

PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Reposicionamento de medicações aprovadas visando tratamento ambulatorial de pacientes com COVID-19 e sintomas leves.

Pesquisador: Gilmar Reis

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 41174620.0.1001.5120

Instituição Proponente: CARDSEARCH Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA

Patrocinador Principal: CARDSEARCH Cardiologia Assistencial e de Pesquisa LTDA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.501.284

Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1683374.pdf, de 12/01/2021).

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019 uma série de casos, de etiologia desconhecida e com sintomas semelhantes à de uma pneumonia viral, começaram a ser relatados na cidade Wuhan, na província de Hubei, na China. Esses casos iniciais foram relatados entre pessoas ligadas a um mercado local de frutos do mar, de Huanan, ("mercado úmido"). Pacientes foram internados com esta pneumonia viral e coletados amostras de fluido de lavado broncoalveolar de três pacientes, sendo isolado um novo coronavírus, denominado 2019-nCoV. Em 11 de fevereiro de 2020, aproximadamente 43.103 casos foram confirmados (sendo 42.708 na China) e 1.018 óbitos. Neste mesmo dia a Organização Mundial de Saúde (OMS nomeou a doença COVID – 19 e em 11 de Março de 2020 a Organização mundial de saúde declarou a COVID-19 como uma pandemia mundial. Evidências oriundas de estudos epidemiológicos iniciais confirmaram 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 (R0) do COVID-19 foi identificado como próximo a 3,0, superior ao observado na SARS (R0 = 1,77). Desde o início dos primeiros casos de COVID-19 até hoje um conjunto de dados

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

epidemiológicos identifica os seguintes sinais e sintomas como mais prevalentes: Febre (98%), tosse (95%), dispneia (55%), mialgias (44%), expectoração (28%). A mortalidade é elevada em alguns estratos de condições clínicas crônicas, conforme inicialmente sugerido pelos primeiros estudos epidemiológicos realizados nos casos em Wuhan, sendo hoje reconhecido uma elevada mortalidade se pacientes possuem insuficiência cardíaca clinicamente manifesta, hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, doença arterial coronariana, miocardiopatia dilatada do VE, doença pulmonar clinicamente manifesta, doença renal crônica, câncer e uso de imunossuppressores. O mecanismo de infectividade mais aceito hoje é a invasão de células humanas utilizando as “spike proteins” dos coronavírus, as quais interagem com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ECA2) e com serino-proteases transmembrana do tipo II para invadir as células e provocar uma baixa expressão destas a posteriori. 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 COVID19. Até o momento não existem tratamentos para o COVID-19. Alguns fármacos já existentes para o tratamento desta condição tem demonstrado potencial de benefício, embora os estudos não apresentam número suficiente de participantes. Dentre as diversas opções, três no momento apresentam possibilidade de melhor ação em um momento prévio às complicações desencadeadas por esta grave doença. A Fluvoxamina, um inibidor da recaptção de serotonina e agonista S1R o qual apresenta diversas propriedades anti-inflamatórias as quais podem ser úteis no combate a produção descontrolada de citocinas e adipocinas. O S1R é uma proteína chaperona do retículo endoplasmático (ER) envolvida em muitas funções celulares, incluindo a regulação da resposta ao estresse do ER / resposta das “unfolded proteins” (UPR) e inflamação. A proteína S1R demonstrou inibir a enzima 1 do sensor de estresse do ER que requer inositol (IRE1) splicing mediado de XBP1, um regulador fundamental na produção de citocinas. Esses efeitos antiinflamatórios podem ser a explicação mais provável para os efeitos benéficos da fluvoxamina. Na COVID19, 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. 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”. Ambos os processos requerem a estimulação das vias de endocitose e autofagia-fagossomo

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

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. Foi demonstrado que Nsp6 adicionalmente se associa fisicamente com o receptor de S1R. 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 SNARE. 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. Estudos experimentais mostram que 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 vírus detectável após 48h de exposição. 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 conseqüente redução de dano em órgãos. 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-B (NF-B), fator envolvido em resposta inflamatória descontrolada. 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 sadias expostas a pacientes infectados, (2) acelera a recuperação clínica, minimizando a evolução para complicações em pacientes com quadro clínico leve e moderada se tratados logo após os sintomas, (3) acelera a recuperação e evita a admissão na UTI e morte de pacientes hospitalizados 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. A resposta imuno-inflamatória observada no COVID-19 é de certa forma semelhante ao processo inflamatório crônico e latente associado à obesidade e talvez por isso a obesidade é considerado como um importante fator de risco de complicações em COVID-19. Pacientes obesos possuem risco de desenvolverem insuficiência respiratória, especialmente se houver obesidade visceral associada. Os adipócitos viscerais secretam diversos promotores inflamatórios e moléculas pró-coagulantes, incluindo interleucina-6 (IL-6), tumor fator de necrose tumoral (TNF-) adipocinas e dímero D, sendo observado em pacientes com COVID-19 uma elevada produção de

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

quimiocinas inflamatórias e prócoagulantes, já identificadas e associadas ao quadro inflamatório pulmonar destes pacientes. Nos pacientes com diabetes mellitus do tipo 2, O TNF-, e IL-6 estão elevados bem como os níveis de IL-10 estão reduzidos, havendo uma relação direta destas alterações com a intensidade da resistência à insulina observadas nestes pacientes . A metformina, um medicamento para diabetes tipo 2, diminui os níveis de TNF-, adipocinas e IL-6, e aumentam os níveis de IL-10, sendo estas modificações observadas tanto em estudos experimentais quanto em estudos realizados em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 e estão mais evidente nas mulheres. Estes efeitos, associado a redução das adipocinas circulantes induzidas pela metformina podem contribuir para minimizar o grau de resposta inflamatória e assim reduzir a gravidade da COVID-19. Estudos observacionais tem sugerido que as complicações clínicas e mortalidade em pacientes com COVID-19 podem ser menores em pacientes em uso de metformina, entretanto o caráter observacional e retrospectivo (análise de prontuários) bem como outros estudos não confirmarem essa associação dificulta a adoção desta como parte do tratamento de pacientes internados. Recentemente um estudo observacional identificou a metformina como potencial redutor de mortalidade em mulheres. Desta forma há um racional robusto para justificar a avaliação em protocolo de pesquisa randomizado e duplocego destas três medicações em pacientes com quadro agudo e recente de COVID-19, antes das complicações da doença.

HIPÓTESE

A utilização de fluvoxamina, ivermectina e metformina em pacientes com COVID-19 e sintomas recentes podem reduzir as complicações decorrentes da doença?

METODOLOGIA

Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, “double-dummy”, controlado por placebo com braços independentes. O protocolo possui um desenho adaptativo (adaptive design) e duas análises interinas (25, 50 e 75% da amostra proposta de 2.724 pacientes), o que nos permitirá realizar correções conforme os dados de literatura vão surgindo, eliminar eventualmente braço(s) da pesquisa e prestarmos informações interinas referente ao andamento do estudo para as autoridades regulatórias (ex.: se algum tratamento é superior ao placebo para reduzir atendimento prolongado em unidade de urgência/ hospitalizações), isto sem prejuízo da busca dos desfechos secundários do estudo, sendo o principal a mortalidade. O estudo será realizado em duas fases: (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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

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 100 pacientes. (2) Fase do Estudo Clínico Principal. Este envolve a implementação tendo como desfecho clínico primário (1) Atendimento em serviços de urgência/ emergência associado a observação por período superior a 12 horas de complicações associadas ao COVID-19. Uma vez atingido o desfecho primário avaliaremos o desfecho co-primário (2) hospitalização por progressão de infecção do trato respiratório inferior. 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. A análise estatística 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. A análise demográfica 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, 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. 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.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

CRITÉRIO DE INCLUSÃO

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 da data da triagem;
3. Pacientes acima de 18 anos e com pelo menos UM dos seguintes critérios. Idade acima de 50 anos (não precisa de nenhum dos outros critérios)
 - b. Diabetes mellitus requerendo medicação oral ou insulina. Hipertensão arterial sistêmica necessitando pelo menos 01 medicação oral para tratamento. 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. Pacientes vacinados para SARS-CoV2.
 - j. Paciente com doença renal crônica estágio IV ou em diálise.
 - k. Pacientes imunossuprimidos/ em uso de corticoterapia (equivalente a pelo menos 10 mg de prednisona por dia) e/ou terapia imunossupressora).
 - l. Pacientes com histórico de Câncer nos últimos 05 anos ou em tratamento oncológico atual.
4. Paciente com teste rápido positivo para antígeno de SARS-CoV2 realizado por ocasião da triagem ou paciente com teste diagnóstico de SARS-CoV2 positivo dentro de 07 dias do início dos sintomas.
5. Disposição para utilizar o tratamento investigacional proposto e seguir os procedimentos previstos na pesquisa.

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

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);

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

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. Dispneia secundária a outras causas respiratórias agudas e crônicas ou infecções (ex.: DPOC descompensado, Bronquite aguda, Pneumonia, Hipertensão arterial pulmonar primária);
5. Quadro gripal agudo apresentando pelo menos UM dos critérios abaixo: a. Frequência Respiratória > 28/min; b. SaO₂ < 90% ou < 93% em oxigenioterapia nasal a 10 l/ min; c. PaO₂/ FIO₂ < 300 mmHg
6. Pacientes em uso de inibidores de receptação de Serotonina (Donepezila, Sertralina)
7. Uso das seguintes medicações nos últimos 14 dias: a. Inibidores da Monoamino-Oxidase (IMAO): Fenelzina, Tranilcipromina, Selegilina, Isocarboxazida, moclobemida; b. Uso de contrastes iodados durante o tratamento até 05 dias após o término; c. Uso de Agentes anti-retrovirais (Tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida – AIDS)
8. Pacientes com distúrbios psiquiátricos graves ou depressão maior não controlada ou controlada com algum dos medicamentos proibidos (item acima); 9. Pacientes grávidas ou em amamentação;
10. Histórico de arritmia cardíaca ventricular grave (Taquicardia ventricular, pacientes com fibrilação ventricular recuperados) ou Síndrome do QT longo; 11. Histórico de Cetoacidose diabética ou condição clínica que mantenha acidose metabólica persistente;
12. Procedimento cirúrgico ou uso de contraste planejado para ocorrer durante o tratamento ou até 05 dias após a última dose da medicação em estudo;
13. Etilismo atual diário e/ou não controlado;
14. Histórico de convulsões no último mês ou quadro convulsivo não controlado;
15. Histórico clínico de Cirrose Hepática ou classificação de Child-Pugh C;
16. Pacientes com doenças neurológicas degenerativas graves conhecidas e/ou doenças mentais graves;
17. Incapacidade do paciente ou representante dar o consentimento ou aderir aos procedimentos propostos no protocolo;
18. Hipersensibilidade e/ou intolerância conhecida a Fluvoxamina, Ivermectina ou Metformina;
19. Incapacidade de tomar medicações orais.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

- Avaliar a redução da necessidade de atendimentos em serviços de urgência devido a piora clínica da COVID-19 e manutenção do participante em observação por período > 12 horas, em pacientes

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações;

- Avaliar a redução da necessidade de hospitalização por progressão da COVID-19 (agravamento da pneumonia viral) em pacientes agudamente acometidos e com evidências de alto risco para complicações;

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Mudança da carga viral no dia 03 e 07 após randomização (Avaliação a ser realizada nos primeiros 600 pacientes randomizados – 150 pacientes em cada estrato);
- Tempo até melhora clínica (até 28 dias da randomização), definido como melhora superior a 50% em referência aos sintomas no momento da randomização;
- Tempo até falência clínica, definida como tempo até necessidade de internação devido a progressão clínica da COVID19 (infecção viral do trato respiratório inferior associado a dispneia necessitando de oxigenioterapia; hospitalização devido a progressão da COVID19 ou complicações diretamente associadas a COVID-19;
- Número de dias com sintomas respiratórios desde a randomização.
- Hospitalização por quaisquer causas.
- Hospitalização por progressão do COVID-19.
- Mortalidade devido a complicações pulmonares.
- Mortalidade cardiovascular.
- Mortalidade por quaisquer causas.
- Eventos adversos (até 28 dias);
- Avaliação da escala de sintomas de COVID-19 (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 60 após randomização.
- Taxa de mortalidade dos pacientes no dia 14 e 28 dias;
- Proporção de pacientes não aderentes com o produto em investigação;
- Reações adversas específicas às medicações em estudo: fluvoxamina, ivermectina e metformina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Fluvoxamina: alteração do humor e labilidade emocional, visão borrada, dor abdominal, náusea, diarreia, vômitos, insônia, coceira. Efeitos incomuns/ raros: urticária, angioedema, psicoses. Ivermectina: dor abdominal, náusea, diarreia, vômitos, insônia, coceira, diarreia. Metformina: abdominal, náusea, diarreia, dysgeusia, vômitos, insônia, coceira. Efeitos incomuns/ raros:

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

acidose metabólica.

BENEFÍCIOS

Um possível benefício é a possibilidade destas medicações atuarem na COVID-19 e reduzir a taxa de complicações e mortalidade. OBS.: Não há garantias de benefício pessoal para o sujeito de pesquisa, considerando que estamos testando uma hipótese cientificamente plausível, mas com as incertezas que ocorrem em transpor dados de ciência básica para a prática clínica, motivo pelo qual este protocolo de pesquisa é necessário. As informações que obtivermos com este estudo poderão ajudar (1) a oferecer uma opção de tratamento para pacientes com o COVID-19 ou (2) de evidenciar que estas medicações, isoladas ou utilizadas conjuntamente não possuem eficácia contra esta doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo nacional, multicêntrico, adaptativo, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, com braços independentes, para avaliar o efeito da Fluvoxamina, Ivermectina e Metformina, na redução de hospitalização em pacientes adultos com quadro leve de Covid-19 e alto risco de complicações.

Serão recrutados pacientes com Covid-19 sintomas respiratórios leves, atendidos em unidades de pronto-atendimento e/ou Unidades Básicas do SUS. Todos os pacientes receberão o tratamento padrão para Covid-19 conforme adotado pelas unidades de saúde, segundo definição da equipe médica assistente. Estão previstas três análises interinas (25, 50 e 75% dos participantes) para avaliar o benefício, malefício ou futilidade de algum dos braços do estudo.

O estudo será realizado em duas fases:

- 1) Fase Piloto interna, para avaliar 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 estes pacientes serão transferidos para o estudo principal. Espera-se recrutar 100 participantes nesta primeira fase.
- 2) Estudo Clínico Principal: Os participantes serão randomizados a um dos quatro braços (1:1:1:1): Fluvoxamina (100 mg duas vezes ao dia por um período de 10 dias), Ivermectina (12 mg, 18 mg ou 24 mg, dose fixa por faixa de peso), Metformina (750 mg duas vezes por dia) ou placebo. As doses propostas são as mesmas já aprovada pela ANVISA para o uso em outras indicações

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 4.501.284

médicas. Espera-se recrutar 2.764 participantes nesta fase.

LISTA DE CENTROS (CO) PARTICIPANTES (de acordo com o documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1683374.pdf"):

1. Universidade Federal de Ouro Preto (Pesquisador Responsável: Leonardo Caçado Monteiro Savassi)
2. Hospital e Maternidade Angelina Caron/PR (Pesquisador Responsável: Dalton Bertolim Précoma)
3. Associação São Bento de Ensino (Pesquisador Responsável: Filipe Novelli De Almeida Delfini)
4. Hospital Felício Rocho/MG (Pesquisador Responsável: Mozar de Castro Neto)
5. Fundo Municipal de Saúde de Betim (Pesquisador Responsável: Daniela Carla Medeiros Silva)
6. Santa Casa de Misericórdia de Votuporanga (Pesquisador Responsável: Mauro Esteves Hernandes)
7. Sociedade Padrão de Educação Superior Ltda. (Pesquisador Responsável: Ana Maria Ribeiro Nogueira)
8. Município de Governador Valadares (Pesquisador Responsável: Adhemar Dias de Figueiredo Neto)
9. Município de Ibitité (Pesquisador Responsável: Aline Cruz Milagres)
10. Município de Brumadinho (Pesquisador Responsável: Eduardo Diniz Callegari)
11. Município de Sete Lagoas (Pesquisador Responsável: Vinícius Alves Correa).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide campo "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Análise de respostas ao parecer pendente nº 4.496.384 emitido pela Conep em 12/01/2021:

1. Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, intitulado "8_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_0_17_DEZ_2020_FINAL.pdf", postado na Plataforma Brasil em 19/12/2020, seguem as seguintes considerações:

1.1. Na página 4 de 8 do item "Procedimentos da pesquisa". Foi descrito no Projeto Detalhado que "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

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

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.”. Solicita-se informar no TCLE todos os procedimentos da pesquisa, como exame de RT-PCR, possibilidade de coleta de amostra sanguínea, dentre outros.

RESPOSTA: Os exames previstos no protocolo de pesquisa tem como objetivo (1) realizar o diagnóstico de COVID-19 de forma rápida, utilizando exames aprovados pela ANVISA e (2) realizarmos a avaliação da carga viral (exame de RT-PCR). Da mesma forma, o teste urinário de gravidez será realizado unicamente com a finalidade prevista em protocolo (afastar eventual gravidez). Desta forma não faremos armazenagem de materiais biológicos, uma vez que as amostras de SWAB nasal coletadas serão analisadas (seja teste rápido, seja RT-PCR) e o material biológico imediatamente descartado. Da mesma forma a amostra de urina necessária para teste urinário de gravidez será descartada imediatamente após a realização do exame. Nenhuma amostra biológica coletada nas situações acima serão armazenadas para análises futuras. Faremos as adequações sugeridas no Termo de Consentimento livre e esclarecido para que estas questões sejam aclaradas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Não há menção do destino das amostras biológicas ao final do estudo (se forem coletadas). O TCLE deve informar se as amostras serão utilizadas apenas para os propósitos descritos no protocolo (e destruídas após a sua utilização) e/ou se haverá armazenamento para utilização em investigações futuras. Solicita-se adequar o documento, esclarecendo ao participante que, em caso de utilização das amostras em pesquisas futuras, a utilização da amostra deverá ser aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do hospital (e, se for o caso, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, a CONEP) e que o participante será contatado novamente para autorizar o novo uso, assinando um novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESPOSTA: Os exames previstos no protocolo de pesquisa tem como objetivo (1) realizar o diagnóstico de COVID-19 de forma rápida, utilizando exames aprovados pela ANVISA e (2) realizarmos a avaliação da carga viral (exame de RT-PCR). Da mesma forma, o teste urinário de gravidez será realizado unicamente com a finalidade prevista em protocolo (afastar eventual gravidez). Desta forma não faremos armazenagem de materiais biológicos, uma vez que as amostras de SWAB nasal coletadas serão analisadas (seja teste rápido, seja RT-PCR) e o material biológico imediatamente descartado. Da mesma forma a amostra de urina necessária para teste urinário de gravidez será descartada imediatamente após a realização do exame. Nenhuma

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

amostra biológica coletada nas situações acima serão armazenadas para análises futuras. Faremos as adequações sugeridas no Termo de Consentimento livre e esclarecido para que estas questões sejam aclaradas.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Protocolo aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1683374.pdf	12/01/2021 16:38:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_1_12_JAN_2021_FINAL_PDF.pdf	12/01/2021 16:31:31	Gilmar Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	6_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_1_12_JAN_2021_FINAL_DOC.doc	12/01/2021 16:31:21	Gilmar Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	5_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_1_12_JAN_2021_COM_REALCE.doc	12/01/2021 16:31:11	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	4_Carta_Resposta_Parecer_CONEP_4_496_384_PDF.pdf	12/01/2021 16:30:58	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	3_Carta_Resposta_Parecer_CONEP_4_496_384_DOC.docx	12/01/2021 16:30:44	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	2_Carta_Encaminhamento_CONEP_Resposta_Pendencias_Parecer_4_496_384_PDF.pdf	12/01/2021 16:30:14	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	1_Carta_Encaminhamento_CONEP_Resposta_Pendencias_Parecer_4_496_384_DOC.docx	12/01/2021 16:29:53	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de	35_Lista_Centros_Participantes_e_Co	20/12/2020	Gilmar Reis	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

Pesquisadores	_participantes.pdf	10:24:41	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	41_PROMIS_Global_Health_Scale_v1_2_13_Apr_2018.pdf	19/12/2020 21:01:01	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	0_Carta_Encaminhamento_CEP_Protocolo_COVID19_AMB_2.pdf	19/12/2020 21:00:17	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	0_Carta_Encaminhamento_CEP_Protocolo_COVID19_AMB_2.doc	19/12/2020 21:00:04	Gilmar Reis	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto.pdf	19/12/2020 20:50:11	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	40_Compromisso_Financiamento_Pesquisa.pdf	19/12/2020 20:23:01	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	39_DECLARACAO_INSTITUCIONAL_D E_COMPROMISSO_COM_DELINEAMENTO DA PESQUISA.pdf	19/12/2020 20:22:48	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	37_Panfleto_Divulgacao.pdf	19/12/2020 20:22:01	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	38_Declaracao_Vinculo_Pesquisador.pdf	19/12/2020 20:21:34	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	36_Infraestrutura_pesquisa.pdf	19/12/2020 20:20:36	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	34_Carta_Anuencia_Brumadinho.pdf	19/12/2020 20:19:53	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	33_Carta_Anuencia_Ibrite.pdf	19/12/2020 20:19:42	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	32_Carta_Anuencia_Governador_Valadares.pdf	19/12/2020 20:19:28	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	31_Carta_Anuencia_Sete_Lagoas.pdf	19/12/2020 20:19:11	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	30_WHO_Blueprint_Coronavirus_Research.pdf	19/12/2020 20:18:39	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	29_Justificativa_Ausencia_Brochura_Investigador.pdf	19/12/2020 20:08:13	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	28_Metformina_bula_ANVISA.pdf	19/12/2020 20:07:45	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	27_Ivermectina_bula_ANVISA.pdf	19/12/2020 20:07:34	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	26_Fluvoxamina_bula_ANVISA.pdf	19/12/2020 20:07:24	Gilmar Reis	Aceito
Orçamento	25_Orçamento_do_estudo.pdf	19/12/2020 20:05:53	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	24_Declaracao_Lei_Geral_Protecao_Dados.pdf	19/12/2020 20:04:54	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de	23_Termo_de_compromisso.pdf	19/12/2020	Gilmar Reis	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

Pesquisadores	23_Termo_de_compromisso.pdf	20:04:43	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	22_Plano_Recrutamento.pdf	19/12/2020 20:04:07	Gilmar Reis	Aceito
Declaração do Patrocinador	21_Justificativa_sobre_nao_apresentacao_seguro_neste_momento.pdf	19/12/2020 20:03:55	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	20_Justificativa_para_uso_de_placebo.pdf	19/12/2020 20:03:05	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	19_Justificativa_para_desenho_adaptativo_de_protocolo_clinico.pdf	19/12/2020 20:02:51	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	18_Justificativa_Hospitalizacao.pdf	19/12/2020 20:02:31	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	17_Esclarecimento_sobre_confidencialidade_acesso_e_revisao_registros.pdf	19/12/2020 20:02:16	Gilmar Reis	Aceito
Cronograma	16_Cronograma.pdf	19/12/2020 20:01:48	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	15_Declaracao_sobre_riscos_e_beneficios.pdf	19/12/2020 20:01:08	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	14_Declaracao_sobre_parecer_investigador.pdf	19/12/2020 20:00:57	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	13_Declaracao_sobre_a_forma_de_recrutamento.pdf	19/12/2020 20:00:42	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	12_Declaracao_publicidade_dados_ao_CEP.pdf	19/12/2020 20:00:17	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	11_Declaracao_de_Responsabilidades_Direitos_e_Obrigacoes.pdf	19/12/2020 20:00:02	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	10_Declaracao_de_propriedade_das_informacoes.pdf	19/12/2020 19:59:52	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	9_Declaracao_de_manuseio_de_material_biologico.pdf	19/12/2020 19:59:36	Gilmar Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	8_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_0_17_DEZ_2020_FINAL.pdf	19/12/2020 19:59:05	Gilmar Reis	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	7_TERMO_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO_V_1_0_17_DEZ_2020_FINAL.doc	19/12/2020 19:58:46	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	6_Protocolo_pesquisa_COVID19_AMB_02_Brasil_v1_0_17_DEC_2020_FINAL.pdf	19/12/2020 19:58:33	Gilmar Reis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	5_Protocolo_pesquisa_COVID19_AMB_02_Brasil_v1_0_17_DEC_2020_FINAL.docx	19/12/2020 19:58:16	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de Pesquisadores	2_Declaracao_de_Confidencialidade.pdf	19/12/2020 19:57:56	Gilmar Reis	Aceito
Declaração de	1_CV_Investigador_Principal.pdf	19/12/2020	Gilmar Reis	Aceito

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.501.284

Pesquisadores	1_CV_Investigador_Principal.pdf	19:57:45	Gilmar Reis	Aceito
---------------	---------------------------------	----------	-------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

BRASILIA, 18 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Jorge Alves de Almeida Venancio
(Coordenador(a))

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br