

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO TERAPÊUTICO DA HIDROXICLOROQUINA EM PACIENTES ACOMETIDOS PELA FORMA LEVE DA COVID-19: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

Pesquisador: Marcos Aurélio Barboza de Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30585020.2.0000.0008

Instituição Proponente: FUNDACAO DE SAUDE COMUNITARIA DE SINOP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.982.682

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_1535076.pdf, de 06/04/2020) e/ou do Projeto Detalhado (Brochura.docx, de 14/04/2020).

INTRODUÇÃO

O conhecimento de infecção humana por vírus da família "Corona" não é novo. Foi identificado pela primeira vez em 1960 (HCoV-OC43 e HCoV- 229E), em 2003 (SARS-CoV-1), em 2004 (HCoV-NL63), 2005 (HCoV-HKU1), 2012 (MERS-CoV) e finalmente o COVID-19, que é o sétimo coronavírus descrito que pode ser responsável por infecções respiratórias em humanos[1]. Apesar das medidas de contenção, ele tem se espalhado ao redor do mundo, sendo considerado pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a partir de 11 de março[2]. Chu et al.[3] estudaram retrospectivamente 54 médicos contaminados pelo COVID-19 na cidade de Wuhan, China. Dentre eles, 66,7% apresentavam tosse, 31,5% febre, 16,7% fadiga, 9,3% dispneia, 7,4% sensação de "aperto no peito", 5,6% diarreia, mialgia, inapetência e expectoração, 3,7% calafrios e 1,9% dor de garganta. Ao contrário do que se pensa, 72,2% trabalhavam na enfermaria e somente 3,7% na Emergência.

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: 3.982.682

Diversos grupos de pesquisa ao redor do mundo têm se esforçado para encontrar tratamento específico para essa nova doença. Adhikari et al.[4] publicaram revisão de literatura e apontaram que ainda não há tratamento específico, sendo o tratamento sintomático o único aprovado para o COVID-19, embora haja diversos outros autores que discordem, elencando cloroquina e hidroxicloroquina [1,5-8] como fármacos úteis para o seu tratamento, fazendo com que em 25 de março de 2020 o Ministério da Saúde emitisse uma nota oficial autorizando o uso da cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento de casos graves[9]. Até o momento, não há tratamento específico para casos leves de infecção por COVID-19, o que cria um gap de conhecimento, justificando a realização do presente trabalho.

HIPÓTESE

Testar Hidroxicloroquina e Azitromicina em 2 esquemas terapêuticos para tratamento de casos leves e moderados de pacientes infectados com COVID-19 em relação a redução de carga viral e sintomas gripais.

METODOLOGIA

Cálculo do n:

Para cálculo do n, utilizamos como base o trabalho de Gautret et al. [6], que encontrou redução da carga viral (CV) do COVID-19 a 20% do original no terceiro e quarto dia de tratamento com Hidroxicloroquina + Azitromicina. Ao invés de seguirmos os mesmos números, sendo menos rigorosos e testando redução de 50% da CV em 5 dias, com $P < 0,05$ e poder de 90%, calculamos $n=7$ pacientes por grupo (G*POWER version 3.1.9.6). Como devemos nos preparar para perdas de seguimento e para possibilitar análise de subgrupo, estabelecemos 15 por grupo ou 45 pacientes no total.

Grupos e medicações:

- Controle: tratamento sintomático por 10 dias
- H1: Hidroxicloroquina 200 mg VO 12 / 12 horas primeiro dia e 1 x ao dia dias subsequentes + Azitromicina 500 mg VO 1 x ao dia, total 10 dias
- H2: Hidroxicloroquina 400 mg VO 12 / 12 horas primeiro dia e 1 x ao dia dias subsequentes + Azitromicina 500 mg VO 1 x ao dia, total 10 dias

Randomização:

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: 3.982.682

Será utilizado randomização em bloco de modo que ao final da inclusão dos pacientes a proporção dos grupos tratamento/controle obedeça a razão 1:1:1.

Variáveis demográficas:

Idade, sexo, peso, altura, hipertensão, diabetes insulino dependente, diabetes tratamento oral, insuficiência renal crônica, necessidade de diálise.

Exames dia 0:

História, exame físico, Tomografia de tórax, Albumina, Beta-HCG mulher idade fértil, Gasometria arterial, HMG completo, Na, K, Creatinina, Uréia,

Glicose, TGO, TGP, FA, GGT, ECG, Temperatura, RT-PCR COVID.

Será questionado quanto a presença de tosse e dificuldade respiratória.

Exames diários:

História, exame físico, Gasometria arterial, HMG completo, Na, K, Creatinina, Uréia, Glicose, TGO, TGP, FA, GGT, ECG, Temperatura, RT-PCR COVID.

Será questionado quanto a presença de tosse e dificuldade respiratória.

Desenvolvimento do trabalho:

D0: Paciente elegível com manifestação leve do COVID-19 (RT-PCR positivo) atendimento dos casos na emergência, explicação do trabalho, assinatura do termo de consentimento informado, anotado variáveis demográficas, randomizado em um dos três grupos possíveis (controle, H1 ou H2), coletado exames iniciais e fornecido medicação. D2,4,6,8,10*: Retorno do paciente à emergência, coleta dos exames e conferência da medicação fornecida.

Caso seja identificado efeitos colaterais das medicações, o tratamento será interrompido, medicações recolhidas e considerado falha de tratamento.

Será encaminhado o paciente ao hospital de referência, que será o Hospital Santo Antônio.

*O paciente continuará fazendo retornos a cada 2 dias enquanto sua RT-PCR continuar positiva ou 10 dias, o que ocorrer primeiro.

Desfecho primário:

PCR negativo ou paciente completar 10 dias de tratamento, o que acontecer primeiro.

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: 3.982.682

Desfecho secundário:

Desaparecimento dos sinais e sintomas da doença.

Efeitos adversos.

Análise estatística:

Será utilizado média (desvio padrão), mediana (p25-p75) e número absoluto (porcentagem do total) como estatística descritiva para variáveis contínuas, discretas e categóricas, respectivamente. Normalidade será testada com teste de normalidade de D'Agostino-Pearson. Cálculo do valor de P será realizado com t-student, ANOVA (com comparação múltipla de Holm-Sidak's), Mann-Whitney, Kruskal-Wallis (com comparação múltipla de Dunn's) e teste exato de Fisher. A análise dos eventos de interesse (PCR negativo) ao longo do tempo em cada braço do estudo será avaliado por curva de sobrevivência, com determinação do valor de P com Logrank.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- PCR positivo
- Idade >18 anos
- Classificação leve (sem sinais de dispneia, e oximetria maior que 93%)

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Necessidade de UTI no dia 0
- Alergia à hidroxiquina ou azitromicina
- Retinopatia
- Deficiência G6PD
- Prolongamento QT
- Lactação
- Grávidas
- Ins. Hepática
- Insuficiência renal aguda
- Pacientes que não assinaram consentimento informado

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar se o uso da hidroxiquina melhora o quadro clínico e diminui os níveis da PCR, em pacientes com infecção leve por 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: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

Continuação do Parecer: 3.982.682

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

O principal risco do trabalho é o desenvolvimento dos efeitos colaterais das medicações do estudo (Hidroxicloroquina e Azitromicina). Para mitigar esse risco, acompanharemos cada paciente com exames cada 2 (dois) dias buscando manifestação dessas alterações. Após qualquer sinal de toxicidade sistêmica, imediatamente será descontinuado medicação e considerado falha de tratamento. Há potencial risco de identificação dos pacientes, mas, cada registro será inserido num banco de dados somente com as iniciais do paciente. Somente conclusões dos grupos serão publicadas, preservando a privacidade de cada paciente.

BENEFÍCIOS

De acordo com o trabalho de Gautret et al.[6], o paciente pode se beneficiar diretamente com a redução da carga viral em relação ao grupo controle, reduzindo risco de contaminação de outros indivíduos e evolução para formas mais graves da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo Clínico Randomizado Paralelo com três braços. Será utilizado na pesquisa pacientes com COVID-19 com sintomatologia leve, sem sintomas de dispnéia. Para esses pacientes não há recomendação do Ministério da Saúde para tratar com Hidroxicloroquina e Azitromicina. Será oferecido tratamento sintomático para grupo placebo, assim como está recomendado e no grupo tratamento introduziremos as drogas Hidroxicloroquina e Azitromicina em 2 esquemas terapêuticos diferentes caso os pacientes se qualifiquem após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de respostas ao parecer consubstancial pendente n.3.965.898 emitido pela Conep em 14/04/2020:

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: 3.982.682

1. Na primeira página do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, lê-se: “Essa pesquisa será realizada com pessoas acima de 12 anos com infecção respiratória com COVID-19 confirmado formas leve, ou seja, sem dificuldade para respirar pelo período de 10 dias.”. Como também haverá recrutamento de participantes de pesquisa com idade inferior a 18 anos, solicita-se apresentar os modelos de Termo de Assentimento que devem ser elaborados pelo pesquisador em linguagem acessível à compreensão dos participantes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item II.2).

RESPOSTA: Conversado com os outros autores e optamos por rever nosso critério de inclusão para 18 anos para tornar as análises mais homogêneas, visto que a dose no adolescente mudaria e os 2 grupos tratamento que já têm doses diferentes. Achamos que isso poderia causar um “viés” para o trabalho.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2 Quanto ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento intitulado “TCLE.docx”:

2.1. Solicita-se que o pesquisador insira no TCLE, em linguagem clara e acessível a um leigo, os efeitos adversos dos medicamentos em investigação, discriminando-os pelo tipo de medicamento (hidroxicloroquina e azitromicina).

RESPOSTA: Hidroxicloroquina

Muito comum

Dor na barriga, vontade de vomitar

Comum

Falta de fome, dor de cabeça, vista embaçada, coceira no corpo, empolamento, choro fácil.

Incomum

Aumenta estado de nervo, tontura, zumbido no ouvido, mancha na vista, hepatite, formigamento nos braços ou nos pés, queda de cabelo

Desconhecida

Depressão, anemia, inchaço nos braços ou nas canelas, bronquite, falta de açúcar no sangue, porfiria (dor na barriga, costas ou peito e diarreia), piora de problemas da cabeça como manias de perseguição, convulsão (acesso) e tentativa de se matar, perda de audição, hepatite grave, arritmia e enfraquecimento do coração, alergia com bolhas nas pernas e nos braços (igual queimadura), com coceira, dor na pele ou nos músculos, alergia. Azitromicina

Incomum

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: 3.982.682

Episódios passageiros de leve redução na contagem de neutrófilos (células de defesa do sangue), trombocitopenia (diminuição das células de coagulação do sangue: plaquetas), monilíase (infecção causada pelo fungo do gênero *Candida*), vaginite (inflamação na vagina), anafilaxia (reação alérgica grave), anorexia (falta de apetite), reação agressiva, nervosismo, agitação, ansiedade, tontura, convulsões, cefaleia (dor de cabeça), hiperatividade, hipoestesia (diminuição da sensibilidade geral), parestesia (sensação anormal como ardor, formigamento e coceira, percebidos na pele e sem motivo aparente), sonolência, desmaio, casos raros de distúrbio de paladar/olfato e/ou perda, vertigem, disfunções auditivas (funcionamento anormal da audição), incluindo perda de audição, surdez e/ou tinido (zumbido no ouvido), palpitações e arritmias (alterações do ritmo do coração), incluindo taquicardia (aceleração dos batimentos cardíacos) ventricular, raros relatos de prolongamento QT e Torsades de Pointes (alterações do ritmo cardíaco), hipotensão (pressão baixa), vômito/diarreia (raramente resultando em desidratação), dispepsia (dor e queimação na região do estômago e esôfago), constipação (prisão de ventre), colite pseudomembranosa (infecção do intestino por bactéria da espécie *C. difficile*), pancreatite (inflamação no pâncreas), fezes amolecidas, desconforto abdominal (dor/cólica), flatulência, raros relatos de descoloração da língua, disfunção do fígado, hepatite (inflamação do fígado), icterícia colestática (coloração amarelada da pele e mucosas por acúmulo de pigmentos biliares, devido a obstrução), casos raros de necrose hepática (morte de células do fígado) e insuficiência hepática a qual raramente resultou em morte, reações alérgicas incluindo prurido (coceira), rash (vermelhidão da pele), fotossensibilidade (sensibilidade exagerada da pele à luz), edema (inchaço), urticária (alergia da pele), angioedema, casos raros de reações dermatológicas graves, incluindo eritema multiforme (manchas vermelhas, bolhas e ulcerações em todo o corpo), Pustulose Exantemática Generalizada Aguda (PEGA) (reação alérgica grave extensa com formação de vesículas contendo pus em seu interior), síndrome de Stevens-Johnson (reação alérgica grave com bolhas na pele e mucosas), necrólise epidérmica tóxica (descamação grave da camada superior da pele), Reações Adversas a Medicamentos com Eosinofilia e Sintomas Sistêmicos (DRESS - Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) - (Reações adversas a medicamentos com resposta generalizada), artralgia (dor nas articulações), nefrite intersticial (tipo de inflamação nos rins), disfunção renal aguda, astenia (fraqueza), cansaço, mal-estar.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Na segunda página, lê-se: “Caso haja danos decorrentes dos riscos desta pesquisa, o pesquisador assumirá a responsabilidade pelo ressarcimento e pela indenização.”.

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: 3.982.682

2.2.1. Solicita-se que seja exposto de modo claro e afirmativo no TCLE que, caso necessário, será garantido o direito à assistência integral e gratuita ao participante, devido a danos decorrentes da participação na pesquisa e pelo tempo que for necessário (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.3.1 e II.3.2).

RESPOSTA: Incluído

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2.2. Adicionalmente, para melhor esclarecer o participante da pesquisa solicita-se que seja incluído no TCLE que todas as despesas tidas com a pesquisa serão de responsabilidade do pesquisador responsável/ patrocinador, isto é, o participante da pesquisa e seu acompanhante não arcarão com qualquer custo referente a procedimentos e/ou exames do estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.11 e II.16).

RESPOSTA: Incluído

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_1535076.pdf	17/04/2020 17:44:21		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura.docx	17/04/2020 17:44:00	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Brochura_correcao_marcada.docx	17/04/2020 17:43:44	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE.docx	17/04/2020 17:43:29	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	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: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.982.682

Ausência	TCLE.docx	17/04/2020 17:43:29	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_correcao_marcada.docx	17/04/2020 17:43:21	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Respostas_aos_questionamentos_CONEP.docx	14/04/2020 17:26:43	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	06/04/2020 15:32:37	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Gastos.pdf	06/04/2020 15:31:08	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Comprometimento.pdf	06/04/2020 15:30:46	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	03/04/2020 12:30:40	Marcos Aurélio Barboza de Oliveira	Aceito

Situação do Parecer:
Aprovado

BRASILIA, 21 de Abril de 2020

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