese, P. Kaukinen, S. Gl.sker, M. Bepalov, 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).
- 113 K. M. Wagstaff, H. Sivakumaran, S. M. Heaton, D. Harrich, D. A. Jans. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochemical Journal*. 443, 851-856 (2012).
- 114 C. R. King, T. M. Tessier, M. J. Dodge, J. B. Weinberg, J. S. Mymryk, Inhibition of Human Adenovirus Replication by the Importin $\alpha/\beta 1$ Nuclear Import Inhibitor Ivermectin. *Journal of Virology*. 94, e00710-20 (2020).
- 115 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).

-
- 116 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).
- 117 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).
- 118 Carvallo H. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04425850> (2020).
- 119 Shouman W. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04422561> (2020).
- 120 P. Behera et al.,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20222661v1.full> (2020).
- 121 A. Elgazzar et al., <https://www.researchsquare.com/article/rs-100956/v2> (2020).
- 122 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).
- 123 Mahmud R. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04523831> (2020).
- 124 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).
- 125 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).
- 126 Hashim HA et al.,
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.26.20219345v1> (2020).
- 127 M. S. Niaee et al., <https://www.researchsquare.com/article/rs-109670/v1> (2020).
- 128 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)

-
- 129 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)
- 130 J. J. Chamie. <https://www.researchgate.net/publication/344469305> (2020).
- 131 Staedtke, V. *et al.* Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature* **564**, 273–277 (2018).
- 132 Flierl, M. A. *et al.* Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. *Nature* **449**, 721–725 (2007).
- 133 Flierl, M. A. *et al.* Upregulation of Phagocyte-Derived Catecholamines Augments the Acute Inflammatory Response. *PLoS ONE* **4**, e4414 (2009).
- 134 Rassler, B. Contribution of α - and β -Adrenergic Mechanisms to the Development of Pulmonary Edema. *Scientifica (Cairo)* **2012**, 829504 (2012).
- 135 Laffon, M., Lu, L. N., Modelska, K., Matthay, M. A. & Pittet, J. F. alpha-adrenergic blockade restores normal fluid transport capacity of alveolar epithelium after hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* **277**, L760-768 (1999).
- 136 Lu, W.-H. *et al.* Different impacts of α - and β -blockers in neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in rat. *Anesthesiology* **120**, 1192–1204(2014).
- 137 Degos, V. & London, M. J. Timing is everything in protecting the heart and lungs in a 'sympathetic storm': α before β ? *Anesthesiology* **120**, 1069–1071 (2014).
- 138 Brosnan, C. F. *et al.* Prazosin, an alpha 1-adrenergic receptor antagonist, suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **82**, 5915–5919 (1985).
- 139 Brosnan, C. F., Sacks, H. J., Goldschmidt, R. C., Goldmuntz, E. A. & Norton, W. T. Prazosin treatment during the effector stage of disease suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J. Immunol.* **137**, 3451–3456(1986).
- 140 Goldmuntz, E. A., Brosnan, C. F. & Norton, W. T. Prazosin treatment suppresses increased vascular permeability in both acute and passively transferred experimental autoimmune encephalomyelitis in the Lewis rat. *J. Immunol.* **137**, 3444–3450(1986).

-
- 141 Wang, L. *et al.* Prazosin protects myocardial cells against anoxia-reoxygenation injury via the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway. *Mol Med Rep* **17**, 2145–2152 (2018).
- 142 Chippaux, J.-P. Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Des Devel Ther* **6**, 165–173 (2012).
- 143 Hwang, T. L., Lau, Y. T., Huang, S. F., Chen, M. F. & Liu, M. S. Changes of alpha 1- adrenergic receptors in human liver during intraabdominal sepsis. *Hepatology* **20**, 638–642 (1994).
- 144 Jan, S.-L. *et al.* Urine catecholamines in children with severe Enterovirus A71 infection: comparison with paediatric septic shock. *Biomarkers* **24**, 277–285 (2019).
- 145 Heijnen, C. J. *et al.* Functional alpha 1-adrenergic receptors on leukocytes of patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J. Neuroimmunol.* **71**, 223–226 (1996).
- 146 Drug Approval: Cardura (doxazosin mesylate) NDA #019668.
- 147 Drug Approval: Minipress (prazosin hydrochloride) NDA #017442.
- 148 Smith, C. & Koola, M. M. Evidence for Using Doxazosin in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatr Ann* **46**, 553–555 (2016).
- 149 Schwinn, D. A. & Roehrborn, C. G. α 1-Adrenoceptor subtypes and lower urinary tract symptoms. *Int J Urol* **15**, 193–199 (2008).
- 150 prazosin | Ligand page | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=503>.
- 151 doxazosin | Ligand page | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY. <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/LigandDisplayForward?tab=biology&ligandId=7170>.
- 152 Product Information: CARDURA(R) oral tablets, doxazosin mesylate oral tablets. Roerig, New York, NY, Revised: 3/2019.

-
- 153 Thomsen RW, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, et al. Association of α 1-Blocker Receipt With 30-Day Mortality and Risk of Intensive Care Unit Admission Among Adults Hospitalized With Influenza or Pneumonia in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021 Feb 1;4(2):e2037053. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.37053.
- 154 Ghosh D, Ghosh D and Parida P. Physiological Proteins in Therapeutics: A Current Review on Interferons. *Mini Rev Med Chem*. 2016;16:947-52.
- 155 Levraud JP, Jouneau L, Briolat V, Laghi V and Boudinot P. IFN-Stimulated Genes in Zebrafish and Humans Define an Ancient Arsenal of Antiviral Immunity. *J Immunol*. 2019;203:3361-3373.
- 156 Sharma S and Holguin F. IFN-stimulated Genes and Non-Type 2 Inflammation. New Pathway or Red Herring? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:277-278.
- 157 Fagerlie SR, Koretsky T, Torok-Storb B and Bagby GC. Impaired type I IFN-induced Jak/STAT signaling in FA-C cells and abnormal CD4⁺ Th cell subsets in Fancc^{-/-} mice. *J Immunol*. 2004;173:3863-70.
- 158 Fleming SB. Viral Inhibition of the IFN-Induced JAK/STAT Signalling Pathway: Development of Live Attenuated Vaccines by Mutation of Viral-Encoded IFN-Antagonists. *Vaccines (Basel)*. 2016;4.
- 159 Hu X, Herrero C, Li WP, Antoniv TT, Falck-Pedersen E, Koch AE, Woods JM, Haines GK and Ivashkiv LB. Sensitization of IFN-gamma Jak-STAT signaling during macrophage activation. *Nat Immunol*. 2002;3:859-66.
- 160 Liu X, Ye L, Bai Y, Mojidi H, Simister NE and Zhu X. Activation of the JAK/STAT-1 signaling pathway by IFN-gamma can down-regulate functional expression of the MHC class I-related neonatal Fc receptor for IgG. *J Immunol*. 2008;181:449-63.
- 161 Tanaka F, Kawakami A, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T and Eguchi K. IFN-gamma/JAK/STAT pathway-induced inhibition of DR4 and DR5 expression on endothelial cells is cancelled by cycloheximide-sensitive mechanism: novel finding of cycloheximide-regulating death receptor expression. *Int J Mol Med*. 2005;15:833-9.
- 162 Murdoch D and Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs*. 2005;65:1295-312.

-
- 163 Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:595739.
- 164 Freedman MS. Multiple sclerosis therapeutic strategies: Use second-line agents as first-line agents when time is of the essence. *Neurol Clin Pract.* 2011;1:66-68.
- 165 Freedman MS. Improving long-term follow-up studies of immunomodulatory therapies. *Neurology.* 2011;76:S35-8.
- 166 Freedman MS. Long-term follow-up of clinical trials of multiple sclerosis therapies. *Neurology.* 2011;76:S26-34
- 167 Yu C, Kang L, Chen J and Zang N. Evaluation of safety, efficacy, tolerability, and treatment-related outcomes of type I interferons for human coronaviruses (HCoVs) infection in clinical practice: An updated critical systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2020;86:106740.
- 168 Alavi Darazam I, Shokouhi S, Pourhoseingholi MA, Naghibi Irvani SS, Mokhtari M, Shabani M, Amirdosara M, Torabinaid P, Golmohammadi M, Hashemi S, Azimi A, Jafarazadeh Maivan MH, Rezaei O, Zali A, Hajiesmaeili M, Shabanpour Dehbsneh H, Hoseyni Kusha A, Taleb Shoushtari M, Khalili N, Soleymaninia A, Gachkar L and Khoshkar A. Role of interferon therapy in severe COVID-19: the COVIFERON randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2021;11:8059.
- 169 Dastan F, Nadji SA, Saffaei A, Marjani M, Moniri A, Jamaati H, Hashemian SM, Baghaei P, Abedini A, Varahram M, Yousefian S and Tabarsi P. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. *Int Immunopharmacol.* 2020;85:106688.
- 170 Shuai H, Chu H, Hou Y, Yang D, Wang Y, Hu B, Huang X, Zhang X, Chai Y, Cai JP, Chan JF and Yuen KY. Differential immune activation profile of SARS-CoV-2 and SARS-CoV infection in human lung and intestinal cells: Implications for treatment with IFN-beta and IFN inducer. *J Infect.* 2020;81:e1-e10.
- 171 Reder AT, Centonze D, Naylor ML, Nagpal A, Rajbhandari R, Altincatal A, Kim M, Berdofe A, Radhakrishnan M, Jung E, Sandrock AW, Smirnakis K, Popescu C and de Moor C. COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs.* 2021;35:317-330.

-
- 172 Payandemehr P AM, Bahrami-Motlagh H, et al. . Interferon beta-1a as a candidate for COVID-19 treatment; an open-label single-arm clinical trial. . *Front Emerg Med.* 2020;4(2S):e51.
- 173 Davoudi-Monfared E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L, Kazemzadeh H and Yekaninejad MS. A Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Interferon beta-1a in Treatment of Severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64.
- 174 Baghaei P, Dastan F, Marjani M, Moniri A, Abtahian Z, Ghadimi S, Valizadeh M, Heshmatnia J, Sadat Mirenayat M, Abedini A, Kiani A, Eslaminejad A, MohammadReza Hashemian S, Jamaati H, Zali A, Akbar Velayati A and Tabarsi P. Combination therapy of IFNbeta1 with lopinavir-ritonavir, increases oxygenation, survival and discharging of sever COVID-19 infected inpatients. *Int Immunopharmacol.* 2021;92:107329.
- 175 Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, Gabbay FJ, Davies DE, Holgate ST, Ho LP, Clark T, Djukanovic R, Wilkinson TMA and Inhaled Interferon Beta C-SG. Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:196-206.
- 176 Peiffer-Smadja N and Yazdanpanah Y. Nebulised interferon beta-1a for patients with COVID-19. *Lancet Respir Med.* 2021;9:122-123.
- 177 Rodrigues, JAC. The Containing Coronarirus Disease 19 (COVID-19) trial (ConCorD-19). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04552379>, acessado em 20 de Maio de 2.021
- 178 Bosi E, Bosi C, Rovere Querini P, Mancini N, Calori G, Ruggeri A, Canzonieri C, Callegaro L, Clementi M, De Cobelli F, Filippi M and Bregni M. Interferon beta-1a (IFNbeta-1a) in COVID-19 patients (INTERCOP): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21:939.
- 179 Khani E, Khiali S and Entezari-Maleki T. Potential COVID-19 Therapeutic Agents and Vaccines: An Evidence-Based Review. *J Clin Pharmacol.* 2021;61:429-460.
- 180 Hermant P, Michiels T. Interferon- λ in the context of viral infections: production, response and therapeutic implications. *J Innate Immun.* 2014;6(5):563-74. doi:10.1159/000360084

-
- 181 Syedbasha M, Egli A. Interferon Lambda: Modulating Immunity in Infectious Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:119. doi:10.3389/fimmu.2017.00119
- 182 Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: a preliminary study. *JAMA.* Dec 2003;290(24):3222-8. doi:10.1001/jama.290.24.3222
- 183 Muir AJ, Arora S, Everson G, et al. A randomized phase 2b study of peginterferon lambda-1a for the treatment of chronic HCV infection. *J Hepatol.* Dec 2014;61(6):1238-46. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.022
- 184 Chan HLY, Ahn SH, Chang TT, et al. Peginterferon lambda for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B: A randomized phase 2b study (LIRA-B). *J Hepatol.* May 2016;64(5):1011-1019. doi:10.1016/j.jhep.2015.12.018
- 185 Etzion O, Hamid S, Lurie Y, et al. End of study results from LIMT HDV study: 36% durable virologic response at 24 weeks post-treatment with pegylated interferon lambda monotherapy in patients with chronic hepatitis delta virus infection. presented at: International Liver Congress 2019; 2019; Vienna, Austria.
- 186 Crotta S, Davidson S, Mahlakoiv T, et al. Type I and type III interferons drive redundant amplification loops to induce a transcriptional signature in influenza-infected airway epithelia. *PLoS Pathog.* 2013;9(11):e1003773. doi:10.1371/journal.ppat.1003773
- 187 Davidson S, McCabe TM, Crotta S, et al. IFN λ is a potent anti-influenza therapeutic without the inflammatory side effects of IFN α treatment. *EMBO Mol Med.* 09 2016;8(9):1099-112. doi:10.15252/emmm.201606413
- 188 Mordstein M, Neugebauer E, Ditt V, et al. Lambda interferon renders epithelial cells of the respiratory and gastrointestinal tracts resistant to viral infections. *J Virol.* Jun 2010;84(11):5670-7. doi:10.1128/JVI.00272-10
- 189 Jin X, Lian JS, Hu JH, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* Mar 2020;doi:10.1136/gutjnl-2020-320926
- 190 Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):386-389. doi:10.1080/22221751.2020.1729071

-
- 191 Feld JJ, Kandel C, Biondi MJ, et al. Peginterferon lambda for the treatment of outpatients with COVID-19: a phase 2, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2021, May;9(5): 498-510. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30566-X.
- 192 P J, Andrews J, Bonilla H, et al. Peginterferon Lambda-1a for treatment of outpatients with uncomplicated COVID-19: a randomized placebo-controlled trial. *MedRxiv*. 2020;
- 193 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.
- 194 Smit MR, Ochomo EO, Aljanyoussi G et al. Safety and mosquitocidal efficacy of high-dose ivermectin when co-administered with dihydroartemisinin-piperaquine in Kenyan adults with uncomplicated malaria (IVERMAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Inf Dis* 2018, 18(6): 615-626. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30163-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30163-4)
- 195 Hill A, Abdulmir A, Ahmed A et Al. Meta-analysis of randomized trials of ivermectin to treat SARS-CoV-2 infection. *Research Square*, 2020, doi: [10.21203/rs.3.rs-148845/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-148845/v1). Disponível em <https://www.researchsquare.com/article/rs-148845/v1> , Acessado em 07 de Fevereiro de 2021.
- 196 Zhang X, Song Y, Ci X et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflammation Research* 2008, 57(11): 524-9. Doi: 10.1007/s00011-008-8007-8.
- 197 Suputtamongkol Y, Avirutnan P, Mairiang D et al. Ivermectin Accelerates Circulating Nonstructural Protein 1 (NS1) Clearance in Adult Dengue Patients: A Combined Phase 2/3 Randomized Double-blinded Placebo Controlled Trial, *Clinical Infectious Diseases*, 2021;, c1aa1332, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1332>
- 198 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.
- 199 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 Acessado em 15 de Dezembro de 2020.

200 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.

201 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 Acessado em 15 de Dezembro de 2020.

202 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.

203 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.

204 World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. 2013 Oct