

Título do Projeto:

“Ensaio clínico randomizado duplo cego comparando atazanavir +ritonavir + doxiciclina versus atazanavir + ritonavir em pacientes com diagnóstico laboratorial ou clínico para COVID-19, no estado de Pernambuco e Alagoas – Brasil”

Proponente

Prof. Dr. Evônio de Barros Campelo Júnior

Local de Execução:

Universidade Federal de Pernambuco - UFPE

Universidade de Ciências da Saúde do Estado de Alagoas - UNCISAL

EIXO TEMÁTICO: Estudos sobre o reposicionamento de fármacos voltados ao combate à COVID-19.

Resumo

Devido ao caráter recente e emergente da pandemia causada pelo Coronavírus, que já levou à morte milhares de pessoas em menos de quatro meses em diversos países, busca-se estabelecer características eficazes para o tratamento medicamentoso da COVID-19. A evolução da doença para formas mais graves em um intervalo de tempo relativamente curto, acarretou a necessidade de um número elevado de leitos hospitalares, principalmente de Unidades de Terapia Intensiva (UTI), levando os sistemas de saúde de vários países ao colapso. Devido a isso, alguns pesquisadores estão recorrendo à inteligência artificial para identificar drogas comercialmente disponíveis que poderiam atuar nas proteínas virais do SARS-CoV-2. Assim sendo, o atazanavir, um antirretroviral utilizado no tratamento do HIV, foi identificado como o candidato farmacêutico mais promissor. Da mesma forma, o ritonavir, um inibidor da protease (IP) do HIV, pode atuar como droga direta no SARS-CoV-2. Contudo, ainda não existe medicamento eficaz no tratamento desta doença e a descoberta de drogas que eliminem o vírus ou atenuem a replicação viral, podem modificar a evolução clínica da doença e o percurso epidemiológico da pandemia. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo estabelecer as características epidemiológicas, clínicas e realizar um ensaio clínico para tratamento para o COVID-19, através de análises epidemiológicas e comparação de dados clínicos com o efeito do atazanavir + ritonavir + doxiciclina *versus* atazanavir + ritonavir, em pacientes com diagnóstico laboratorial no ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE).

Lista de Abreviaturas

3C_{lpro} – Chymotrypsin-like protease

ACE 2 – Enzima conversora da angiotensina 2, no inglês, *angiotensinconvertingenzyme 2*

AIDS– Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, no inglês, *AcquiredImmunodeficiencySyndrome*

BT– Bilirrubina total

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

COVID-19 – CoronavirusDisease 2019

Cp– Comprimido

CPK– Creatinofosfoquinase

DIP– Doenças infecto-parasitárias

GGT – Gamaglutamiltransferase

HC-UFPE– Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco

HEHA–Hospital Escola Hólvio Auto

HIV – Vírus da imunodeficiência humana, em inglês, *humanimmunodeficiencyvirus*

IA – Inteligência artificial

IL-10– Interleucina 10

IL-6 – Interleucina 6

IP–Inibidor de protease

LDH– Lactato desidrogenase

LIKA– Laboratório de Imunopatologia KeizoAsami

MERS – Síndrome Respiratória do Oriente Médio, no inglês, *Middle East RespiratorySyndrome*

MT-DTI–MoleculeTransformer-Drug Target Interaction

mRNA– RNA mensageiro

NGS – Sequenciamento de nova geração, no inglês, *next generation sequencing*

ORF – Fase de leitura aberta, em inglês, *open reading frame*

PCR – Proteína C reativa

PL_{pro} – Papain-like protease

RNA – Ácido Ribonucleico

RT-PCR– Transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase, no inglês, *reverse transcriptionpolymerasechainreaction*

SARS – Síndrome Respiratória Aguda Grave, no inglês, *SevereAcuteRespiratorySyndrome*

SARS-CoV-2 – Síndrome Respiratória Aguda Grave – coronavírus 2
SUS – Sistema Único de Saúde
TARV– Terapia antirretroviral
TCLE– Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGO– Transaminase glutâmico oxalacética
TGP– Transaminase glutâmico-pirúvica
TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFPE – Universidade Federal de Pernambuco
UNCISAL– Universidade de Ciências da Saúde do Estado de Alagoas
UPA – Unidade de Pronto Atendimento
UPAE – Unidade de Pronto Atendimento e Especialidades
UTI – Unidade de Terapia Intensiva

Índice

1. Introdução.....	7
2. Justificativa da importância da proposta/qualificação do problema	8
3. Revisão de Literatura	9
4. Objetivos	16
4.1 Objetivo Geral	16
4.2 Objetivo Específico	16
5. Metodologia.....	17
5.1 Desenho do estudo	17
5.2 População e locais de estudo	18
5.3 Cálculo do tamanho da amostra	18
5.4 Exames de laboratório	19
5.5 Critérios de Inclusão	19
5.6 Critérios de Exclusão.....	19
5.7 Desfecho Primário	19
5.8 Desfecho Secundário	19
5.9 Variáveis Independentes	20
5.10 Variáveis Dependentes	20
5.11 Recrutamento	20
5.12 Procedimentos do Estudo	20
5.13 Consulta de inclusão – (Avaliação Basal)	20
5.14 Consultas de seguimento	20
5.15 Entrega dos medicamentos em Estudo	21
5.16 Exclusão no decorrer do Estudo	22
5.17 Dados a serem coletados.....	22
5.18 Banco de Dados	22
5.19 Análise Estatística	22
5.20 Aspectos Étnicos	23
5.21 Riscos e Benefícios	23
5.22 Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança	25
5.23 Análise Interina.....	27
5.24 Plano de Análises Interinas.....	27
5.25 Critérios para interrupção do tratamento experimental nos participantes.....	28
6. Resultados, contribuições científicas e/ou tecnológicas esperadas do projeto de pesquisa. Possibilidade de aplicabilidade ao SUS e potencial impacto e relevância do projeto	28
7. Plano de Trabalho e Cronograma de Execução	29

8. Orçamento	30
8.1 Cronograma financeiro	31
9. Pesquisadores envolvidos	31
9.1 Grau de interesse e comprometimento de empresas com o escopo da proposta	32
9.2 Plano de Trabalho detalhado para os bolsistas solicitados	32
10. Indicações de colaborações ou parcerias já estabelecidas com outros centros de pesquisa	33
11. Disponibilidade efetiva de infraestrutura e de apoio técnico para o desenvolvimento do projeto	34
Referências	34

1. INTRODUÇÃO

Há séculos a humanidade vem sendo acometida por pandemias provocadas por vírus respiratórios, todavia a pandemia do COVID-19 levou à morte de milhares de pessoas e ao distanciamento social com consequente impacto econômico em menos de quatro meses. Para agravar a situação epidemiológica, ainda não existe medicamento eficaz e a vacinação ainda está atrasada na maioria dos países, principalmente nos mais pobres.

Devido ao caráter recente da pandemia, as autoridades de saúde ainda estão buscando estabelecer características epidemiológicas, diagnósticos e tratamento do COVID-19. Em relação aos principais sinais e sintomas do COVID-19, causados pelo SARS-CoV-2, são febre, tosse seca e fadiga. Alguns indivíduos podem apresentar corrimento nasal, dor de garganta e diarreia. Outros têm dispnéia e aqueles que apresentam uma forma grave podem progredir rapidamente para síndrome do desconforto respiratório agudo, disfunção de coagulação e choque séptico. Embora a família do coronavírus seja grande e reconhecida há décadas (SU et al., 2016), o SARS-CoV-2, traz muitas peculiaridades que precisam ser explicadas, como o aumento da letalidade com a idade (HUANG et al., 2020; LI et al., 2020; WANG et al., 2020).

A evolução da doença para formas mais graves em um intervalo de tempo relativamente curto, acarretou a necessidade um número elevado de leitos hospitalares, principalmente de UTI, dessa maneira houve um colapso em sistemas de saúde de várias nações, ocasionando com isso a elevação da letalidade. Portanto, nesse momento, surgiu uma gama de tentativas medicamentosas no intuito de salvar vidas humanas, porém, sem comprovação científica de efetividade, necessitando de mais estudos.

Todavia, a descoberta de drogas que eliminem o vírus ou atenuem a replicação viral pode modificar a evolução clínica da doença e alterar a dispersão pandêmica. Devido a isso, alguns pesquisadores estão recorrendo à inteligência artificial para encontrar rapidamente possíveis antivirais para testar contra o SARS-CoV-2. Um dos modelos utilizados é o MoleculeTransformer-Drug Target Interaction (MT-DTI), para identificar drogas comercialmente disponíveis que poderiam atuar nas proteínas virais do coronavírus SARS-CoV-

2. Os resultados dessas pesquisas identificaram o atazanavir, um medicamento antirretroviral utilizado no tratamento do HIV, como o candidato farmacêutico mais promissor. Os pesquisadores indicaram que o atazanavir tem uma potência inibitória contra as proteinases semelhante a do SARS-CoV-2, enquanto os modelos bioinformáticos mostraram que o atazanavir tem uma afinidade de ligação potencial a vários componentes do coronavírus. Enquanto o ritonavir, um inibidor da protease (IP) do HIV, pode atuar como droga direta no SARS-CoV-2(CAO, DENG & DAI, 2020; FINTELMAN-RODRIGUES et al., 2020).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo estabelecer as características epidemiológicas, clínicas e realizar um ensaio clínico para tratamento para o COVID-19 no estado de Pernambuco, através de análises epidemiológicas e comparação de dados clínicos com o efeito do atazanavir + ritonavir + doxiciclina *versus* atazanavir + ritonavir, em pacientes com diagnóstico laboratorial atendidos ambulatório do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE) para COVID-19.

2. JUSTIFICATIVA DA IMPORTÂNCIA DA PROPOSTA/QUALIFICAÇÃO DO PROBLEMA

Como em outros países, a pandemia COVID-19 também acometeu o Brasil de maneira rápida e com alta letalidade, necessitando de respostas rápidas sobre epidemiologia, diagnóstico, manejo clínico e tratamento. Assim sendo, a ciência e tecnologia nacional são pilares essenciais na busca de soluções ou minimização de danos à saúde da população brasileira e mundial através de pesquisas científicas sobre a COVID-19.

Embora a família do coronavírus seja grande e reconhecida há décadas (SU et al., 2016), o SARS-CoV-2 traz muitas peculiaridades do ponto de vista epidemiológico que precisam ser explicadas, tais como: aumento da letalidade com a idade (HUANG et al., 2020; LI et al., 2020; WANG et al., 2020) e outras que poderão ser descobertas, como a possibilidade de haver outros fatores epidemiológicos, clínicos ou infecção concomitante por outros vírus. Por outro lado, é sabido que com a progressão da doença para formas mais graves, tem como consequência a elevação dos gastos do SUS e com o agravamento da

pandemia, o número de leitos não são suficientes, principalmente de UTI, para suprir a demanda, ocasionando com isso a elevação da letalidade da doença.

Em relação ao diagnóstico, é muito importante descobrirmos a probabilidade de falsos negativos e positivos, pois há no Brasil outras patologias com diagnósticos diferenciais, além de outros vírus respiratórios circulando. No que tange ao tratamento, uma gama de medicamentos já foram testados e continuam sendo experimentados por diversas nações. Todavia, nenhuma medicação teve alta eficácia comprovada, necessitando de pesquisas mais aprofundadas que as comprovem. Dessa maneira, faz-se necessário a busca por estudos que descubram novos medicamentos que sejam mais eficazes, porém com menos eventos adversos. Portanto, realizar pesquisas abordando diversos pontos da pandemia é de suma importância, uma vez que permitirá elaborar várias estratégias distintas para lidar com a situação.

O conhecimento da epidemiologia poderá estabelecer medidas profiláticas locais mais eficientes; diagnósticos melhores permitirão estabelecer condutas mais corretas, inclusive de isolamento; e o estudo com novas drogas em pacientes com diagnóstico, clínico e laboratorial, aumentará a probabilidade de acertos no tratamento, além de reduzir os casos graves.

3. REVISÃO DA LITERATURA

Há séculos a humanidade vem sendo acometida por pandemias provocadas por vírus respiratórios como a gripe espanhola em 1918 (TAUBENBERGER & MORENS, 2006) e pandemia de influenza em 2009 (DEL RIO & GUARNER, 2010), contudo, a pandemia COVID-19 que se iniciou em dezembro de 2019 na cidade chinesa de Wuhan, levou à morte de milhares de pessoas em menos de quatro meses e ainda não existe medicamento de elevada eficácia.

Devido ao caráter recente da pandemia, o mundo ainda está buscando estabelecer características epidemiológicas, diagnósticos e tratamento da COVID-19. Aspectos como formas graves e letalidades parecem estar relacionados com faixa etária e exposição da população (HUANG et al., 2020). Todavia, a descoberta de drogas que eliminem o vírus ou atenuem a replicação viral podem modificar a evolução da pandemia.

SARS-CoV-2

O conhecimento dos coronavírus data de 1937, quando foi em isolado de galinhas e, em humanos, foram identificados pela primeira vez em meados da década de 1960 (CUI et al., 2019). O SARS-CoV-2 está inserido na família *Coronaviridae*, sendo um vírus RNA de sentido positivo envolto em fita simples. O comprimento total do genoma é de 30 Kb, consistindo de uma região não-codificante do terminal 5', uma região de codificação 1a / b open reading box (ORF); uma região S que codifica a glicoproteína de espícula (proteína S); uma região que codifica a proteína do envelope (proteína E); uma região M que codifica a proteína da membrana (proteína M); uma região N que codifica a proteína nucleocapsídeo (proteína N) e, uma região não codificante do terminal-3'. Entre eles, a poliproteína codificada na região ORF1a/b da proteína não estrutural pode ser cortada por 3CLpro e PLpro do vírus para formar RNA polimerase e helicase dependente de RNA, que podem orientar a replicação, transcrição e tradução do vírus genoma (CUI et al., 2019). A proteína estrutural S pode se ligar especificamente ao receptor da célula hospedeira, sendo a principal proteína dos vírus para invadir células suscetíveis. As proteínas M e E estão envolvidas na formação do envelope do vírus, enquanto a proteína N está envolvida na montagem do vírus.

De acordo com a estrutura do genoma e a análise filogenética dos coronavírus, a família *Coronaviridae* pode ser dividida em quatro gêneros: α , β , γ e δ . Os coronavírus dos gêneros α e β geralmente infectam mamíferos e humanos, enquanto os coronavírus dos gêneros γ e δ infectam principalmente aves. SARS-CoV-2 é um novo coronavírus do gênero β ; é redondo ou oval, com um diâmetro de aproximadamente 60–140nm e uma aparência em forma de coroa sob uma microscopia eletrônica (FAHMI, KUBOTA & ITO, 2020). Além do SARS-CoV-2, outros seis coronavírus podem infectar seres humanos.

Patogenia e Patologia

O coronavírus pode causar infecção do trato respiratório humano ou infecção intestinal de animais. O processo de infecção pelo vírus requer a participação de receptores na superfície da membrana da célula hospedeira. A proteína S, na superfície viral, pode reconhecer e se ligar ao receptor ACE2, e

em seguida, invadir a célula hospedeira através da endocitose (VADUGANATHAN, 2020). Os achados patológicos do COVID-19 revelaram que a superativação das células T, manifestada por um aumento em Th17 e a alta citotoxicidade das células T CD8, explica parcialmente o dano imune grave (ROTHAN & BYRAREDDY, 2020).

As pessoas geralmente são suscetíveis à SARS-CoV-2 e esse possui um período de incubação de 1 a 14 dias, média de 3 a 7 dias; sendo a principal fonte de infecção tanto os pacientes sintomáticos como os assintomáticos (ROMAN WÖLFEL, 2020). A principal via de transmissão são gotículas respiratórias, embora as pessoas também possam ser infectadas entrando em contato com artigos contaminados com gotículas de vírus (fômites). Além disso, o RNA do SARS-CoV-2 pode ser detectado nas fezes e na urina de pacientes com COVID-19, sugerindo que pode haver transmissão fecal-oral. Os principais sintomas do COVID-19 são febre, tosse seca e fadiga. Alguns pacientes podem apresentar corrimento nasal, dor de garganta e diarreia e dispnéia. Aqueles que apresentam uma forma grave da doença podem progredir rapidamente para síndrome do (ROTHAN & BYRAREDDY, 2020).

Tratamento medicamentoso

A evolução da doença para formas mais graves, em um intervalo de tempo relativamente curto, acarretou a necessidade de um número elevado de leitos hospitalares, principalmente de UTI, e dessa maneira houve um colapso em sistemas de saúde de várias nações. Portanto, nesse momento, surgiu uma gama de tentativas medicamentosas no intuito de salvar vidas humanas, porém muitas delas infelizmente sem comprovação científica de efetividade, carecendo de mais estudos (ensaios clínicos).

Uma das drogas analisadas foi o remdesivir, um medicamento que foi testado originalmente em pessoas com Ebola, porém sem muito sucesso para aquela epidemia. O mesmo também foi testado na síndrome respiratória aguda grave (SARS) e síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS). Estudos *in vitro* demonstraram que o remdesivir pode impedir que células humanas sejam infectadas com SARS-CoV-2 (CAO, DENG & DAI, 2020). Um ensaio duplo cego, randomizado, multicêntricos, envolvendo vários países relatou que o

remdesivir foi superior ao placebo no tempo de recuperação dos pacientes (BEIGEL, 2020).

Na França, um estudo com pequeno número de pacientes graves para COVID-19, abordou o uso da hidroxicloroquina sozinha ou em associação com azitromicina. Os autores relataram sucesso no tratamento, principalmente na associação com azitromicina (GAUTRET, 2020). Todavia, outros trabalhos não encontraram melhora clínica (MACK, 2020 e SKIPPER, 2020).

Uma pesquisa na Espanha avaliou a Terapia Antirretroviral (TARV) nos coinfectados HIV/COVID-19, envolvendo 60 hospitais entre 01 de fevereiro de 2020 e 15 de abril de 2020 e demonstrou que, dos 77.590 pacientes HIV+, 236 estavam coinfectados. As medicações avaliadas foram o tenofovir disoproxil fumarato (TDF), tenofovir alafenamida (TAF), lamivudina (3TC), abacavir (ABC), entricitabina (FTC), nas combinações TDF/FTC, TAF/FTC, ABC/3TC, entre outros regimes. A combinação TDF/FTC foi a que teve melhores resultados, na qual nenhum paciente com essa combinação foi internado ou morreu. Entre as conclusões, os autores ressaltam a importância de estudos randomizados (AMO, 2020).

Inteligência Artificial (IA) e Estudos *in vitro*

A gravidade do momento tem levado a comunidade científica mundial a buscar soluções rápidas para conter o avanço da pandemia, com isso, alguns pesquisadores médicos, genômicos e farmacêuticos estão recorrendo à inteligência artificial (IA) e realizando estudos *in vitro* para encontrar rapidamente possíveis antivirais para testar contra o SARS-CoV-2.

Um dos modelos utilizados é o MoleculeTransformer-Drug Target Interaction (MT-DTI), para identificar drogas comercialmente disponíveis que poderiam atuar nas proteínas virais do coronavírus SARS-CoV-2. O modelo é projetado para prever uma pontuação de afinidade entre um medicamento e uma proteína. Os resultados dessas pesquisas identificaram o atazanavir (ATV), um medicamento antirretroviral utilizado no tratamento do HIV, como o candidato farmacêutico mais promissor. Os pesquisadores indicaram que o atazanavir tem uma potência inibitória com K_d de 94,94 nM contra as

proteínases semelhante a coronavírus SARS-CoV-2, seguida por efavirenz (199,17 nM), ritonavir (RTV) (204,05 nM) e dolutegravir (336,91 nM). Os modelos bioinformáticos mostraram que o atazanavir tem uma afinidade de ligação potencial a vários componentes do coronavírus, ligação à polimerase de RNA dependente de RNA (Kd 21,83 nM), helicase (Kd 25,92 nM), exonuclease de 3'a 5 '(Kd 82,36 nM), 2'-O-ribose metiltransferase (Kd de 390 nM) e endoRNase (Kd 50,32 nM), sugerindo que todas as subunidades do complexo de replicação de coronavírus SARS-CoV-2 podem ser inibidas simultaneamente pelo atazanavir (BO RAM BECK., 2020).

Em vários experimentos *in vitro* realizados pela Fiocruz, com modelos de infecção/replicação de vírus usando diferentes tipos de células, células Vero, linhagem celular epitelial pulmonar humana e monócitos humanos primários, o ATV demonstrou poder inibir a replicação do SARS-CoV-2, isoladamente ou em combinação com ritonavir (RTV). Além disso, os níveis de IL-6 e TNF- α induzidos pelo vírus foram reduzidos na presença desses inibidores de protease (ATV e RTV), apresentando melhor desempenho que a cloroquina e remdesivir.

Inibidores de Protease Lopinavir, Atazanavir e Ritonavir

Um estudo relacionando lopinavir (LPV), um inibidor da protease do HIV em desuso e SARS-CoV-2, demonstrou em modelos computacionais, bons resultados, sendo a Mpro considerada um alvo promissor para intervenções medicamentosas (MURALIDHARAN, 2020). Entretanto outro estudo mais atual realizado na China em pacientes graves com COVID-19 não mostrou benefícios (CAO B.,2020).

Experimentos *in vitro* com o atazanavir e ritonavir foram realizados para avaliar esses inibidores de protease em relação à principal protease (Mpro) do SARS-CoV-2. A importância da possibilidade do uso do atazanavir (ATV) é devido à sua biodisponibilidade documentada no trato respiratório e dessa maneira reduzir a carga viral do SARS-CoV-2. Em análise de dinâmica molecular o ATV mostrou maior poder de ligação ao sítio ativo do SARS-CoV-2 Mpro do que o LPV. Esse estudo da Fiocruz considerou fortemente que o ATV e o ATV/RTV devem ser considerados entre os medicamentos com

possibilidades promissoras em pacientes submetidos a ensaios clínicos na luta contra o COVID-19 (FINTELMAN-RODRIGUES, 2020).

Já o ritonavir, um inibidor da protease (IP) do HIV, além de atuar como droga direta no SARS-CoV-2, aumenta a ação de outros IP, inibindo enzimas hepáticas e intestinais que metabolizam as proteases, permitindo que doses mais baixas de outros inibidores de proteases exerçam seus efeitos. Fintelman-Rodrigues et al. (2020) avaliaram que o atazanavir + ritonavir têm maior poder de inibir a replicação viral e a concentração de IL-6 e TNFalfa do que o atazanavir isolado.

Doxiciclina (Efeito anti-inflamatório)

A doxiciclina é uma tetraciclina semi-sintética de amplo espectro. A doxiciclina é a droga de escolha para o tratamento de febre maculosa suspeita ou comprovada. É utilizada, também, no tratamento da malária falciparum resistente à cloroquina, acne vulgar, pneumonia adquirida na comunidade, linfogranuloma venéreo e doenças neurológicas degenerativas, podendo ser usada na profilaxia da malária e leptospirose. Como outras tetraciclinas, a doxiciclina é principalmente bacteriostática. Elas entram nas bactérias gram-negativas por difusão passiva através dos canais das porinas e bactérias gram-positivas e outros organismos por transporte ativo dependente de energia. As tetraciclinas após a entrada na célula são ligadas reversivelmente à subunidade 30S dos ribossomos das bactérias. Assim, o aminoacil-tRNA é impedido de se ligar ao local aceitador que está presente no complexo ribossômico do mRNA. Isso leva à inibição do processo de adição de aminoácidos ao peptídeo emergente (PEREIRA-MAIA, et al., 2010). Observou-se que a doxiciclina exerce um efeito inibitório na formação de tecidos, provavelmente mediada pela atenuação da angiogênese e modulações da renovação do colágeno inibindo as metaloproteinase, ou seja, a doxiciclina oferece um perfil farmacológico multifacetado com o qual é possível modificar vários aspectos do reparo tecidual (PEREIRA et al., 2016). Além disso, a doxiciclina tem efeitos moduladores das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (DI CAPRIO, 2015). Propriedades anti-inflamatórias de componentes derivados da tetraciclina, como a doxiciclina têm

sido demonstrado para várias doenças inflamatórias das vias aéreas, incluindo síndrome do desconforto respiratório (REMPE, 2007). A doxiciclina pode inibir a atividade mitocondrial de células pró- inflamatórias que são muito importantes para replicação de alguns vírus, como o SARS-CoV-2, que dependem da glicólise aeróbica para obter energia (KHAN M, 2015 e FAAS & de Vos, 2020). Portanto, devido a toda essa plausibilidade biológica da doxiciclina, surgem vários estudos recomendando ensaios clínicos com o uso de doxiciclina em terapia combinada no combate ao COVID-19 (MALEK, GRANWEHR, KONTOYIANNIS, 2020 e CLAUDIO, 2020).

Atazanavir, ritonavir, doxiciclina

Em decorrência do caráter recente da pandemia, não há no momento nenhuma droga efetiva no combate ao COVID-19, dessa forma se faz necessário a aplicação de ensaios em fase II para avaliar a possibilidade de tratamento da pandemia, a qual sinaliza com a possibilidade de se transformar em endemia em algumas regiões. Portanto propomos com esse ensaio gerar alternativas para o tratamento medicamentoso e seguindo a resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997, inciso I.5: “É fundamental que toda pesquisa na área temática deva estar alicerçada em normas e conhecimentos cientificamente consagrados em experiências laboratoriais, *in vitro* e conhecimento da literatura pertinente”. Para tanto resolvemos usar o atazanavir e ritonavir devido à sua plausibilidade biológica, eventos adversos mínimos e experiência no uso diário através no manejo com pacientes HIV positivos. A dose é a mesma para o paciente HIV positivo, na qual a droga tem seu efeito de inibir protease, contudo faremos por 10 dias porque seria o tempo necessário para reduzir a carga viral do SARS-CoV-2, diminuir a transmissibilidade do vírus e possibilitar alta médica. Portanto, estaríamos além de estar promovendo o tratamento, realizando um controle epidemiológico da transmissão que seria de cerca de 10 dias (ROMAN WÖLFEL, 2020). Com relação à doxiciclina, também decidimos usar como tratamento por razões de plausibilidade biológica e eventos adversos mínimos, além da experiência como profilaxia para formas graves de malária por *Plasmodium falciparum*. Adotamos a dose de 100mg embasada em trabalhos que demonstram sua atividade anti-inflamatória com doses menores que o padrão (200mg/dia) (LAZZARINI M., 2013 e PEREIRA A.G., 2016). O

tempo de tratamento de 10 dias foi com base nos critérios anteriormente citado de tratamento e epidemiológico para o SARS-CoV-2 (ROMAN WÖLFEL, 2020).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Realizar ensaio clínico para tratamento do COVID-19, com o atazanavir + ritonavir + doxiciclina *versus* atazanavir + ritonavir, em pacientes com diagnóstico recente para COVID-19, encaminhados aos ambulatorios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE), abordando características epidemiológicas, clínicas e imunológicas.

4.2 Objetivos Específicos:

- Estabelecer características epidemiológicas do COVID-19 dos pacientes atendidos no ambulatório para COVID-19 do HC-UFPE;
- Estabelecer a frequência do SARS-CoV-2 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC-UFPE);
- Realizar, após randomização dos pacientes com RT-PCR positivos ou diagnósticos clínicos para COVID-19, o tratamento com atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg) + doxiciclina (100mg), além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19, no Braço Experimental 1; atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg), além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19, no Braço Experimental 2 e, apenas a terapia padrão adotada pelo serviço no Braço Experimental 3;
- Comparar, após randomização dos pacientes com RT-PCR positivos ou diagnósticos clínicos para COVID-19, o tratamento com atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg) + doxiciclina (100mg), além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19, no Braço Experimental 1, atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg), além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o

tratamento do COVID-19, no Braço Experimental 2 e, apenas a terapia padrão adotada pelo serviço, no Braço Experimental 3; Além de analisar todos os dados clínicos referentes à infecção e ao seguimento do tratamento pelo ensaio clínico.

5. METODOLOGIA

5.1 Desenho do Estudo

Este estudo será um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo cego, de Fase II, a ser desenvolvido em Recife-PE, Brasil. Os pacientes serão recrutados nos ambulatórios para COVID-19 dos serviços de Doenças Infecciosas e Parasitárias (DIP) do Hospital das Clínicas da UFPE. Todos os indivíduos serão randomizados em dois grupos de intervenção: Braço 1 - atazanavir + ritonavir + doxiciclina, além da terapia padrão adotada pelo serviço, no Braço 2 - atazanavir + ritonavir, além da terapia padrão adotada pelo serviço, Braço 3 – apenas a terapia padrão adotada pelo serviço.

A randomização será feita utilizando-se um programa de computador que gerará uma sequência randômica. A identificação dos pacientes será feita através de códigos que serão armazenados em arquivo de computador, controlados pelo coordenador da pesquisa e em nenhum momento os códigos serão divulgados. Avaliaremos dados objetivos como necessidade internamento hospitalar, ventilação mecânica, alta hospitalar, óbito. Possíveis erros devidos à interferência consciente dos profissionais médicos, serão atenuados pelo fato de que eles não estarão em contato diário com os pacientes, pois haverá uma alternância diária dos mesmos decorrentes da escala.

Os medicamentos em estudo serão prescritos por via oral e dispensados pelo farmacêutico responsável pelo estudo desde o primeiro dia da hospitalização, de acordo com a posologia usual: atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg) + doxiciclina (100mg), administrados juntos, uma vez ao dia por 10 dias, além da terapia padrão adotado pelo serviço (Braço 1); atazanavir (300mg) + ritonavir (100mg), administrados juntos, uma vez ao dia, durante 10

dias, além da terapia padrão adotada pelo serviço (Braço 2) e, apenas a terapia padrão adotada pelo serviço (Braço 3). Os pacientes serão avaliados antes do início da intervenção e diariamente durante todo o período do estudo através de aplicativo de celular. A cada avaliação será aplicado um questionário estruturado, no qual serão investigados adesão e eventos colaterais das medicações em estudo. Serão coletadas amostras de sangue para a realização das análises de hemograma, bioquímicas e imunológicas na avaliação basal do estudo (T0) e no dia (T10).

5.2 População e locais do estudo

Pacientes com infecção pelo COVID-19, oriundos do ambulatório para COVID-19 dos serviços de Doenças Infecciosas e Parasitárias do HC-UFPE. Para o ensaio, resolvemos adotar o diagnóstico laboratorial para iniciar o tratamento, como está sendo realizado pela totalidade dos hospitais.

O HC-UFPE é uma unidade de saúde de alta complexidade, vinculada à Universidade Federal de Pernambuco. A instituição ocupa uma área física construída de 62 mil m², dispõe ainda de 175 consultórios de atendimento ambulatorial, 11 leitos na UTI adulto, 10 leitos UTI neonatal, 10 salas de centro cirúrgico, 7 salas no centro cirúrgico ambulatorial e 3 salas no centro obstétrico. Entretanto, inaugurou uma ala para pacientes COVID com 08 leitos de UTI e 28 de enfermaria.

5.3 Cálculo do Tamanho da Amostra

O valor do n amostral calculado foi de 953 indivíduos. Para o cálculo do n amostral, considerando a natureza do experimento, utilizamos a regressão de Cox ou modelo de riscos proporcionais que assume que a taxa de falha é constante ao longo do tempo e, no caso do estudo, com valor de 0,2. Para este cálculo consideramos a taxa de risco (hazard ratio) como sendo de 1,5 que é a relação de 0,15 para o grupo com duas drogas e 0,1 para o grupo com três drogas e uma proporção igual de pacientes nos dois grupos. (CHOW S, SHAO J & WANG H, 2008).

5.4 Exames de Laboratório

Serão coletadas amostras de sangue dos participantes na avaliação basal e no dia 10 com o intuito de medir os níveis de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, ureia, creatinina, transaminases, glicose, proteínas totais e frações, ionograma, bilirrubinas totais e frações, GGT, PCR, LDH, D-Dímero, IL-6, ferritina, IL-10 e TNFalfa.

5.5 Critérios de Inclusão

Como critério de inclusão, resolvemos adotar a pacientes advindos do ambulatorio para COVID-19 com diagnóstico laboratorial, maiores de 18 anos, de ambos os sexos, buscando obter amostra mais representativa possível da população através das características demográficas, clínicas e epidemiológicas.

5.6 Critérios de Exclusão

- Paciente com indicação de internamento hospitalar ($PO_2 < 92\%$ em ar ambiente, frequência respiratória > 22 irpm; Pressão arterial sistólica < 100 mmHg, Alteração do nível de consciência);
- Pacientes em uso de outros inibidores de protease, incluindo inibidores de protease para tratamento de hepatite C, pois seria fator de confundimento;
- Gestantes porque a doxiciclina que é uma das drogas componente do ensaio, está na categoria D e, portanto, não é recomendável para essas pacientes;
- Lactentes porque a doxiciclina que é uma das drogas componente do ensaio, não é recomendável para essas pacientes;

5.7 Desfecho Primário

- Análise da evolução do COVID-19 nos três grupos ao final 10 dias de uso das medicações do ensaio clínico em ambulatorio.

5.8 Desfechos Secundários

- Ocorrência de eventos adversos das drogas, avaliados através de avaliações clínicas e laboratoriais;

- Resultados da evolução clínica e laboratorial quanto aos marcadores possivelmente associados à patogênese do COVID-19.

5.9 Variáveis Independentes

1. Atazanavir + ritonavir.
2. Atazanavir + ritonavir + doxiciclina.

5.10 Variáveis Dependentes

Níveis de hemoglobina, leucócitos, plaquetas, uréia, creatinina, transaminases, glicose, proteínas totais e frações, ionograma, bilirrubinas totais e frações, GGT, PCR, LDH, D-Dímero, IL-6, ferritina, IL-10 e TNFalfa.

5.11 Recrutamento

Os pacientes serão recrutados no ambulatório de DIP do Hospital das Clínicas-UFPE. A inclusão ou não inclusão no estudo será realizada seguindo-se os critérios pré-estabelecidos pelo estudo.

5.12 Procedimentos do Estudo

Os pacientes serão acompanhados, no período 10 dias, através de consultas, quando se verificará seus dados clínicos e laboratoriais, através de um questionário estruturado. Após a primeira consulta os pacientes receberão orientações para uso de oxímetro digital e acompanhamento por aplicativo de celular. Os dados secundários, assim como os registros de seguimento serão registrados numa Ficha de Coleta de Dados.

5.13 Consulta de inclusão – (Avaliação Basal)

- Obtenção do consentimento;
- Obtenção dos dados demográficos e epidemiológicos;
- História médica completa (incluindo queixas atuais, presença de comorbidades);
- Uso de medicamentos concomitantes;
- Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais para marcadores hematológicos, marcadores bioquímicos, marcadores imunológicos e virológicos;
- Orientação para possíveis eventos adversos.

5.14 Consultas de seguimento

- Coleta de sangue para realização de exames laboratoriais para marcadores hematológicos, marcadores bioquímicos, marcadores imunológicos e virológicos;
- Avaliação clínica do paciente.

5.15 Entrega dos medicamentos em Estudo

Dispensação dos medicamentos em Estudo será realizada pelos farmacêuticos do HC-UFPE.

Cada participante utilizará 2 ou 3 comprimidos ao dia conforme o esquema abaixo e esquematizado no **Quadro 1**:

- Pacientes incluídos no Braço 1: receberão 01 atazanavir (300mg) + 01 ritonavir (100mg) + 01 doxiciclina (100mg), para 10 dias, além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19;
- Pacientes incluídos no Braço 2: receberão 01 atazanavir (300mg) + 01 ritonavir (100mg), para 10 dias, além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19;
- Pacientes do Braço 3 (grupo controle): receberão, apenas, o tratamento padrão adotado pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19.

Quadro 1 – Braços experimentais do ensaio clínico COVID-19.

Braço	Intervenção
Braço Experimental 1: atazanavir + ritonavir + doxiciclina. Além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19.	01 cp de atazanavir (300mg) + 01 cp de ritonavir (100mg) + 01 cp de doxiciclina (100mg) ao dia, durante 10 dias (administrados todos juntos).
Braço Experimental 2: atazanavir + ritonavir. Além da terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o	01 cp de atazanavir (300mg),+ 01 cp de ritonavir (100mg) ao dia, durante 10 dias (administrados todos juntos).

tratamento do COVID-19.	
Braço Experimental 3: apenas a terapia padrão adotada pelo serviço, estabelecido para o tratamento do COVID-19.	Será de acordo com o tratamento adotado por cada serviço.

5.16 Exclusão no decorrer do Estudo

Alguns pacientes poderão ser excluídos no decorrer do estudo pela ocorrência de eventos adversos importantes (TGO/TGP > três vezes o limite superior da normalidade, elevação dos níveis de CPK > três vezes o limite superior da normalidade, BT > cinco vezes o limite superior de normalidade, dor muscular e/ou fadiga, dor epigástrica e sangramentos). Além de agravamento da doença.

5.17 Dados a serem coletados

Os dados serão coletados na primeira consulta e nas consultas subsequentes, utilizando-se um formulário padronizado.

- **Primeira consulta:** serão obtidos os dados: demográficos (sexo, idade, raça autorreferidas), data do diagnóstico, data do início das medicações, hábitos (tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas), histórico de doenças anteriores (diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares), antecedentes familiares (diabetes, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares, dislipidemias). Uso de medicações utilizadas concomitantemente (nome, dose data de início e término).
- **Consultas subsequentes:** ocorrência ou não de eventos adversos e verificação dos dados clínicos e laboratoriais.

5.18 Banco de Dados

Os dados serão digitados utilizando-se o Programa Epi Info 3.5.4. Será realizada uma dupla digitação para diminuir possíveis erros de digitação. As divergências encontradas serão corrigidas após a consulta dos dados originais.

5.19 Análise Estatística

Será feita uma análise descritiva de todas as variáveis. As variáveis categóricas serão descritas por frequências relativas. As variáveis contínuas serão descritas pelas medidas de tendência central e desvio padrão. As análises estatísticas serão realizadas utilizando-se o software STATA V.15 (StataCorp., USA). Inicialmente será aplicado o teste de hipóteses do qui-quadrado para determinar as associações estatisticamente significativas entre as variáveis estudadas. Para análise e comparação das médias será utilizado o teste t de student após prévio teste de homogeneidade das variâncias. Para análise multivariada será utilizada a técnica de regressão logística. Em todos os testes, o nível de significância adotado será $p \leq 0,05$.

5.20 Aspectos Éticos

A pesquisa será submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Os participantes do ensaio clínico serão incluídos no estudo após o esclarecimento completo e assinatura do TCLE. As informações serão guardadas com sigilo, a fim de manter a confidencialidade, e os dados que possam identificar os indivíduos serão guardadas pela equipe de pesquisadores, com acesso restrito entre os envolvidos no estudo.

Quanto à ocorrência de possíveis eventos adversos, os médicos envolvidos na pesquisa farão a orientação do paciente a qualquer momento que seja necessário.

5.21 Riscos e Benefícios

Eventos adversos graves suspeitos de terem sido causados pelo tratamento experimental proposto, incluindo óbitos, serão informados à CONEP, através de notificação, no prazo de até 24h e ao Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança.

Possíveis riscos com a intervenção proposta incluem reações aos medicamentos prescritos (atazanavir/ritonavir e/ou doxiciclina). Há raros riscos de eventos adversos graves relacionados ao atazanavir, os quais estão mais relatados com a terapia contínua e à longo prazo. Com a doxiciclina, eventos mais graves estão relacionados à anafilaxia e neutropenia. Plano de acompanhamento e análise de eventos adversos: A posologia e administração dos medicamentos obedecerão aos dados descritos na literatura, isto é, não

haverá mudança em posologia. Sinais clínicos ou laboratoriais de alerta para possíveis reações adversas. Atazanavir: - Pele ou olhos amarelados Estes efeitos podem ocorrer devido ao aumento do nível de bilirrubina no sangue (a bilirrubina é feita pelo fígado). Exames laboratoriais de função hepática serão realizados imediatamente para avaliar a toxicidade hepática. - Erupção cutânea grave: erupção cutânea associada a outros sintomas, como: falta de ar, mal-estar generalizado, febre, dores musculares e articulares, conjuntivite, bolhas, feridas na boca e inchaço no rosto. Doxiciclina: Reação anafilática e neutropenia. Nestas situações os pesquisadores deverão ser imediatamente comunicados para avaliação e atendimento clínico. Protocolarmente em todos os casos suspeitos de reações graves, as medicações serão interrompidas. Se a reação adversa ameaçar a vida do paciente o estudo será interrompido até avaliação do Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança. Todo o atendimento prestado em casos de reações adversas será registrado em prontuário.

Os envolvidos no estudo serão orientados a entrar em contato com os pesquisadores caso identifiquem uma possível reação adversa. A coleta de sangue para os exames laboratoriais pode causar risco de sangramento e hematomas. Para evitar tais riscos pessoas treinadas e experientes farão o procedimento. Após a retirada da agulha o paciente será orientado a manter a pressão com algodão no local onde após se colocará um adesivo compressivo. O paciente será orientado para não dobrar o braço e não carregar objetos pesados após a punção, e caso surjam hematomas, uso de compressas frias por até 24h.

Para preservar os indivíduos no estudo todos serão identificados através do código gerado pela randomização. Os documentos gerados no estudo serão arquivados na sala do grupo de Pesquisa, onde só os pesquisadores envolvidos terão acesso.

Haverá benefícios aos participantes. Indiretos, devido à colaboração para o entendimento de uma nova doença, uma vez que os dados gerados pela pesquisa serão de grande importância para o entendimento da pandemia do COVID-19, nos campos da epidemiologia, diagnóstico, aspectos clínicos e

tratamento, em pacientes sintomáticos tratados em ambulatórios para COVID-19. Ademais, tais resultados permitirão conhecer a dinâmica epidêmica viral e seu perfil de dispersão. Além disso, poderá possibilitar a análise de laboratorial e clínica do vírus no hospedeiro em sua adequação na pandemia local. Não obstante, os resultados poderão apontar para uma possibilidade de tratamento com medicamentos mais eficazes e com menos eventos adversos. Objetivos direto também haverá, pois o paciente será acompanhado diariamente por um médico e outros profissionais de saúde, recebendo orientações no decorrer da evolução da doença.

5.22 Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança

Descrição da Composição do Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança:

- Cristiane Bressani Campello (coordenadora). Possui graduação em medicina pela Universidade de Pernambuco (2000), título de especialista em Clínica Médica pela Secretaria Estadual de Saúde de Pernambuco, mestrado em Saúde Materno Infantil pelo Instituto de Medicina Integral Prof Fernando Figueira -IMIP (2007) e PhD em Saúde Pública pelo CPqAM/Fiocruz (2013). Atua como pesquisadora associada ao Grupo de Pesquisas em Nutrição do IMIP, desenvolvendo pesquisas de Epidemiologia Clínica sobre as doenças nutricionais e endêmicas, chegando ao cargo de pesquisadora em Saúde Pública da Fiocruz no último ano, onde desenvolve pesquisas em translacionais em Virologia.
- Ulisses Ramos Montarroyos (vice-coordenador). Possui graduação em Estatística pela Universidade Federal de Pernambuco (1998), mestrado em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Pernambuco (2005) e Doutorado em Medicina Tropical na UFPE. Atualmente é Professor da Universidade de Pernambuco no Instituto de Ciências Biológicas. Tem experiência na área de Probabilidade, estatística, com ênfase em Epidemiologia, atuando principalmente nos seguintes temas: Tuberculose, AIDS, Hepatites virais e Imunização.
- Paula Machado Ribeiro Magalhães (vice-secreária). Possui graduação em Medicina pela Universidade de Pernambuco (1996) e mestrado pela

Universidade Federal de Pernambuco (2005). Atualmente é médica Infectologista do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. Médica coordenadora da Unidade de Cuidados Paliativos do HUOC/UPE e Gestora do Núcleo de Atenção Domiciliar do Hospital dos Servidores (SASSEPE) de Pernambuco. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em HTLV e Cuidados Paliativos. Coordenadora do I Curso de Especialização Médica de Cuidados Paliativos da FCM/UPE. Professora do Curso Médico da UNICAP/PE.

- Cristiane Carvalho Rego Barros (secretária). Possui graduação em Enfermagem pela Faculdade Integrada do Recife (2016). Tem especialização em saúde pública e saúde da família-sanitarista (2017). Professora e preceptora do curso de enfermagem da Faculdade Salgado de Oliveira.

Plano de Atividades do Comitê Independente de Monitoramento de Dados e Segurança:

- Criar, juntamente com o comitê gestor da pesquisa o regimento interno do Comitê, estabelecer o regime de reuniões periódicas, cabendo realizar reuniões extraordinárias caso necessárias e, o formato dos relatórios de análise interina e de vigilância de eventos adversos;
- Orientará e avisará os pesquisadores para o encerramento precoce do estudo se houver forte evidência de que os objetivos primários foram alcançados; se ficar comprovado que há evidências consistentes de que o objetivo primário não poderá ser atingido ou se existe balanço desproporcional na relação entre riscos e benefícios com mais chances de riscos que benefícios com base em parâmetros preestabelecidos nos resultados, seja por superioridade de um dos tratamentos ou por toxicidade/intolerância;
- O Comitê revisará e avaliará dados de eficácia clínica e de segurança, coletados durante a realização do estudo em intervalos pré-definidos. Também avaliará relatórios cumulativos sobre os eventos adversos graves;

- Avaliará se é dado aos pesquisados todas as possibilidades de esclarecimentos sobre riscos e benefícios da pesquisa e que há beneficência do estudo.

5.23 Análise Interina

A análise interina será realizada de forma contínua no estudo. A interrupção do estudo estará vinculada a uma maior ocorrência de óbitos ou agravamento dos sintomas clínicos que necessitem de um leito de UTI, possivelmente relacionada à terapia no grupo dos tratados. Essa diferença será testada estatisticamente de proporções com significância de 5% ($p < 0.05$). Essa análise interina também tem como objetivo verificar se existe balanço negativo na relação entre riscos e benefícios nos resultados, com base em parâmetros preestabelecidos, por toxicidade/intolerância. Para isso, os dados sobre eventos adversos, coletados durante a realização do estudo, serão também avaliados, em intervalos pré-definidos, os eventos adversos (especialmente os graves). A frequência desses eventos será comparada com a frequência esperada de eventos adversos na população geral, levando em conta também os relatórios cumulativos desses eventos.

5.24 Plano de Análises Interinas

A análise interina será realizada de forma contínua no estudo. A interrupção do estudo estará vinculada a uma maior ocorrência de óbitos ou agravamento dos sintomas clínicos que necessitem de um leito de UTI, possivelmente relacionada à terapia no grupo dos tratados. Essa diferença será testada estatisticamente de proporções com significância de 5% ($p < 0.05$). A análise interina também tem como objetivo verificar se existe balanço negativo na relação entre riscos e benefícios nos resultados, com base em parâmetros preestabelecidos, por toxicidade/intolerância. Para isso, os dados sobre eventos adversos, coletados durante a realização do estudo, serão também avaliados, em intervalos pré-definidos, os eventos adversos (especialmente os graves). A frequência desses eventos será comparada com a frequência esperada de eventos adversos na população geral, levando em conta também os relatórios cumulativos desses eventos.

5.25 Critérios para interrupção do tratamento experimental nos participantes

Os critérios de segurança adotados foram análise de tolerabilidade, da interrupção da medicação por evento adverso e alterações nos exames laboratoriais, relacionados às drogas, citados na metodologia do projeto. Para o Atazanavir, embora a maioria dos efeitos colaterais graves seja relacionada à terapia contínua da droga, alguns podem surgir em período mais curto. Dados sobre reações adversas clínicas e tolerabilidade foram colhidos diariamente do paciente. O acompanhamento clínico dos pacientes incluirá uma detalhada avaliação sobre a possibilidade de sinais clínicos que indiquem reações adversas relacionadas à interrupção do ensaio, tais como: - Pele ou olhos amarelados Estes efeitos podem ocorrer devido ao aumento do nível de bilirrubina no sangue (a bilirrubina é feita pelo fígado). Exames laboratoriais de função hepática serão realizados imediatamente para avaliar a toxicidade hepática. - Erupção cutânea grave: erupção cutânea associada a outros sintomas, como: falta de ar, mal estar generalizado, febre, dores musculares e articulares, conjuntivite, bolhas, feridas na boca e inchaço no rosto. - Hemofilia: Alguns pacientes com hemofilia apresentam aumento de problemas de sangramentos quando tratados com inibidores de protease como sulfato de atazanavir. Quanto às anormalidades laboratoriais clinicamente marcantes para cessar o tratamento com atazanavir estão: creatina quinase elevada, TGP ou ALT elevada, TGO ou AST elevada (grau 3 ou 4), bilirrubina elevada (grau 3 ou 4) e neutropenia (abaixo de 1000 células/mm³. Quanto à Doxiciclina: A interrupção do ensaio está ligada a reações como: Reação anafilática e neutropenia.

6. RESULTADOS, CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS E/OU TECNOLÓGICAS ESPERADOS DO PROJETO DE PESQUISA. POSSIBILIDADE DE APLICABILIDADE AO SUS E POTENCIAL IMPACTO E RELEVÂNCIA DO PROJETO.

Os dados gerados pela pesquisa serão de grande importância para o entendimento da pandemia do COVID-19, nos campos da epidemiologia, diagnóstico, sequenciamento genômico do SARS-CoV-2, aspectos clínicos e

tratamento, em pacientes sintomáticos tratados em enfermarias para COVID-19. Ademais, tais resultados permitirão conhecer a dinâmica epidêmica viral e seu perfil de dispersão. Além disso, poderá possibilitar a análise de laboratorial e clínica do vírus no hospedeiro em sua adequação na pandemia local. Não obstante, os resultados poderão apontar para uma possibilidade de tratamento com medicamentos mais eficazes e com menos eventos adversos.

7. PLANO DE TRABALHO E CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Quadro 2 – Cronograma de atividades da pesquisa.

Atividade	Meses											
	Jun 21	Jul 21	Ago 21	Set 21	Out 21	Nov 21	Dez 21	Jan 22	Fev 22	Mar 22	Abr 22	Mai 22
Pré-teste dos Formulários de coleta de dados	X											
Seleção e treinamento dos bolsistas	X											
Impressão dos Formulários de coleta de dados	X											
Aquisição dos medicamentos	X											
Aquisição dos kits de reagentes laboratoriais	X	X	X									
Aquisição do aparelho de sequenciamento genômico de última geração (NGS)	X	X										
Entrega e acompanhamento do protocolo no CEP	X											
Desenvolvimento e pré-teste do Programa para entrada de dados	X	X										
Recrutamento dos pacientes		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Acompanhamento dos voluntários				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Realização dos exames laboratoriais e sequenciamento do genoma viral		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Verificação da consistência da base de dados		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Digitação dos dados		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análise dos dados			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Redação dos relatórios de pesquisa e publicações						X	X	X	X	X	X	X
--	--	--	--	--	--	---	---	---	---	---	---	---

Como esta pandemia é recente, há muitas incertezas quanto à sua duração ou aparecimento de novos surtos, haja vista a inconsistência de achados científicos quanto à duração da imunidade dos indivíduos pós contágio e possível surgimento de variantes. Dessa forma, o ensaio clínico pode ser prorrogado por mais tempo, obedecendo a critérios médicos, científicos, do Ministério da Saúde e dos Comitês de Ética.

8. ORÇAMENTO

Quadro 3 – Descrição do orçamento dos materiais a serem utilizados no ensaio clínico.

Descrição	Valor Unitário	Valor Total
Custeio		
Medicamentos (Atazanavir / ritonavir, doxiciclina)	R\$ 15,98 x 636 participantes (braço 1 e braço 2)	R\$ 10,163,28
Ferritina (Abbott – Architect)	R\$ 3,00 x 953 participantes	R\$ 2.859,00
Citocinas inflamatórias (IL-6, IL-10, TNFalfa), (Metodologia multiplex)	R\$ 2.915,00 x 9kits	R\$ 26.235,00
D-Dímero	R\$ 20,00 x 953 participantes	R\$ 19.060,00
VALOR TOTAL DE CUSTEIO = R\$ 58.317,28		
Bolsas		
Iniciação Científica	R\$ 830,00 x 12 meses	R\$ 9.960,00
Mestrado	R\$ 1.500,00 x 12 meses	R\$ 18.000,00
VALOR TOTAL DAS BOLSAS R\$ 27.960,00		

TOTAL DO PROJETO R\$ 86.277,28

Obs: O orçamento será de inteira responsabilidade do pesquisador principal.

8.1 Cronograma Financeiro

Quadro 4 – Cronograma de aquisição de kits diagnósticos, medicamentos e bolsas de estudo para a realização do ensaio clínico.

Item	Meses											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Aquisição dos kits	X											
Bolsa IC	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bolsa mestrado	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bolsa Postdoc	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Aquisição medicamentos	X	X	X	X								

A coleta de dados só será iniciada após a aprovação do projeto de pesquisa pelo comitê de ética em pesquisa em seres humanos e o cronograma será devidamente cumprido.

9. PESQUISADORES ENVOLVIDOS

Quadro 5 – Pesquisadores envolvidos no ensaio clínico.

Pesquisadores	Instituição	Participação no Estudo
Evônio de Barros Campelo Júnior	HC-UFPE	Pesquisador responsável pela coordenação da pesquisa Email: http://lattes.cnpq.br/4195327723819432
Gerson Gomes dos Santos Júnior	UFAL	Análise dos dados, fluxograma do ensaio clínico, coleta de dados. Email: http://lattes.cnpq.br/3816250344913144
Kledoaldo Lima	HC-UFPE	Sequenciamento genômico, análises filogenéticas, filodinâmicas e evolutivas do SARS-CoV-2, acompanhamento das análises laboratoriais hematológicas e bioquímicas. Email: http://lattes.cnpq.br/476055383927572
Cristiane	UFPE	Análises virológicas e imunológicas.

Moutinho Lagos de Melo		Email: http://lattes.cnpq.br/5372943772583670
José Luiz de Lima Filho	LIKA-UFPE	Diretor científico do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami e coordenador do Programa de Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde (BAS), nos níveis de Mestrado e Doutorado. Email: http://lattes.cnpq.br/2834403735297272
Viviane Martha Santos de Moraes	UFRPE/UAST	Acompanhamento das análises laboratoriais hematológicas e bioquímicas. Email: http://lattes.cnpq.br/0894698931190719
Sérgio de Sá Leitão Paiva	HC-UFPE	Responsável pelas análises estatísticas. Email: http://lattes.cnpq.br/7706717198580424

9.1 Grau de Interesse e comprometimento de empresas com o escopo da proposta

Não há nenhum grau de interesse e/ou comprometimento da indústria farmacêutica ou qualquer outra empresa com o Projeto de Pesquisa em questão.

9.2 Plano de Trabalho detalhado para os bolsistas solicitados

Bolsista de Mestrado: durante 12 meses, 40h semanais, exercendo as seguintes atividades:

- Recrutamento e seleção dos participantes;
- Entrevista e acompanhamento dos pacientes;
- Dispensação dos medicamentos utilizados no estudo;
- Preenchimento do banco de dados da pesquisa;
- Organização das amostras biológicas para sequenciamento viral e análises laboratoriais;
- Realização de imunoensaios para as citocinas inflamatórias e D-dímero;
- Ajuda na elaboração dos artigos científicos;
- Ajuda na elaboração dos relatórios da pesquisa.

Bolsista IC: durante 12 meses, 20h semanais, exercendo as seguintes atividades:

- Digitação e conferência dos dados obtidos;
- Ajuda na elaboração dos relatórios da pesquisa;
- Organização das amostras biológicas para sequenciamento viral e análises laboratoriais;
- Obtenção dos resultados dos exames laboratoriais bioquímicos e hematológicos dos pacientes e organização destes dados;
- Entrevista e acompanhamento dos pacientes;
- Dispensação dos medicamentos utilizados no estudo.

Bolsista de Pós-doutorado: durante 12 meses, 40h semanais, exercendo as seguintes atividades:

- Realização do sequenciamento viral e análises evolutivas do SARS-CoV-2;
- Realização de imunoensaios para as citocinas inflamatórias e D-dímero;
- Averiguação dos dados da pesquisa;
- Realização das análises estatísticas;
- Ajuda na elaboração dos artigos científicos;
- Ajuda na elaboração dos relatórios da pesquisa.

10. INDICAÇÃO DE COLABORAÇÕES OU PARCERIAS JÁ ESTABELECIDAS COM OUTROS CENTROS DE PESQUISA

O projeto contará com a participação de diferentes instituições que permitirão o aprofundamento do estudo, os quais são: Pós-Graduação em Biologia Aplicada à Saúde do Laboratório de Immunopatia Keizo Asami (LIKA), que fará análise biomolecular das amostras e o Laboratório de Análises Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), que fará as análises hematológicas e bioquímicas. A população do estudo será captada no Hospital das Clínicas da UFPE (sede da pesquisa, que possui programa de residência médica em doenças infecciosas e é referência para doença em Pernambuco).

11. DISPONIBILIDADE EFETIVA DE INFRAESTRUTURA E DE APOIO TÉCNICO PARA O DESENVOLVIMENTO DO PROJETO

As instituições envolvidas particularmente, o Hospital das Clínicas da UFPE, é uma instituição pública com longa tradição no estudo das Doenças Infecciosas. O número de pacientes atendidos no serviço representa parte significativa dos pacientes com HIV/aids de Pernambuco, além de possuir serviços estruturados com equipe multidisciplinar exclusiva com enfermeiros, assistentes sociais e psicólogos. Nesse serviço estão presentes especialistas de várias áreas da medicina, inclusive a cardiologia e cirurgia vascular, áreas que são complementares ao presente estudo.

O LIKA é uma instituição de pesquisa vinculada à UFPE, em área básica e saúde pública dirigido majoritariamente ao estudo das doenças infecciosas e localizada no Recife, *campus* da UFPE. Neste local estão disponíveis ampla e extensiva infraestrutura para análises laboratoriais de biomarcadores com pesquisadores e estrutura laboratorial que permitirá responder às nossas necessidades para a concretização do estudo.

REFERÊNCIAS

AMO J., et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy. *Annals of Internal Medicine*. doi.org/10.7326/M20-3689, 2020.

BO RAM BECK et al. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 18: 784-790, 2020.

BEIGEL J.H., et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Eng J Med*. p. 1-12, 2020.

CAO B., et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Eng J Med*. 382(19):1787-1799, 2020.

CAO Y.C, DENG Q.X, DAI S.X. Redemsvir for severe acute respiratory sundrome coronavirus 2 causing COVID-19: An evaluation of the evidence. Travel Med Infect Dis. 2: 101647, 2020.

CHOW S, SHAO J, WANG H. Sample Size Calculations in Clinical Research. 2nd Ed. Chapman & Hall/CRC Biostatistics Series, p. 177, 2008.

CHU C.M., et al. ChanRole of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax, 59 (3): 252-256, 2004.

CLAUDIO C., et al. Doxycycline, a widely used antibiotic in dermatology with a possible anti-inflammatory action against IL-6 in COVID-19 outbreak. Dermatologic Therapy. e13437, DOI: 10.1111/dth.13437, 2020

CUI J, LI F, SHI Z.L. Originan devolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 17(3): 181-192, 2019.

Di Caprio R., et al. Antiinflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study. Mediators Inflamm. 329418, 2015.

DEL RIO, C. & GUARNER, J. The 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic: WhathaveWeLearned in thePast 6 Months. Transsactionsof the American clinical and Climatological Association. 121, 2010.

FAAS MM, de Vos P. Mitochondrial function in immune cells in health and disease [published online ahead of print, 2020 May 27]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 165845, 2020.

FAHMI M, KUBOTA Y, ITO MASAHIRO. Nonstructuralproteins NS7 and NS8 are likely to be phylogenetically associated with evolution of 2019-nCOV. Infect Gen Evol. 81: 104272, 2020.

FINTELMAN-RODRIGUES C.N., et al. Atazanavir inhibits SARS-CoV-2 replication and rpo-inflammatory cytokine production. Bio Rxiv.doi: 10.1101/2020.04.04.020925, 2020.

GAUTRET P., et al. Hydroxycholoquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 20: 105949, 2020.

HUANG C, WANG Y, LI X., et al. Clinical feature sofpatients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 24(20):30183-30185, 2020.

Khan M, et al. Mitochondrial dynamics and viral infections: A close nexus. *Biochim Biophys Acta*. 1853:2822–2833, 2015.

LAZZARINI M., et al. Doxycycline Restrains Glia and Confers Neuroprotection in a 6-OHDA Parkinson Model. *Glia*. 61 (7): 1.084-1.100, 2013.

LI Q, GUAN X, WU P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 29(10), 2020.

MACK, H.G. Hydroxychloroquine use during the COVID-19 pandemic 2020. *Aust J Gen Pract*. 49. doi: 10.31128/AJGP-COVID-08, 2020.

MALEK A. E., GRANWEHR B. P. KONTOYIANNIS D. P., et al. Doxycycline as a potential partner of COVID-19 therapies. journal homepage: www.elsevier.com/locate/idcr. IDCases. v:21 , e00864, 2020.

MURALIDHARAN N., et al Computational studies of drug repurposing and synergism of lopinavir, oseltamivir and ritonavir binding with SARS-CoV-2 protease against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, DOI: 10.1080/07391102.2020.1752802, 2020.

PEREIRA-MAIA, ELENE CRISTINA, et al. Tetraciclina e glicilciclina: uma visão geral. *Quím. Nova*, São Paulo , v. 33, n. 3, p. 700-706, 2010.

PEREIRA A.G., et al. Imunomodulação do hospedeiro com dose subantimicrobiana de doxiciclina no tratamento coadjuvante de periodontite crônica: revisão da literatura. *Periodontia*. 26(4): 55-63, 2016.

ROMAN WÖLFEL, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 581:465–469, (2020).

REMPE S., et al. Tetracyclines and pulmonary inflammation. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 7: 232-236, 2007.

ROTHAN H.A & BYRAREDDY, S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 109: 102433, 2020.

SKIPPER C.P., et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19. *Annals of Internal Medicine*. doi.org/10.7326/M20-4207, 2020.

SU S, WONG G, SHI W, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.*24(6):490-502, 2016. doi: 410.1016/j.tim.2016.1003.1003.

TAUBENBERGER, J.K. & MORENS, D.M. 1918 Influenza: the Mother of All Pandemics. *Emerging Infectious Disease.* 12(1), 2006.

WANG W, TANG J, WEI F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus(2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 29(10):25689, 2020.

VADUGANATHAN, M., et al. Renin-Angiotensin-aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Eng J Med.* Doi: 10.1056/NEJMs2005760, 1-7, 2020.

APÊNDICE A - FORMULÁRIO DE INCLUSÃO DE PACIENTES

ENSAIO CLÍNICO – Atazanavir + Ritonavir + Doxíciclina / Atazanavir + Ritonavir

Nome

Código _____ **Data** _____ **entrada** _____ **Registro**

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- 1) Idade ≥ 18 anos? Sim ☐ Não ☐
- 2) Pacientes com diagnóstico laboratorial ou clínico para COVID-19.
Sim ☐ Não ☐

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 1) Gravidez ou amamentação? Sim ☐ Não ☐
- 2) Pacientes em uso de outros IPs? Sim ☐ Não ☐
- 3) Lactantes? Sim ☐ Não ☐

APÊNDICE B – FORMULÁRIO NO PRIMEIRO ATENDIMENTO

ENSAIO CLÍNICO – Atazanavir + Ritonavir + Doxíciclina / Atazanavir + Ritonavir

Dados Individuais																			
1.Data da entrevista <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;">/</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;">/</td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>			/			/				2. Registro do paciente <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> <td style="width: 20px; height: 20px;"></td> </tr> </table>									
		/			/														

3. Identificação do paciente na pesquisa 	4. Data de nascimento / /
5. Nome do paciente na pesquisa 	6. Sexo <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/> 1. Masculino 2. Feminino
Dados Sócio-Demográficos	
7. Qual a sua Raça/etnia? 01. Branca 02. Preta 03. Amarela 04. Parda 05. Indígena <input style="width: 40px; height: 20px;" type="checkbox"/>	8. Em que você trabalha ou trabalhou nos últimos 6 meses?

9. Qual é a espécie do curso mais elevado concluído por você?

--	--

01. Alfabetização de adultos

02. Antigo primário

03. Antigo ginásio

04. Antigo Clássico, Científico, ETC.

05. Ensino Fundamental ou 1º Grau

06. Ensino médio ou 2º Grau

07. Pré-vestibular

08. Superior – Graduação

09. Mestrado ou Doutorado

10. Não concluiu nenhum curso

10. Qual o seu rendimento em Reais no mês passado?

--

1- Tem

0- Não tem

8- Não sabe informar

9- Beneficiário do INSS

			.				,	
--	--	--	---	--	--	--	---	--

Formas de	Transmissão
11. Tabagismo? ☐ 1. Sim 2. Não →Seguir para questão 13 8. Não informou →Seguir para questão	12. Quantos cigarros/dia?
13. Etilismo? 1. Sim, usa regularmente ☐ 2. Sim, usa às vezes 3. Não usa 8. Não informou 9. Não se aplica	14. Diabetes? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Não informou 9. Não se aplica
15. HAS? 1. Sim 2. Não 8. Não informou 9. Não se aplica	16. Doenças pulmonares? ☐ 1. Sim 2. Não

16. Doenças pulmonares? 1. Asma 2. DPOC ☐ 8. Não informou 9. Não se aplica 10. Outras	18. Imunodeficiência? 1. HIV/aids 2. LES ☐ 8. Neoplasias 9. Não se aplica
19. Uso de imunossupressores? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Não informou 9. Não se aplica	20. Cardiopatias ou distúrbios cardíacos? 1. Sim ☐ 2. Não 8. Não informou 9. Não se aplica

APÊNDICE C - FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS

ENSAIO CLÍNICO – Atazanavir + Ritonavir + Doxíciclina versus / Atazanavir + Ritonavir

EVENTO	DIA 01 DATA / /	DIA 02 DATA / /	DIA 03 DATA / /	DIA 04 DATA / /	DIA 05 DATA / /
Sistema gastrointestinal					
Sistema visual					
Sistema cardíaco					
Sistema respiratório					
Pele					
Sistema nervoso					
Sistema ósteomuscular					
Sistema genitourinário					

EVENTO	DIA 06 DATA / /	DIA 07 DATA / /	DIA 08 DATA / /	DIA 09 DATA / /	DIA 10 DATA / /
Sistema gastrointestinal					
Sistema visual					
Sistema cardíaco					
Sistema respiratório					
Pele					
Sistema nervoso					
Sistema ósteomuscular					
Sistema genitourinário					

EVENTOS:

Leve (L): Leve

Leve (M): Moderado

Leve (G): Grave

APÊNDICE D - FORMULÁRIO EXAMES CLÍNICOS E LABORATORIAIS

ENSAIO CLÍNICO – Atazanavir + Ritonavir + Doxíciclina versus / Atazanavir + Ritonavir

EVENTO	DIA 01 DATA / /	DIA 10 DATA / /
HB/HT		
Leuco		
PLT		
U		
CR		
TGO		
TGP		
GLICEMIA		
PT		
ALB		
Na		
K		
Mg		
P		
BT		
BI		
GGT		
PCR		
LDH		
D-DÍMERO		
IL-6		
IL-10		
TNF-alfa		
FERRITINA		
TR-PCR		
SAT O ₂		
FC		
FR		

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE
FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa “Ensaio clínico randomizado duplo cego comparando atazanavir + ritonavir + doxiciclina versus atazanavir + ritonavir em pacientes com diagnóstico laboratorial ou clínico para COVID-19, no estado de Pernambuco e Alagoas – Brasil”, que está sob a responsabilidade do (a) pesquisador Evônio de Barros Campelo Júnior CEP: 54440615 – Telefone celular: (81) 999-254455 e trabalho: (81)2126-3902, email: evoniocampelo55@gmail.com

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubrique as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

Você está sendo convidado (a) para participar desta pesquisa porque é paciente que está com diagnóstico laboratorial ou clínico para COVID-19. Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido, que contém informações sobre a pesquisa. Após ler este termo e discutir suas dúvidas com a equipe responsável pelo estudo, você decidirá se quer ou não participar. Se quiser, você duas testemunhas e um dos pesquisadores assinarão e datarão duas vias deste documento. Uma delas ficará com você e outra ficará arquivada com os pesquisadores.

É importante que você saiba que sua participação é totalmente voluntária. Você pode decidir participar ou não, a qualquer momento sem prejuízo algum para o seu acompanhamento médico ou para o seu tratamento.

Por que esta pesquisa está sendo feita e quais são os objetivos?

A pesquisa está sendo realizada para saber se o uso diário de alguns medicamentos pode melhorar o seu estado de saúde no caso de infecção pelo corona vírus. Se a infecção puder ser reduzida, os riscos com futuros problemas pulmonares também podem ser reduzidos e ajudar aos portadores do COVID-19 na evolução da doença.

O que eu deverei fazer se decidir participar da pesquisa?

Durante 10 dias você terá que tomar 2 dois ou Três medicamentos por dia, estando internado no hospital ou em casa. Durante esse tempo responderá um questionário sobre o uso e os efeitos destes medicamentos. O preenchimento deste questionário poderá exigir até meia hora do seu tempo.

Você terá que fazer exames de sangue, antes de iniciar os medicamentos e durante o acompanhamento ambulatorial. Um grupo usará atazanavir (300mg) 01 comprimido por dia + ritonavir (100mg), 01 comprimido por dia + doxiciclina (100mg), 01 comprimido por dia, além do tratamento padrão da instituição. O outro grupo vai tomar atazanavir (300mg) 01 comprimido por dia + ritonavir (100mg), 01 comprimido por dia, além do tratamento padrão da instituição. E,

um terceiro grupo, receberá, apenas, o tratamento padrão da instituição. Esse estudo é para que os pesquisadores possam comprovar qual a melhor combinação de medicamentos faz o efeito esperado. O paciente receberá uma quantidade de comprimidos durante o internamento hospitalar ou e para continuar o tratamento em casa durante 10 dias e não pode saber qual a combinação de medicamentos está tomando.

Quantas pessoas participarão da pesquisa?

Serão 953 pessoas com diagnóstico para COVID-19 em atendimento ambulatorial. A participação é voluntária.

Quanto tempo durará a pesquisa?

Aproximadamente 12 meses, mas a sua participação será de apenas durante o atendimento ambulatorial.

Eu corro algum risco por participar deste estudo?

A coleta de sangue para os exames laboratoriais pode causar risco de sangramento e hematomas. Para evitar tais riscos pessoas treinadas e experientes farão o procedimento. Os medicamentos do estudo atazanavir e ritonavir já são receitados pelos médicos para pessoas vivendo com HIV/aids. Já a doxiciclina é um antibiótico comumente usado para tratar infecções e também como antiinflamatório em algumas pesquisas. Raramente esses medicamentos causam efeitos colaterais, mas eles podem acontecer, e os que mais ocorrem são náuseas, vômitos, diarreia e pode deixar os olhos amarelos, mas que voltam ao normal após a suspensão do medicamento. Caso ocorra algum destes efeitos você deve falar ao médico, ou entrar em contato a qualquer momento do dia ou da noite com os pesquisadores ou os médicos que estarão lhe acompanhando. O acompanhamento diário também servirá para prevenir ou evitar os efeitos colaterais. Mulheres grávidas, que desejam engravidar ou estejam amamentando não devem participar do estudo.

Eu terei algum benefício por participar deste estudo?

Os resultados poderão ser de utilidade para melhorar o tratamento das pessoas com COVID-19.

Sua participação neste estudo não interferirá no tratamento que você está recebendo nem no acompanhamento habitual que realiza no hospital.

Além disso, você terá benefícios diretos com a sua participação, como acompanhamento mais próximo dos profissionais que fazem parte do serviço e da equipe de pesquisadores, maior número de consultas, melhor detecção de problemas e dificuldades relativas à sua doença, acesso a exames médicos altamente especializados e de alto custo não disponíveis na rede pública e/ou privada.

Entretanto, salientamos que a COVID-19 é uma doença que não possui tratamento para a eliminação viral eficaz comprovado cientificamente. Além disso, no curso da doença podem ocorrer agravamentos decorrentes da própria patogenia da doença, o que pode acarretar a necessidade de leitos especializados, inclusive de UTI. Salientamos que estes leitos são fornecidos apenas pela Central de Regulação de Leitos. Portanto, a cessão dos mesmos independe da equipe, mas da central de regulação, conforme exposto.

Eu receberei algum dinheiro pela participação neste estudo?

A participação é voluntária, as pessoas não serão remuneradas em dinheiro.

Terei despesas por participar desta pesquisa?

Você não terá nenhuma despesa por participar deste estudo. Os medicamentos exames e consultas, assim como qualquer atendimento não serão pagos pelo voluntário.

Minhas informações pessoais serão divulgadas?

Os dados do estudo são confidenciais e apenas terão acesso a eles os pesquisadores envolvidos no estudo, o pessoal autorizado que analisará os dados, o comitê de ética que aprova a realização da pesquisa (comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco- CEP-HC-UFPE).

Nenhum resultado desta pesquisa divulgará dados pessoais que possam identificá-lo (a). Os resultados desta pesquisa serão analisados e possivelmente publicados em revistas médicas, mas em momento algum seu nome será exposto ou divulgado. Toda a informação será registrada de forma anônima.

Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e será guardado por cinco anos. Depois dos cinco anos os formulários serão destruídos (queimados).

As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores e arquivos da sala do grupo de pesquisa (epidemiologia, manifestações clínicas da infecção pelo COVID-19, complicações da terapia antiviral, localizada no oitavo andar do hospital das clínicas /Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) – Av. Prof. Moraes Rego 1235, Cidade Universitária - Recife (Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias-DIP), sob a responsabilidade da Prof. Dr. Evônio de Barros Campelo Júnior.

Quais as minhas alternativas caso não queira participar ou desista de participar deste estudo?

Se você não quiser participar deste estudo seu acompanhamento de saúde habitual continuará a ser feito no Hospital das Clínicas da UFPE e Você não deixará de receber nenhum cuidado disponível por não participar da pesquisa.

Quais são os meus direitos como voluntário (a) em uma pesquisa?

A participação nesta pesquisa tem caráter voluntário e ainda que você decida participar, conserva a possibilidade de se retirar a qualquer momento e por qualquer motivo, sem prejuízo algum para você. Esta decisão não afetará a sua relação com o seu médico/s nem o seu acesso a futuros tratamentos.

Caso você tenha alguma necessidade de ser atendido por complicações com o uso dos medicamentos, os médicos e os Hospitais envolvidos na pesquisa estarão a quaisquer momentos disponíveis para prestar seu atendimento.

Se decidir participar, será solicitado que você dê o seu consentimento por escrito assinando este documento.

Em que situações deveria procurar imediatamente os pesquisadores?

- 1) Cirurgias de grande porte;
- 2) Caso engravide;
- 3) Caso tenha um problema do tipo enfarto do coração ou acidente vascular cerebral (AVC - derrame);
- 4) Dor ou fraqueza no músculo acompanhado de febre e urina escurecida;
- 5) Reação alérgica ou problema na pele;

Quem deveria procurar em caso de dúvidas?

Se tiver alguma dúvida sobre sua participação nessa pesquisa ou sobre as informações contidas nesse termo de consentimento livre e esclarecido, favor entrar em contato com:

Evônio de Barros Campelo Júnior (81) 99925-4455

Gerson Gomes dos Santos Júnior (82) 99560-6785

*Informar que pode ligar a cobrar e entrar em contato pelo whatsapp, a qualquer hora do dia ou da noite e que estaremos disponíveis finais de semana, feriados e durante 24 horas.

SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE, 8º. ANDAR

FONES: (81) 2126-3902

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa ficarão armazenados em pastas de arquivo no computador pessoal, sob a responsabilidade do (pesquisador, no endereço acima informado, pelo período de mínimo 5 anos.

O Sr./Sra. poderá solicitar, se assim quiser, o relatório final da pesquisa que fez parte. Também, cópias de todos os resultados dos exames complementares realizados nesta pesquisa poderão ser solicitadas ao pesquisador.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do HC/UFPE no endereço: **(Avenida Prof. Moraes Rego s/n – 3º Andar- Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil CEP: 50670-420, Tel.: (81) 2126.3743 – e-mail: cephcupe@gmail.com).**

(assinatura do pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____, abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo “Ensaio clínico randomizado duplo cego comparando atazanavir + ritonavir + doxiciclina versus atazanavir + ritonavir em pacientes com diagnóstico laboratorial ou clínico para COVID-19, no estado de Pernambuco e Alagoas – Brasil”. como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pelo(a) pesquisador (a) sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade (ou interrupção de meu acompanhamento/ assistência/tratamento).

Local e data _____

Assinatura do participante: _____

**Impressão
digital**

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa

e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

