

PEDRO EXMAN

Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

São Paulo

2023

PEDRO EXMAN

Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Exman, Pedro

Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19 / Pedro Exman. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Oncologia.

Orientadora: Maria Del Pilar Estevez Diz.

Descritores: 1.COVID-19 2.Tratamento farmacológico da COVID-19 3.Neoplasia 4.Losartan 5.Ivermectina 6.Quimioterapia 7.Aderência à medicação

USP/FM/DBD-324/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Exman P. Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19 [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

AGRADECIMENTOS

A Profa. Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz, pelo apoio incondicional para a realização deste projeto em meio a Pandemia de COVID-19, bem como pelas oportunidades profissionais e de crescimento pessoal durante todo meu tempo como aluno, residente e médico na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, além da sua generosidade e sabedoria como professora e fonte de inspiração.

Aos amigos e colegas do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, liderados pelo Prof. Dr. Paulo Hoff, pela oportunidade enriquecedora do trabalho e aprendizado diários.

À minha família, pelo constante e importante suporte e ensinamentos de valores humanos.

À minha esposa, pelo apoio incondicional e amor crescente.

Aos meus três filhos, fonte de luz e energia diárias.

RESUMO

Exman P. Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19 [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: pacientes com diagnóstico de neoplasia ativa apresentam maior risco de complicações graves após infecção pela COVID-19, incluindo insuficiência respiratória aguda, necessidade de ventilação mecânica e morte. Dados sobre abordagens terapêuticas específicas nesta população ainda são escassos. Durante a infecção causada pelo SARS-CoV-2, ocorre um desequilíbrio entre angiotensina 1 e angiotensina 2, que é diretamente responsável pela piora da lesão pulmonar aguda e, portanto, o uso de drogas que atuam no bloqueio do sistema renina-angiotensina pode atenuar o este desequilíbrio e consequentemente mitigar a instalação de lesão pulmonar aguda inflamatória. Da mesma forma, a ivermectina é uma droga amplamente disponível que já demonstrou atividade antiviral em estudos pré-clínicos. Este estudo avaliou o uso da losartana associado a ivermectina com o objetivo de diminuir a incidência de resultados graves devido à infecção por coronavírus entre esses pacientes oncológicos. **MÉTODOS:** este foi um estudo de fase II randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Pacientes oncológicos com diagnóstico de infecção leve a moderada por COVID-19 foram randomizados para receber 50 mg de losartana por 15 dias mais uma dose única de 12 mg de ivermectina ou placebo. O desfecho primário foi a incidência de complicações graves, definidas como necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), necessidade de ventilação mecânica (VM) ou óbito. Os desfechos secundários foram segurança e aderência ao tratamento. As análises de eficácia foram calculadas para a população com intenção de tratar (ITT). Valores de P abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. **RESULTADOS:** setenta e sete pacientes foram considerados aptos para o estudo e 69 pacientes foram randomizados. Após a randomização, 35 pacientes foram designados para o braço losartana + ivermectina e 34 pacientes foram designados para o braço placebo. Após a publicação de estudos randomizados de fase 2/3 que demonstraram a ineficácia da ivermectina e losartana separadamente como tratamento para COVID-19, uma análise de futilidade não planejada foi realizada e o estudo foi encerrado definitivamente. A idade mediana dos pacientes randomizados foi de 50 anos. Cinquenta e nove por cento (n = 41/69) dos pacientes tinham doença metastática e estavam recebendo tratamento sistêmico ativo, enquanto apenas 16% (n = 11/69) estavam recebendo tratamento sistêmico com objetivo curativo. Setenta e sete por cento (27/35) dos pacientes no braço experimental não foram vacinados e 5,7% (2/35) receberam o esquema completo de três doses. Da mesma forma, 73,5% (25/34) dos pacientes que foram alocados para o braço placebo não foram vacinados e um paciente (2,9%) foi totalmente vacinado. Nenhuma diferença no estado de vacinação foi observada entre os braços (p = 0,36). Tratamento adicional para COVID-19 foi oferecido a 37,7% (26/69) dos pacientes do estudo, e nenhuma diferença foi observada entre os braços experimental e placebo (p = 0,54). O uso de losartana e ivermectina não melhorou os resultados da COVID-19 em comparação com o placebo. Um total de 15 eventos graves ocorreu na população do estudo. Sete (20%) pacientes no braço losartana + ivermectina apresentaram complicações graves de COVID-19 *versus* 8

(23,5%) pacientes no braço placebo ($p = 0,77$). Não foi observada diferença na necessidade de internação em UTI (17,1% no braço experimental *versus* 17,6% no braço placebo; $p = 1,00$) ou na necessidade de ventilação mecânica por insuficiência respiratória (17,1% no braço experimental *versus* 11,8% no braço placebo; $p = 0,49$). Quatro pacientes morreram de complicações de COVID-19 no braço losartana + ivermectina, enquanto três pacientes morreram no braço placebo, e essa diferença não foi estatisticamente significativa (11,4% *versus* 8,8%; $p = 0,69$). Aderência ao tratamento foi similar entre os grupos e apenas um efeito adverso grave – hipotensão sintomática – foi observado nos pacientes do estudo. **CONCLUSÃO:** o uso da combinação de losartana 50 mg por 15 dias e ivermectina 12 mg dose única em pacientes com neoplasia e em tratamento oncológico ativo não melhorou os resultados de complicações graves secundárias a infecção por SARS-CoV-2.

Palavras-chave: COVID-19. Tratamento farmacológico da COVID-19. Neoplasia. Losartan. Ivermectina. Quimioterapia. Aderência à medicação.

ABSTRACT

Exman P. Efficacy and safety of losartan plus ivermectin for the prevention of serious COVID-19 events among patients with cancer. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo”; 2023.

INTRODUCTION: cancer patients are at higher risk of severe COVID-19 complications, including respiratory failure, mechanical ventilation, and death. Data on therapeutic approaches in this population are still scarce. The blockade of the renin-angiotensin system mitigates the imbalance between angiotensin 1 and angiotensin 2 caused by SARS-CoV-2 infection, and drugs that inhibit this pathway may have a role against COVID-19. Similarly, ivermectin is a widely available drug with antiviral activity in preclinical studies. This trial evaluated losartan plus ivermectin aimed at decreasing the incidence of severe outcomes due to coronavirus infection among these high-risk patients. **METHODS:** this was a randomized, double-blind, and placebo-controlled phase II study. Oncological patients with a recent diagnosis of mild to moderate COVID-19 infection were randomized to receive 50 mg of losartan for 15 days plus a single dose of 12 mg of ivermectin or placebo. The primary endpoint was the incidence of severe complications, defined as a need for admission to the intensive care unit (ICU), need for mechanical ventilation (MV), or death. Secondary endpoints were safety and adherence. **RESULTS:** sixty-nine patients were randomized. Losartan plus ivermectin did not improve outcomes compared to placebo. Seven patients in the experimental arm (20%) presented severe outcomes versus eight patients (23.5%) in the placebo arm ($p=0.77$). The intensive care unit rate, mechanical ventilation need, and deaths were similar between arms. No difference in severe adverse events was observed. **CONCLUSIONS:** the combination of losartan and ivermectin did not improve severe COVID-19 outcomes among cancer patients.

Keywords: COVID-19. COVID-19 drug treatment. Neoplasm. Losartan. Ivermectin. Chemotherapy. Medication adherence.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - A ivermectina desestabiliza o complexo de proteínas Importina α/β e consequentemente inibe o transporte para o núcleo celular de proteínas virais vitais para a replicação do SARS-CoV-2.....	17
Figura 2 - Losartana diminui a atividade da angiotensina 2 que está aumentada após infecção por SARS-CoV-2, sendo responsável por aumento de processo inflamatório levando a lesão pulmonar aguda.....	18
Figura 3 - Desenho do estudo fase 2 duplo-cego randomizado.....	24
Figura 4 - Diagrama Consort do estudo	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos.....	36
Tabela 2 - Eventos adversos reportados.....	39
Tabela 3 - Aderência ao tratamento	39

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Resultados de eficácia e desfechos por COVID-19 entre os braços.....	38
Gráfico 2 - Análise exploratória de desfechos graves por COVID-19 em pacientes com tumores sólidos e tumores hematológicos	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	- Enzima de conversão da angiotensina
ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARA-2	- Antagonista do receptor de angiotensina 2
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CIMS	- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança
CrCl	- Clearance de creatinina
CRF	- <i>Case report form</i>
D1	- Primeiro dia
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
GGIE	- Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	- Vírus da imunodeficiência humana
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
iECA	- Inibidor da enzima de conversão da angiotensina
IRpA	- Insuficiência respiratória aguda
ITT	- Intenção de tratar
LSN	- Limite superior da normalidade
mRNA	- Ácido ribonucleico mensageiro
OR	- Odds-ratio
PCR	- Proteína C-reativa
SARS-CoV-2	- Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave
SRAA	- Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRAG	- Síndrome respiratória aguda grave
TC	- Tomografia computadorizada
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VM	- Ventilação mecânica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	13
1.1	COVID-19	14
1.2	COVID-19 E CÂNCER.....	15
1.3	VACINAÇÃO EM ONCOLÓGICOS.....	16
1.4	TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA COVID-19.....	16
1.4.1	Racional para o uso da ivermectina para COVID-19	17
1.4.2	Racional para o uso da losartana para COVID-19.....	18
1.5	JUSTIFICATIVA	19
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO.....	21
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	21
3	MÉTODOS.....	22
3.1	CASUÍSTICAS.....	23
3.2	DESENHO DO ESTUDO	24
3.3	ESQUEMA DE TRATAMENTO	25
3.4	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES	25
3.5	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	27
3.5.1	Recrutamento e registro	27
3.5.2	Calendário do estudo	27
3.5.3	Coleta dados.....	28
3.5.4	Procedimento de notificação.....	28
3.5.5	Auditorias e inspeções	28
3.6	OBTENÇÃO DE DADOS	30
3.6.1	Dados clínicos.....	30
3.6.2	Dados laboratoriais	30
3.6.3	Dados radiológicos	30
3.7	CÁLCULO AMOSTRAL	31
3.8	ANÁLISE INTERINA DE SEGURANÇA.....	31
3.9	ANÁLISE ESTATÍSTICAS.....	32
4	RESULTADOS	33
4.1	CASUÍSTICA.....	34
4.2	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	35
4.3	ANÁLISE INTERINA DE SEGURANÇA E INTERRUPÇÃO DEFINITIVA DO ESTUDO.....	37
4.4	DESFECHO PRIMARIO	37
4.5	DESFECHOS SECUNDARIOS	38
4.5.1	Efeitos adversos	38
4.5.2	Aderência.....	39
4.5.3	Avaliação de desfechos entre pacientes com neoplasias sólidas e pacientes com neoplasias hematológicas	40
5	DISCUSSÃO	41
6	CONCLUSÕES.....	47
	REFERÊNCIAS.....	50
	ANEXOS.....	59
	APÊNDICE	88

1 INTRODUÇÃO

1.1 COVID-19

Em fevereiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde reconheceu a doença COVID-19, que significa doença respiratória causada pela infecção do novo coronavírus, designado como coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2); e em março de 2020, começou a caracterizá-la como uma pandemia, a fim de enfatizar a gravidade da situação e o risco para saúde pública em todo os países do mundo¹. Até o momento, o SARS-CoV-2 foi responsável por mais de 694.057.421 casos positivos e 6.909.661 mortes em todo o mundo².

O sequenciamento do genoma completo e a análise filogenética indicaram que o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA da família dos betacoronavírus no mesmo subgênero que o vírus da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). A estrutura da região do gene de ligação ao receptor é muito semelhante à do coronavírus da SRAG, e foi demonstrado que o SARS-CoV-2 se liga ao mesmo receptor da enzima de conversão da angiotensina 2 (ACE2) para entrar nas células^{1,3,4}.

O espectro da infecção sintomática varia de leve a crítico; sendo que a maioria das infecções não é grave^{5,6}. Dados da população chinesa, que incluíram cerca de 44.500 infecções confirmadas, demonstraram quadro leve em 81% dos pacientes, doença grave (com dispneia, hipóxia ou envolvimento de mais de 50% dos pulmões) em 14%, e doença crítica com insuficiência respiratória, choque ou disfunção de múltiplos órgãos em 5% dos pacientes. A taxa de letalidade geral foi de 2,3% dos casos, não sendo relatadas morte em casos não críticos. Um estudo demonstrou que a taxa de mortalidade de casos ajustada na China continental era de 1,4%. A maioria dos casos fatais ocorreu em pacientes com idade avançada ou comorbidades médicas subjacentes^{6,7}. Diferentemente, na Itália a infecção por SARS-CoV-2 apresentou uma agressividade particularmente maior, sendo que 12% de todos os casos detectados de COVID-19 e 16% de todos os pacientes hospitalizados foram admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI); e a taxa estimada de fatalidade de casos foi de 7,2%⁸⁻¹⁰.

As doenças graves que evoluem para insuficiência respiratória aguda (IRpA) e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) podem ocorrer em indivíduos saudáveis de qualquer idade, mas ocorrem predominantemente em adultos com idade avançada ou comorbidades médicas subjacentes. Em várias coortes de pacientes hospitalizados com COVID-19 confirmado, a idade mediana variou de 49 a 56 anos e foi confirmado que idade avançada está diretamente associada ao aumento da mortalidade. Em um relatório do Centro Chinês de Controle e Prevenção de Doenças, as taxas de mortalidade de casos foram de 8% e 15% entre as idades de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais, respectivamente, em contraste com a taxa de mortalidade de 2,3% entre toda a coorte. Resultados semelhantes foram relatados na Itália, com taxas de mortalidade de 12 e

20% entre as pessoas de 70 a 79 anos e 80 anos ou mais, respectivamente. Além disso, pacientes com comorbidades crônicas como doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão, doença pulmonar crônica e câncer apresentam risco aumentado para desfecho desfavorável à COVID-19^{11,12}.

1.2 COVID-19 E CÂNCER

Pacientes com o diagnóstico de neoplasia e submetidos a tratamento oncológico ativo apresentam maior risco de desenvolvimento de complicações respiratórias após o diagnóstico de COVID-19. A maioria dos estudos realizados antes da vacinação em massa demonstrou que pacientes com malignidades hematológicas, câncer de pulmão, tratamento citotóxico ativo e *performance status* comprometido têm maior risco de desenvolver complicações graves de COVID-19¹³⁻¹⁷. Os dados iniciais que demonstraram maior susceptibilidade de pacientes oncológicos a desenvolverem complicações graves pela COVID-19 foi um estudo observacional de caso controle chinês que avaliou 2000 pacientes e evidenciou que os pacientes oncológicos apresentaram mais desfechos desfavoráveis (necessidade de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica ou óbito) quando comparados com pacientes não oncológicos (39% *versus* 8%, $p = 0,0003$)¹⁸. Diversos estudos posteriormente demonstraram resultados conflitantes sobre o efeito da neoplasia e/ou do tratamento oncológico ativo no desfecho clínico da infecção por COVID. Grivas *et al.*¹⁹ demonstraram que dentre os pacientes oncológicos, aqueles que estavam com doença ativa em progressão e aqueles que estavam recebendo tratamento oncológico ativo, principalmente quimioterapia citotóxica apresentavam maior risco de desfecho desfavorável pela COVID-19. Pacientes com tumores hematológicos ou neoplasia primária de pulmão, bem como aqueles que receberam esquema com poliquimioterapia citotóxicas apresentaram maiores complicações pela COVID-19, ao passo que pacientes com neoplasia primária da mama e uso de hormonioterapia apresentaram menores índices de complicações pela infecção por SARS-Cov-2. Além disto, a maioria destes pacientes recebeu diversos tratamentos medicamentos específicos para COVID-19 como corticoides, hidroxicloroquina, remdesivir e tocilizumabe.

Dados institucionais do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) com 576 pacientes oncológicos em acompanhamento evidenciaram uma mortalidade geral elevada, de 49,30%, sendo que o risco de morte se torna ainda mais alto em pacientes com doença muito avançada, em cuidados paliativos ou acometimento neoplásico pulmonar (sítio primário ou lesões secundárias)²⁰.

1.3 VACINAÇÃO EM ONCOLÓGICOS

O desenvolvimento sem precedentes de vacinas com rapidez modificou a história natural da infecção por SARS-CoV-2 e o paradigma da pandemia de COVID-19, com redução sistemática do número de casos e mortes. Infelizmente, tais conquistas na vacinação não se mostraram proporcionalmente tão eficazes para pacientes imunocomprometidos e oncológicos. Vacinas de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e não mRNA demonstraram soroconversão errática entre pacientes com câncer²¹. Palich *et al.*²² mostraram que após uma dose de vacina de mRNA, apenas metade dos pacientes com câncer apresentaram soroconversão de anticorpos neutralizantes, e aqueles que converteram tiveram um nível médio de anticorpos séricos menor do que os pacientes sem câncer (680 UA/mL *versus* 315 UA/mL, $p = 0,04$). Quimioterapia citotóxica durante o período vacinal foi o principal fator de risco para pacientes que não apresentaram soro conversão (OR 4,34; IC 95% 1,67-11,30, $p = 0,003$).

1.4 TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PARA COVID-19

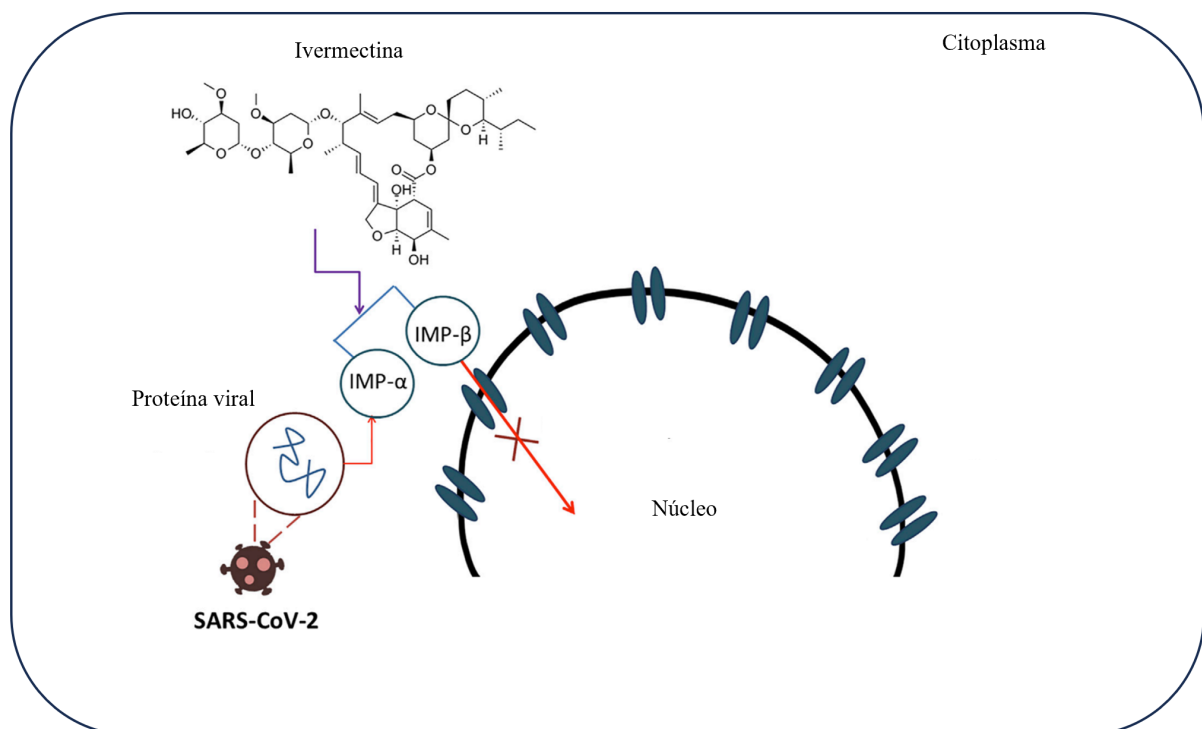
Na vigência de uma pandemia sem precedentes, o tratamento medicamentoso para COVID-19 mostrou-se urgente, principalmente em uma subpopulação de alto risco como os pacientes com neoplasias. Diversas medicações foram desenvolvidas e testadas em tempo recorde, porém o acesso em larga escala também se torna uma barreira relevante. O conceito de realocação de drogas consiste em utilização de drogas baratas e de fácil acessibilidade que apresentam racional biológico para combater as complicações da COVID-19, e portanto, drogas como heparina, corticoides, antivirais e hidroxicloroquina foram avaliadas em estudos clínicos com resultados conflitantes ou com pequeno impacto clínico²³⁻³⁰.

Duas medicações com grande acessibilidade dentro do sistema de saúde público e que apresentaram racional biológico e resultados em estudos iniciais provocativos foram o antiparasita ivermectina e os antagonistas do receptor de angiotensina 2, como a losartana ou telmisartana^{31,32}.

1.4.1 Racional para o uso da ivermectina para COVID-19

A ivermectina também foi estudada como um medicamento realocado para a infecção por COVID-19 devido à sua ação antiviral através da inibição da proteína integrase e atividade de inibição da importina, essenciais para a replicação viral na célula hospedeira³³ (Figura 1).

Figura 1 - A ivermectina desestabiliza o complexo de proteínas Importina α/β e consequentemente inibe o transporte para o núcleo celular de proteínas virais vitais para a replicação do SARS-CoV-2



Fonte: adaptada de Alam *et al.*³³.

Diversos estudos falharam em demonstrar atividade clinicamente significativa em outros vírus como o vírus da dengue e vírus da imunodeficiência humana (HIV)^{34,35}. Caly *et al.*³¹ evidenciaram que ivermectina foi capaz de controlar a replicação viral de SARS-CoV-2 *in vitro* em 24h-48h. Após a divulgação deste estudo pré-clínico, múltiplos estudos retrospectivos e metanálises com alto grau de heterogeneidade apresentaram resultados controversos sobre a real eficácia da ivermectina para o tratamento da infecção por COVID-19^{36,37}.

A dose prescrita em bula para ivermectina nos diversos cenários de parasitoses é de 150 mcg a 200 mcg por quilo de peso. O estudo australiano que avaliou a atividade *in vitro* contra SARS-CoV-2 adotou métodos e dosagens que foram utilizados similarmente para a avaliação de ivermectina contra parasitoses, o que foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)³¹. Este estudo sugeriu que a ivermectina

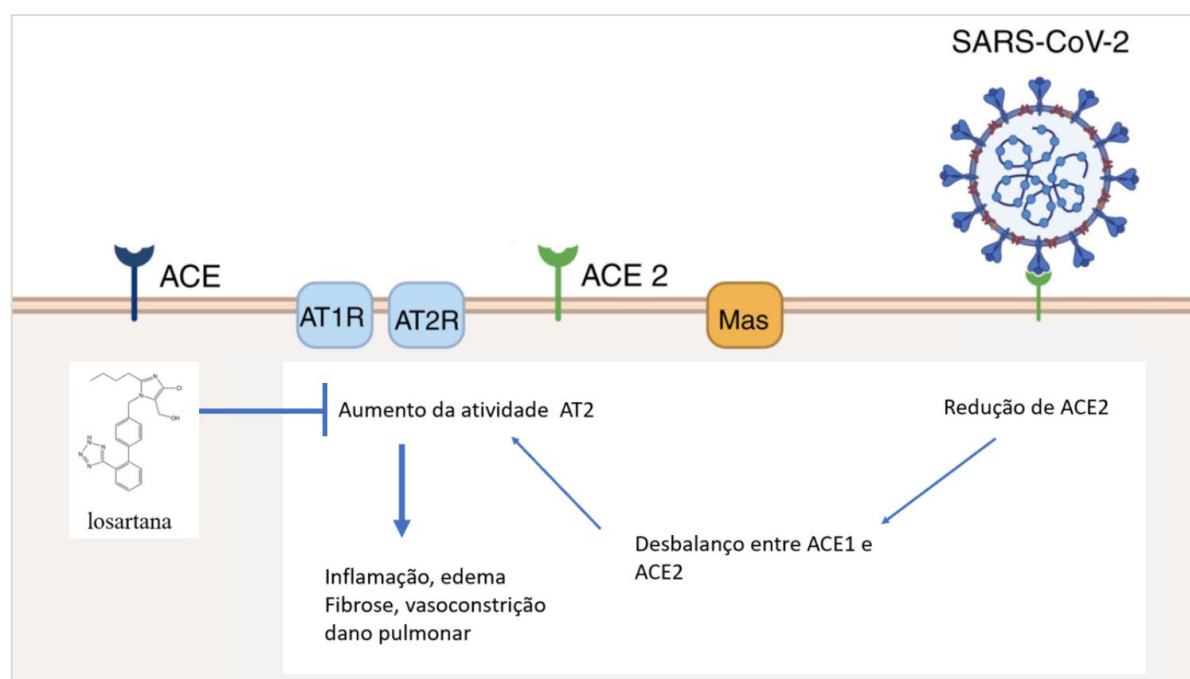
deve ser testada contra o SARS-CoV-2 com as doses convencionais aprovadas. Em adição, ensaios clínicos que avaliaram a atividade da ivermectina contra dengue e Zika vírus também utilizaram a dosagem aprovada de 200 mcg a 400 mcg por quilo de peso, e demonstraram boa tolerabilidade^{34,35,38,39}. Os ensaios clínicos que recrutaram concomitantemente pacientes para avaliar a eficácia de ivermectina monoterapia para COVID-19 também utilizaram a dose de 200 mcg por quilo (NCT04360356, NCT04343092, NCT04373824).

Dois estudos prospectivos, multicêntricos e randomizados foram publicados e mostraram ausência de benefício da medicação em pacientes com COVID-19 leve a moderada. Porém, pacientes oncológicos não foram bem representados nestes estudos, bem como a dose da ivermectina para atingir biodisponibilidade e ação antiviral são dignas de notas^{40,41}.

1.4.2 Racional para o uso da losartana para COVID-19

Há um racional biológico claro para realizar a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) como um tratamento adjuvante em pacientes com COVID-19, pois a ligação da proteína *spike* SARS-CoV-2 ao receptor da enzima conversora de angiotensina (ACE) 2 causa diretamente um desequilíbrio entre ACE-1/ACE-2, diminuindo o efeito inflamatório protetor da ACE-2 e levando a lesão pulmonar aguda (Figura 2)⁴²⁻⁴⁴.

Figura 2 - Losartana diminui a atividade da angiotensina 2 que está aumentada após infecção por SARS-CoV-2, sendo responsável por aumento de processo inflamatório levando a lesão pulmonar aguda



Fonte: adaptada de Sriram e Insel⁴⁵.

Duarte *et al.*³² mostraram em um pequeno estudo randomizado atividade promissora de telmisartana entre pacientes hospitalizados, com níveis reduzidos de proteína C-reativa (PCR) e taxas de internação em UTI e mortes diminuídas. Embora intrigantes, esses achados não foram reproduzidos em outros dois ensaios randomizados, e similarmente aos estudos que avaliaram ivermectina, a população de alto risco de pacientes oncológicos não foi representada nestes ensaios clínicos^{46,47}.

1.5 JUSTIFICATIVA

Pacientes oncológicos constituem a população de maior risco para complicações secundárias à infecção por COVID-19, tanto por apresentarem *performance status* reduzida, quanto estarem sob tratamento citotóxico ativo e por apresentarem menor conversão sorológica após vacinação. Consequentemente, tratamentos sistêmicos efetivos são necessários para esta população vulnerável. Apesar do desenvolvimento de medicações específicas para SARS-CoV-2, o acesso em larga escala ainda é escasso, principalmente no sistema único de saúde. Portanto, a realocação de drogas baratas e de fácil acesso que apresentam racional biológico e atividade *in vitro* promissoras contra a COVID-19 tornou-se ideia atraente.

Soma-se a isso o fato de o calendário vacinal brasileiro ter apresentado velocidade abaixo do necessário em contexto de uma pandemia, tornando os pacientes em tratamento oncológicos ainda mais vulneráveis. Em 17 de janeiro de 2021, a ANVISA aprovou o uso emergencial da vacina CoronaVac, a primeira vacina contra SARS-CoV-2, possibilitando o início da vacinação contra a Covid-19 no Brasil. Em 6 de agosto de 2021, 50% da população brasileira recebeu ao menos uma dose da vacina contra COVID-19, e 22% da população já estava com o esquema vacinal com 2 doses; em 28 de dezembro de 2021, Brasil tem 80% de sua população vacinada com as duas doses da vacina contra COVID-19⁴⁸.

Neste estudo de fase II duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, foi avaliada a combinação de losartana mais ivermectina como drogas adjuvantes para profilaxia de eventos graves entre pacientes com neoplasia ativa e com calendário vacinal deficiente, que são altamente suscetíveis a complicações da COVID-19.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a eficácia do uso da combinação de losartana e ivermectina como medicações terapêuticas adjuvantes para a diminuição de eventos graves secundárias a COVID-19 em pacientes com neoplasias malignas ativas, que estejam em tratamento citotóxico adjuvante ou em tratamento sistêmico para doença metastática. Eventos graves foram definidos pacientes que necessitaram de internação em UTI; ou pacientes que necessitaram de ventilação mecânica decorrente de falência respiratória devido à COVID-19, ou óbitos com causa confirmada de COVID-19.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Avaliar a segurança e toxicidade do uso destas medicações em pacientes recebendo esquemas de quimioterapia citotóxicas.

Avaliar a aderência do uso de losartana e ivermectina em pacientes em tratamento oncológico ativo com o diagnóstico de COVID-19.

Análise exploratória para avaliar incidência de desfechos em pacientes com tumores sólidos *versus* pacientes com tumores hematológicos.

3 MÉTODOS

Trata-se de Estudo de fase II unicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna que estavam recebendo tratamento com quimioterapia citotóxica em abordagens curativas ou tratamento sistêmico para doença metastática. Este estudo foi regido de acordo com princípios básicos do código de ética médica originados na declaração de Helsinque sendo, portanto, rigorosamente respeitada a confidencialidade das informações obtidas. Todos os dados necessários para a realização deste estudo estavam disponíveis em registros de prontuários médicos do ICESP-HCFMUSP.

Os pesquisadores envolvidos no projeto não têm conflitos de interesse relacionados à pesquisa.

Por ser estudo prospectivo, randomizado e intervencionista realizado durante a pandemia de COVID-19, o projeto foi aprovado diretamente na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e está registrado na Plataforma Brasil sob o número CAAE 3 1095920.8.0000.0008 (Anexo A).

Devido à natureza prospectiva e intervencionista do trabalho, foi necessária a obtenção de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) de todos os participantes do estudo.

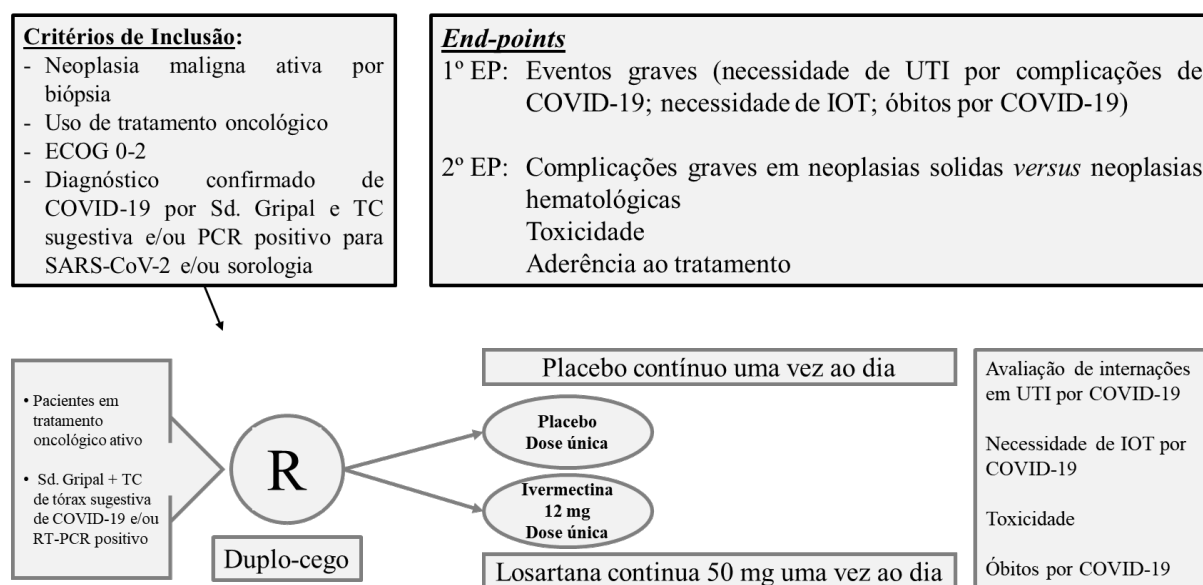
3.1 CASUÍSTICAS

Foram incluídos pacientes matriculados no ICESP-HCFMUSP com neoplasia ativa que estavam recebendo tratamento citotóxico ou radioterapia adjuvante ou neoadjuvante no contexto curativo, ou em tratamento sistêmico independente da modalidade (quimioterapia, hormonioterapia, terapia-alvo e radioterapia) em caso de doença metastática. Os pacientes necessitavam de confirmação diagnóstica de COVID-19 pela técnica detecção do RNA viral através da reação polimerase em cadeia, RT PCR COVID-19, realizado através *swab* nasofaringe ou orofaringe, colhido por profissional de saúde habilitado, ou por apresentação aguda de quadro clínico gripal suspeita para SARS-CoV-2, com presença de sintomas como febre, fadiga, tosse seca ou produtiva, cefaleia, mialgia, dispneia, associado a alterações características na tomografia computadorizada (TC) de tórax, sendo elas: opacidades em vidro fosco com ou sem consolidações anormais, predominantemente periférica e dorsal. Os pacientes poderiam ser incluídos no estudo até 7 dias corridos do diagnóstico de COVI-19 pelos critérios apresentados.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de fase II unicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em que pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna ativa em tratamento com quimioterapia citotóxica em abordagens curativas ou tratamento sistêmico para doença metastática foram divididos de forma aleatória em dois braços proporção 1:1. Pacientes alocados no braço A receberam losartana associada a ivermectina e pacientes randomizados para o braço B receberam placebo (Anexo C). Ambos os grupos receberam tratamento clínico, antibioticoterapia, hidratação e todo suporte avançado de vida necessário, conforme protocolos institucionais, respaldados em diretrizes internacionais (Figura 3).

Figura 3 - Desenho do estudo fase 2 duplo-cego randomizado



3.3 ESQUEMA DE TRATAMENTO

Considerando pacientes com uma média de peso entre 50 quilos e 100 quilos e utilizando a dose de ivermectina de 200 mcg/quilo, a dose utilizada de forma segura foi de 12 mg (2 comprimidos de 6 mg – dose única), administradas no dia da inclusão do estudo³¹.

A losartana foi administrada na dose recomendada por bula para início de tratamento de hipertensão arterial de 50 mg via oral uma vez ao dia por 15 dias consecutivos⁴⁹.

Os participantes que foram randomizados para o grupo placebo receberam uma cápsula de ivermectina placebo e 15 cápsulas diárias de losartana-placebo manipuladas com as mesmas características físicas das medicações ativas.

3.4 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES

Pacientes elegíveis para inclusão no estudo só poderiam ser incluídos obrigatoriamente após completar a avaliação pré-tratamento e cujos critérios de elegibilidade sejam atendidos e a TCLE tenha sido lido, compreendido e assinado. O tempo total de recrutamento foi de 24 meses após a aprovação na CONEP e abertura do estudo.

- *Crítérios de Inclusão:*

1. Paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 pela presença de teste de PCR positivo e/ou diagnóstico presumido pela presença de sintomas gripais associados a tomografia computadorizada de tórax com alterações compatíveis.
2. Diagnóstico patológico confirmado pelo laboratório local de neoplasia maligna ativa.
3. Participantes devem estar recebendo tratamento oncológico com quimioterapia citotóxica em tratamentos curativos ou tratamento sistêmico independente da modalidade (quimioterapia, hormonioterapia e terapia-alvo) caso doença seja metastática.
4. Participantes de ambos os sexos com idade ≥ 18 anos,
5. Pacientes classificados como *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status 0 a 2*.
6. Pacientes devem ter avaliação de funções orgânicas adequadas dentro de 28 dias antes do recrutamento, evidenciada por:
 - Hemoglobina ≥ 9.0 g/dL.
 - Leucometria $> 2.000/\text{mm}^3$.

- Contagem de neutrófilos absoluta $\geq 1.500/\text{mm}^3$.
 - Contagem de plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$.
 - Clearance de creatinina $\geq 30 \text{ mL/min}$.
 - Clearance de creatinina (CrCl) deverá ser calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.
 - Bilirrubina total $< 3 \times$ o limite superior da normalidade (LSN), exceto para pacientes com conhecida síndrome de Gilbert.
 - Aspartato aminotransaminase (AST) $< 3.0 \times$ LSN.
 - Alanina aminotransaminase (ALT) $< 3.0 \times$ LSN.
7. Capacidade de compreender e consentir a sua participação neste estudo clínico, manifestada através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido,

- *Crítérios de Exclusão:*

1. Participantes em uso atual de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou antagonista do receptor de angiotensina 2 (ARA-2).
2. Pacientes que estejam com IRpA ou suspeita de SRAG ao diagnóstico e apresentação clínica inicial.
3. Reação de hipersensibilidade prévia ou intolerância a um BRA ou iECA.
4. Pressão arterial menor que 110/70 mmHg.
5. Potássio superior a 5,0 mEq/L.
6. Gravidez ou amamentação.
7. Reação de hipersensibilidade prévia a Ivermectina.
8. Paciente em participação atual em outro protocolo de pesquisa.
9. Recusa ou não assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

3.5 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

3.5.1 Recrutamento e registro

A equipe do estudo utilizou uma combinação de orientação direta às equipes de oncologia clínica, infectologia e do pronto-atendimento, além de busca ativa para identificar pacientes candidatos a participar do estudo. Após discussão do estudo e apresentação de TCLE para o paciente em tempo hábil, o termo de consentimento foi assinado por escrito voluntariamente antes de quaisquer avaliações específicas do estudo serem iniciadas.

Após a assinatura do TCLE, os pacientes realizaram os exames iniciais específicos do estudo e foram randomizados. A randomização foi realizada localmente pela farmácia clínica responsável pelo software de REDCap.

3.5.2 Calendário do estudo

Os pacientes foram seguidos por um total de 28 dias após o diagnóstico de COVID-19 e assinatura de TCLE. Consultas eram realizadas semanalmente para avaliação clínica, efeitos adversos relacionados a intervenção do estudo, sintomatologia pela COVID-19 e aderência ao tratamento. O calendário do estudo está demonstrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Calendário do estudo e procedimentos realizados a cada avaliação

Procedimentos	Diagnóstico inicial (D1)	D7*	D14*	D21*	D28*	A cada 24 horas
TCLE	X					
Randomização	x					
História médica completa e exame físico completo	X	X	X	X	X	
<i>Performance Status</i>	X					
Exames laboratoriais	X		X	X		
PCR para SARS	X					
TC tórax	X					
Contato telefônico para avaliação clínica		X				
Consulta de encerramento de seguimento do estudo					X	
Avaliação de paciente internado em enfermaria.						X
Administração de ivermectina ou placebo	X					
Administração de losartana ou placebo por 15 dias consecutivos uma vez ao dia.	X					

*As consultas poderiam ser realizadas por teleatendimento.

3.5.3 Coleta dados

As informações clínicas foram coletadas durante o seguimento usando um formulário de relato de caso (*case report form* - CRF) desenvolvido especificamente para o estudo por meio de informações fornecidas pelo participante e pelas informações presentes no prontuário médico. Posteriormente foram inseridas em banco de dados no REDCap em até um mês da finalização do estudo de cada paciente. Qualquer coleta de dados foi realizada exclusivamente após a assinatura do TCLE pelo médico pesquisador e pela paciente.

O investigador principal revisou dados de todos os pacientes a respeito da acurácia e integridade. Todos os dados do estudo foram arquivados pelo investigador por um mínimo de 10 anos após o término do estudo, ou interrupção precoce do ensaio clínico, em um local seguro.

3.5.4 Procedimento de notificação

A equipe do estudo notificou os detalhes de qualquer reação adversa considerada grave não usual, significativa, fatal ou ameaçadora à vida, dentro de 24 horas após a identificação.

Todas as mortes durante o tratamento do protocolo ou dentro de 30 dias após o término ou interrupção do tratamento do protocolo, independente da causa, foram notificadas dentro de 72 horas da identificação. Nesta notificação, o investigador principal realizou associação de causa e efeito com a intervenção do estudo.

O investigador principal registrou um relatório escrito, incluindo todos os formulários de estudo relevantes, contendo todas as informações clínicas relevantes sobre o evento relatado.

3.5.5 Auditorias e inspeções

Para fins de verificação de dados, auditorias e inspeções, representantes autorizados de autoridade competente ou do comitê de ética poderiam exigir acesso direto aos dados de origem e todos os documentos relacionados ao estudo, isto é, partes dos registros médicos relevantes para o estudo, incluindo o histórico médico.

3.5.5.1 Comitês de supervisão

O andamento do estudo foi supervisionado por dois grupos, independentes entre si, que foram responsáveis pelo monitoramento de dados e de segurança dos participantes. Os grupos foram o Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS) e o Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo (GGIE).

- Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS)

Um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança no Instituto D'or de pesquisa foi formado para fornecer uma supervisão geral e considerações de segurança para este estudo. Relatórios mensais eram enviados ao comitê relatando desfechos relevantes como número de pacientes randomizados, eventos adversos graves e óbitos dos participantes, bem como avaliação do pesquisador principal sobre correlação com tratamento do estudo.

O CIMS aconselhou a instituição a respeito de ações necessárias para a proteção contínua dos indivíduos incluídos neste estudo. O CIMS ficou encarregado de avaliar essas ações em vista de um perfil de risco/benefício aceitável para a intervenção do estudo e para o uso do placebo, podendo este comitê recomendar a continuação, modificação ou interrupção do estudo.

O CIMS recebeu os dados da análise interina que avaliou exclusivamente análise de segurança.

Quaisquer resultados destas revisões de segurança que poderiam afetar a realização do estudo teriam que obrigatoriamente serem comunicados imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e CONEP.

- Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo (GGIE)

O GGIE incluiu o investigador principal, subinvestigadores e um monitor de pesquisa da especialidade na instituição. O GGIE foi responsável pela verificação do estudo. O grupo se reuniu mensalmente para avaliação individual de cada paciente.

O GGIE revisou as emendas substanciais ao protocolo antes do envio ao CEP sempre que aplicável. Todos os investigadores foram mantidos informados pelo Investigador principal das emendas substanciais.

O GGIE foi responsável pela análise interina de segurança do estudo em conjunto com o CIMS independente.

Após publicação de dois estudos negativos para o uso de ivermectina e dois estudos clínicos com resultados negativos para o uso de ARA-2 para pacientes com COVID-19, o GGIE se reuniu de forma extraordinária, foi realizada análise interina de eficácia não planejada e, após

os resultados, foi sugerido o encerramento definitivo do estudo por futilidade, sugestão esta acatada pelos investigadores.

3.6 OBTENÇÃO DE DADOS

3.6.1 Dados clínicos

Os dados clínicos foram coletados prospectivamente de registros de prontuário médico por três pesquisadores e o preenchimento das fichas clínicas, realizadas no programa REDCap, de cada paciente realizadas pelo pesquisador principal em até um mês após término da participação do paciente no estudo. As variáveis clínicas coletadas foram: idade, sexo, nível de funcionalidade segundo escala ECOG-PS, localização do tumor primário, *status* da doença e do tratamento, comorbidades associadas, tempo mediano entre o diagnóstico de COVID-19 e início do tratamento do protocolo, *status* vacinal para COVID-19 prévio, e tratamento medicamentoso adicional para COVID-19.

3.6.2 Dados laboratoriais

Foram coletados seguintes dados laboratoriais: hemograma completo, dosagem sérica de dímero-D, nível sérico de bilirrubinas totais e frações, nível sérico de enzimas hepáticas – aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT), gama glutamil transferase (GGT) e fosfatase alcalina (FA) - nível sérico de sódio, nível sérico de potássio, nível sérico de creatinina e nível sérico de ureia. Os parâmetros laboratoriais foram avaliados antes do início do tratamento, 14 dias após início do tratamento e 21 dias após o início do tratamento. A dosagem de dímero-D foi realizada unicamente antes do início do tratamento.

No momento de inclusão no estudo, os pacientes deveriam ser submetidos a testagem para COVID-19 pelo exame PCR.

3.6.3 Dados radiológicos

Pacientes foram submetidos a tomografia de tórax com ou sem contraste para diagnóstico de alterações radiológicas secundárias a COVID-19 após a assinatura do TCLE e antes da randomização e início do tratamento do estudo.

3.7 CÁLCULO AMOSTRAL

Baseado no estudo de Liang *et al.*¹⁸ foi estimado que, entre pacientes em tratamento oncológico com COVID-19 que necessitem de internação, ocorram eventos graves (internação em unidade de terapia intensiva, necessidade de ventilação mecânica invasiva ou óbito) em até 50% dos casos. Com o tratamento experimental (braço ivermectina e losartana), estimou-se uma melhora com redução de eventos graves para 15% dos casos internados. Baseado nestes dados e considerando-se a expectativa de que 25% dos pacientes oncológicos com infecção por COVID-19 necessitem de internação, espera-se uma proporção de eventos graves entre a população geral de pacientes oncológicos com infecção COVID-19 de 12,5% no braço controle (observação) e 3,75% no braço experimental (ivermectina e losartana).

Considerando um poder de 80% e um erro alfa-unicaudado de 10%, seriam necessários um total de 176 pacientes (88 pacientes em cada braço) para demonstrar essa diferença estimada de eventos graves entre os braços. O cálculo da amostragem considerou a possibilidade de 20% de perdas de recrutamento.

3.8 ANÁLISE INTERINA DE SEGURANÇA

Uma análise interina visando exclusivamente análise de segurança foi realizada após a inclusão de um terço da amostra prevista do estudo (58 pacientes). Caso a análise de segurança evidenciasse taxas de toxicidades no braço experimental (ivermectina e losartana) que seja considerada inaceitável, o estudo será interrompido por segurança.

Durante a análise interina de segurança, foram considerados inaceitáveis a ocorrência de um dos seguintes eventos:

- 1) ocorrência de uma taxa de óbitos definitivamente relacionados ao tratamento de 5%;
- 2) ocorrência de uma taxa de descontinuação do tratamento devido a toxicidades de 50%.

Como não estava planejado realização de análise interina de eficácia, ajustes do erro-alfa para análise final de eficácia não foram necessários, mantendo-se um erro alfa-unicaudado de 10% para a análise final.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICAS

Estatística descritiva foi utilizada para sumarizar as características da população do estudo. Variáveis contínuas foram apresentadas com uso da mediana e valores extremos. Variáveis categoriais foram apresentadas por valores absolutos e relativos.

Para comparação das variáveis categoriais entre os grupos foi utilizado o teste de Qui-quadrado e o teste de Fisher. Para comparação de variáveis contínuas entre os grupos foram utilizados testes t de Student ou teste de Mann–Whitney. Regressão logística univariada e multivariada foram utilizadas para avaliar fatores associados à ocorrência de eventos graves.

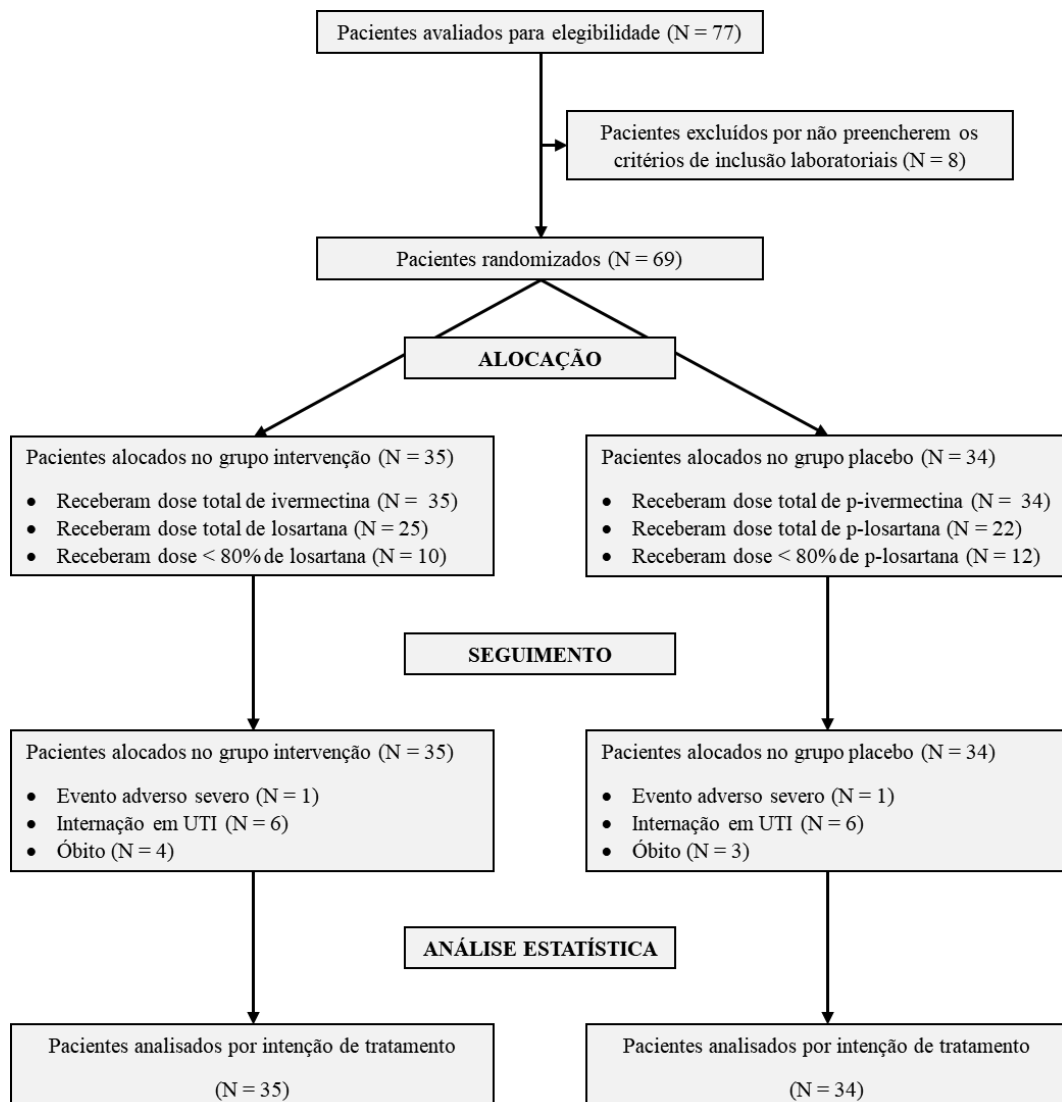
Valores de P abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. As análises estatísticas foram realizadas com o programa Stata (StataCorp, Texas, USA).

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Entre julho de 2020 e junho de 2022, um total de 77 pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia em tratamento oncológico ativo ou com doença avançada em tratamento clínico exclusivo foram triados e 69 pacientes foram randomizados após assinatura do TCLE. A randomização foi realizada pelo programa REDCap e 35 pacientes foram designados para o braço losartana + ivermectina e 34 pacientes foram designados para o braço placebo (Figura 4). O estudo foi encerrado com 69 dos 176 pacientes planejados após a publicação de estudos randomizados de fase 2/3 bem desenhados que demonstraram a ineficácia da ivermectina e losartana separadamente como tratamento para COVID-19, e análise de futilidade não planejada. O poder do estudo reajustado para 69 pacientes para detectar diferença entre os braços para desfechos graves foi calculado em 51,6%

Figura 4 - Diagrama Consort do estudo



4.2 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

As características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes foram bem equilibradas entre os braços do estudo e estão apresentadas na Tabela 1. A idade mediana foi de 50 anos; um terço dos pacientes era portador de câncer de mama e 13% malignidades hematológicas. Cinquenta e nove por cento ($n = 41/69$) dos pacientes tinham doença metastática ao serem incluídos no estudo e estavam recebendo tratamento sistêmico ativo, enquanto apenas 16% ($n = 11/69$) estavam recebendo tratamento sistêmico com intenção curativa. Setenta e sete por cento ($27/35$) dos pacientes no braço experimental não foram vacinados e apenas 5,7% ($2/35$) receberam o esquema completo de três doses. Similarmente, 73,5% ($25/34$) dos pacientes que foram alocados para o braço placebo não foram vacinados e um paciente (2,9%) foi totalmente vacinado. Nenhuma diferença no estado de vacinação foi observada entre os braços ($p = 0,36$). Tratamento adicional para COVID-19 conforme protocolos clínicos institucionais foi oferecido a 37,7% ($26/69$) dos pacientes do estudo, e nenhuma diferença foi observada entre os braços experimental e placebo ($p = 0,54$). Antibióticos, corticoides e heparina de baixo peso molecular foram os tratamentos frequentemente empregados.

Tabela 1 - Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes incluídos

	Losartana + ivermectina (N = 35)	Placebo (N = 34)	<i>p</i>
Idade, anos – mediana (variação)	50 (33–84)	49 (27–74)	0,717 ^a
Tipo de neoplasia – N (%)			
Cabeça e pescoço	0 (0)	3 (8,8)	
Gastrointestinal	9 (25,7)	6 (17,6)	
Pulmão	2 (5,7)	2 (5,9)	
Sarcomas	0 (0)	4 (11,8)	
Pele	0 (0)	0 (0)	0,266 ^b
Mama	12 (34,3)	10 (29,4)	
Ginecológicos	4 (11,4)	2 (5,9)	
Trato urinário	4 (11,4)	2 (5,9)	
Sistema nervoso central	0 (0)	0 (0)	
Tumores hematológicos	4 (11,4)	5 (14,7)	
ECOG – N (%)			
0	7 (20)	10 (29,4)	
1	20 (57,1)	16 (47,1)	0,537 ^b
2	7 (20)	5 (14,7)	
Não avaliado	1 (2,8)	3 (8,8)	
Status da doença neoplásica – N (%)			
Doença inicial em tratamento curativo	6 (17,1)	5 (14,7)	
Doença metastática com tratamento sistêmico	20 (57,1)	21 (61,7)	0,845 ^b
Doença metastática em cuidados paliativos exclusivos	1 (2,8)	1 (2,9)	
Doença metastática sem tratamento ativo	6 (17,1)	7 (20,6)	
Não disponível	2 (5,7)	0 (0)	
Comorbidades prévias – N (%)			
Hipertensão arterial sistêmica	7 (20)	2 (5,9)	
Diabetes mellitus	4 (14,3)	7 (20,6)	0,159 ^b
DPOC	1 (2,8)	1 (4)	
Obesidade	5 (14,3)	2 (5,9)	
Doença cardiovascular	1 (2,8)	3 (8,8)	
Dímero D – mediana (variação)	1294 (538–103367)	1054 (287–13811)	0,133 ^c
Tempo mediano entre diagnóstico e randomização (variação)	3 (1–5)	2 (1–6)	0,271 ^c
Diagnóstico de COVID-19			
PCR positivo	35 (100)	30 (88,2)	0,084 ^b
PCR negativo com sintomas e alterações radiológicas típicas	0	4 (11,8)	
Status vacinal			
3 doses	2 (5,7)	1 (2,9)	
2 doses	1 (2,8)	5 (14,7)	
1 dose	0	1 (2,9)	0,247 ^b
Nenhuma dose	27 (77,2)	25 (73,5)	
Não disponível	5 (14,3)	2 (5,9)	
Tratamento adicional			
Não	14	12	
Sim	19	22	
Antibioticoterapia	13	12	0,621 ^a
Corticoides	4	5	
Heparina de baixo peso molecular	3	3	
Osetalmivir	2	0	

^a Teste t de Student; ^b Teste de Fisher; ^c Teste de Mann-Whitney.

4.3 ANÁLISE INTERINA DE SEGURANÇA E INTERRUPÇÃO DEFINITIVA DO ESTUDO

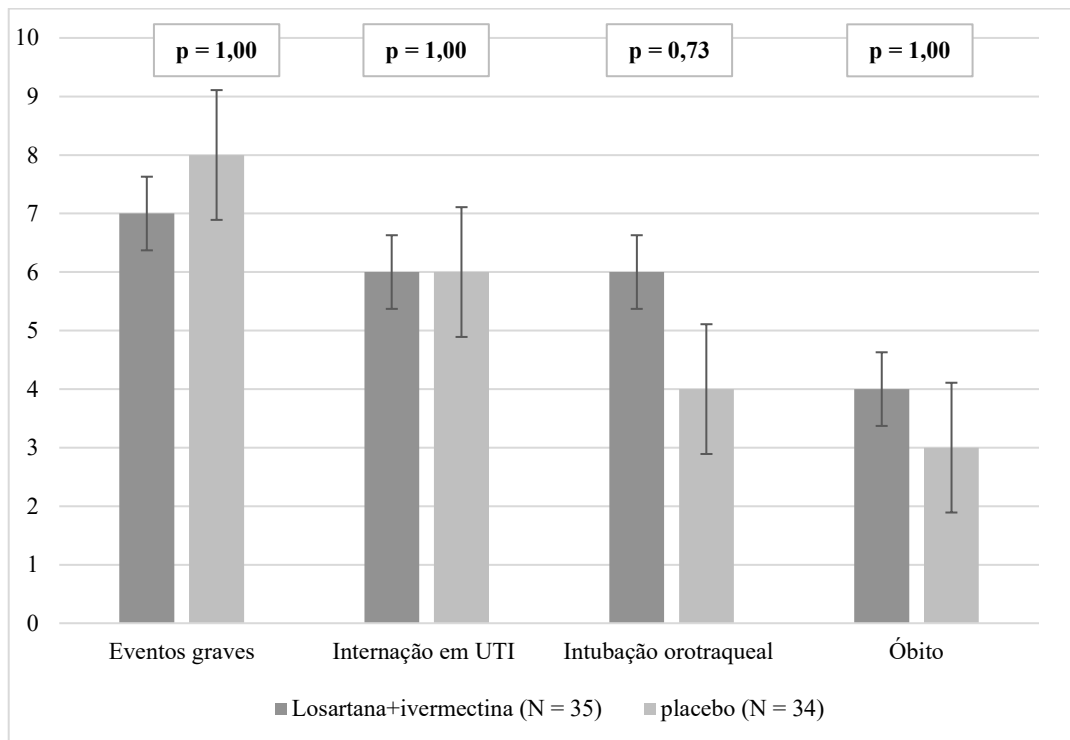
Em agosto de 2021, o estudo atingiu 58 pacientes recrutados e foi pausado para a realização de análise interina de segurança. Foram relatados um total de três (3/58) eventos adversos sérios, sendo apenas um caso de hipotensão sintomática considerado possivelmente relacionada à medicação. Os outros dois casos de evento adverso grave foram considerados como não relacionado ao tratamento do estudo. Um caso de insuficiência renal aguda pós-renal em paciente com neoplasia avançada de colo uterino, o outro caso de insuficiência hepática por doença metastática em paciente com neoplasia de mama.

A avaliação do comitê independente de monitoramento de segurança e do grupo interno de gerenciamento do estudo considerou a manutenção do estudo segura e o estudo manteve o recrutamento de pacientes.

Em junho de 2022, após atingir o tempo de recrutamento programado de 2 anos, os autores realizaram revisão de literatura sobre o tema, e após a publicação de três estudos randomizados de fase 2/3 bem desenhados que demonstraram a ineficácia da ivermectina e da losartana separadamente como tratamento para COVID-19, os autores e o comitê de pesquisa da instituição local decidiram realizar uma análise de futilidade não planejada e o estudo foi encerrado definitivamente.

4.4 DESFECHO PRIMARIO

Um total de 15 eventos graves ocorreu na população do estudo (Gráfico 1). Sete (20%) pacientes no braço losartana + ivermectina apresentaram desfechos graves de COVID-19 *versus* 8 (23,5%) pacientes no braço placebo ($p = 1,00$). Não foi observada diferença na necessidade de internação em UTI (17,1% no braço experimental *versus* 17,6% no braço placebo; $p = 1,00$) ou na necessidade de ventilação mecânica por insuficiência respiratória (17,1% no braço experimental *versus* 11,8% no braço placebo; $p = 0,73$). Quatro pacientes morreram de complicações de COVID-19 no braço losartana + ivermectina, enquanto três pacientes morreram no braço placebo, e essa diferença não foi estatisticamente significativa (11,4% *versus* 8,8%; $p = 1,00$).

Gráfico 1 - Resultados de eficácia e desfechos por COVID-19 entre os braços

4.5 DESFECHOS SECUNDARIOS

4.5.1 Efeitos adversos

A avaliação geral demonstrou que a combinação de losartana e ivermectina foi segura, com apenas um evento adverso grave relacionado ao esquema terapêutico em 69 pacientes avaliados. Os demais eventos adversos graves foram reportados, porém não foram considerados relacionados ao tratamento experimental e sim a doença oncológica de base.

Os eventos adversos não graves mais frequentes no braço intervenção foram diminuição sintomática da pressão da pressão arterial e vertigem, porém não houve diferença significativa entre os braços. A Tabela 2 descreve os principais eventos adversos reportados.

Tabela 2 - Eventos adversos reportados

	Losartana + Ivermectina (N = 35)	Placebo (N = 34)	<i>p</i>
Eventos adversos não graves relatados			
Hipotensão sintomática leve	4 (11,4)	2 (5,8)	0,67
Edema facial	0 (0)	1 (2,9)	1,0
Náusea	2 (5,7)	2 (5,9)	1,0
Diarreia	0 (0)	1 (2,9)	1,0
Aumento de AST ou ALT até 3x o limite superior da normalidade	1 (2,9)	0 (0)	1,0
Aumento de bilirrubina total até 3 vezes o limite superior da normalidade	0 (0)	1 (2,9)	1,0
Vertigem	4 (11,4)	1 (2,9)	0,35
Rash e/ou coceira	1 (2,9)	1 (2,9)	1,0
Diminuição do clearance de creatinina > 30ml/min	1 (2,9)	0 (0)	1,0
Hipercalcemia	0 (0)	0 (0)	-
Eventos adversos graves relatados			
Aumento de bilirrubina total permanente	1 (2,9)	0	1,0
Queda do clearance de creatinina < 30 mL/min	2 (5,7)	1 (2,9)	1,0
Aumento de potássio sérico > 5.5 meq/L	1 (2,8)	0	1,0
Sincope por hipotensão postural	0	1 (2,9)	1,0
Dor oncológica	1 (2,8)	0	1,0
Colecistite	1 (2,8)	0	1,0

4.5.2 Aderência

A aderência do paciente foi verificada por meio da contagem manual do número de comprimidos na embalagem do medicamento devolvida, além de questionamento ativo durante as visitas semanais. A adesão total à ivermectina em dose única foi alcançada em ambos os braços, enquanto a adesão à losartana foi superior a 80% do esquema planejado em dois terços dos pacientes (68,6% no braço do losartana *versus* 64,7% no braço do placebo), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os braços. A Tabela 3 demonstra a adesão dos pacientes aos esquemas de ivermectina e losartana.

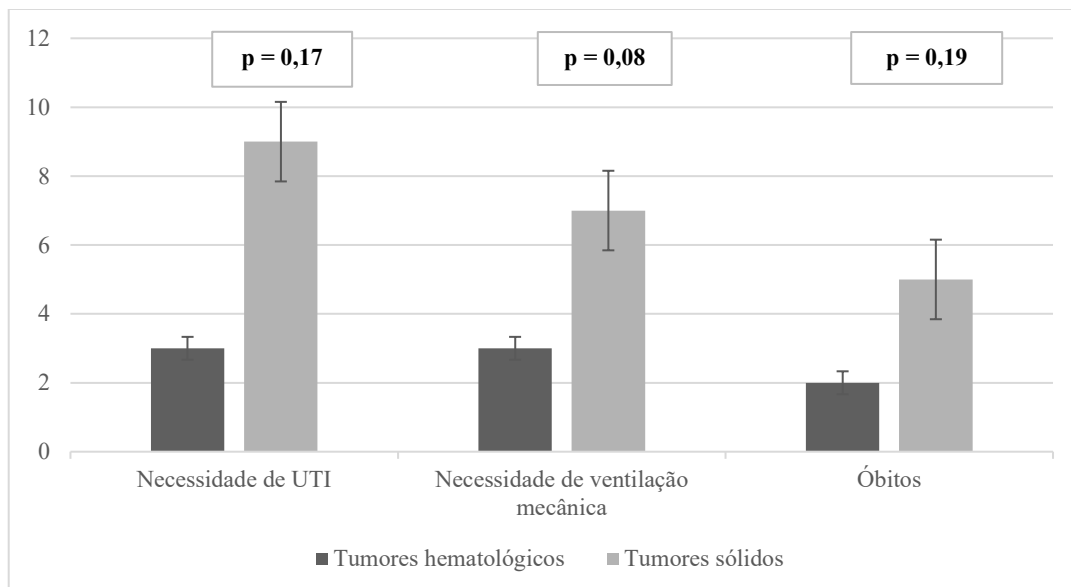
Tabela 3 - Aderência ao tratamento

	Losartana + ivermectina (N = 35)	Placebo (N = 34)	<i>p</i>
Ivermectina dose única – N (%)	34 (97,1)	34 (100)	1,0
Losartana (esquema completo de 15 dias) – N (%)	23 (65,7)	20 (58,8)	0,62
Aderência acima de 80% da losartana	24 (68,6)	22 (64,7)	0,80

4.5.3 Avaliação de desfechos entre pacientes com neoplasias sólidas e pacientes com neoplasias hematológicas

Nove pacientes incluídos no estudo apresentavam neoplasias hematológicas (linfomas ou leucemias agudas) e 60 pacientes apresentavam neoplasias sólidas (Gráfico 2). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de necessidade de internação em UTI (33,3% *versus* 15,0%, $p = 0,17$). Embora houve uma tendência numérica e estatística, pacientes hematológicos também não apresentaram diferença em necessidade de ventilação mecânica (33,3% *versus* 11,6%, $p = 0,08$). Similarmente, não houve diferença significativa de óbitos entre pacientes hematológicos e pacientes com tumores sólidos (22,2% *versus* 8,3%, $p = 0,19$).

Gráfico 2 - Análise exploratória de desfechos graves por COVID-19 em pacientes com tumores sólidos e tumores hematológicos



5 DISCUSSÃO

Pacientes com o diagnóstico de neoplasia ativa apresentam maior risco de piores desfechos após a infecção por SARS-CoV-2. A maioria dos estudos realizados antes da vacinação em massa demonstrou que pacientes com malignidades hematológicas, câncer de pulmão, tratamento citotóxico ativo e baixo *performance status* apresentam maior risco de desenvolver complicações graves de COVID-19¹³⁻¹⁷.

Nesta coorte de pacientes com infecção inicial leve a moderada por SARS-CoV-2 e neoplasia ativa e/ou tratamento citotóxico ativo, a taxa de mortalidade foi de 10,1%, superior à da população em geral onde a mortalidade observada varia entre 1% e 5%, principalmente em pacientes com comorbidades pulmonares, cardiovasculares ou idade avançada. Este achado de maior mortalidade coincide com achados da literatura médica que evidenciou piores desfechos em pacientes oncológicos²⁰. Nesta coorte de pacientes, a taxa de complicações graves, que inclui necessidade de internação em UTI e necessidade de ventilação mecânica foi de 20%, também similar com o observado em outras coortes que avaliaram pacientes oncológicos com COVID-19. Nader Marta *et al.*²⁰ avaliaram os desfechos dos pacientes em tratamento oncológico diagnosticado com COVID-19 no ICESP-HCFMUSP evidenciando uma mortalidade global alta de 49,30%, porém 25% dos pacientes incluídos eram pacientes com doença oncológica avançada e com *performance status* ECOG 3 ou 4 e, portanto, apesar de serem pacientes da mesma instituição, a população estudada foi diferente da incluída neste estudo randomizado. Grivas *et al.*¹⁹ mostraram que quanto mais ativo o câncer e mais citotóxica a combinação de drogas anticancerígenas, maior a probabilidade de complicações da COVID-19.

A vacinação não é proporcionalmente tão eficaz entre pacientes imunocomprometidos, e as vacinas COVID-19 de mRNA e não mRNA demonstraram soroconversão errática entre pacientes com câncer²¹. Palich *et al.*²² mostraram que após uma dose de vacina de mRNA, apenas metade dos pacientes com câncer apresentaram soroconversão de anticorpos neutralizantes, e aqueles que converteram tiveram um nível médio de anticorpos séricos menor do que os pacientes sem câncer (680 UA/mL *versus* 315 UA/mL, $p = 0,04$). A quimioterapia citotóxica atual foi o principal fator de risco para pacientes que não foram soroconvertidos (OR 4,34, IC 95% 1,67-11,30, $p = 0,003$). Neste ensaio randomizado, cerca de 75% dos pacientes incluídos não receberam nenhuma dose de vacina contra COVID-19, e mais de 70% estavam recebendo tratamento sistêmico, sem diferença entre os braços.

Esses achados reforçam foi selecionada uma subpopulação de alto risco que em sua maioria não foi imunizada, ou que aqueles que não foram vacinados tiveram uma chance menor de soroconversão efetiva e, portanto, com risco ainda maior de complicações secundárias a COVID-19, e cujo tratamento medicamentoso pode apresentar-se como boa estratégia para diminuir desfechos desfavoráveis.

O manejo farmacológico da infecção por SARS-CoV-2 em pacientes com câncer é semelhante ao da população em geral, e medicamentos anti-COVID-19 específicos são frequentemente indicados considerando o risco do paciente⁵⁰.

Entre os pacientes de alto risco para o desenvolvimento de desfechos desfavoráveis, o nirmatrelvir-ritonavir demonstrou efetividade como tratamento inicial para pacientes ambulatoriais sintomáticos com risco de progressão para doença grave após um estudo prospectivo de fase 2/3. Nirmatrelvir é um agente antiviral oral que inibe a enzima cisteína protease semelhante a 3-quimotripsina SARS-CoV-2 (Mpro), que exibiu potente inibição da replicação do SARS-CoV-2 *in vitro*. Como a metabolização desta droga ocorre pelo citocromo CYP3A4, a administração em conjunto com ritonavir, inibidor da CYP3A4, aumenta a farmacocinética e potencialmente a eficácia antiviral⁵¹⁻⁵⁴. O estudo EPIC-HR randomizado, placebo-controlado demonstrou que esta combinação antiviral reduziu o risco de hospitalização ou morte em 28 dias em 89% em comparação com o placebo. No entanto, dos 2.246 pacientes considerados de alto risco, apenas 11 eram pacientes com câncer ativo, e nenhuma diferença numérica de desfechos foi observada neste pequeno subgrupo⁵⁰.

O remdesivir e o molnupiravir também demonstraram atividade para pacientes com alto risco clínico com COVID-19 leve a moderado. O remdesivir é um antiviral de amplo espectro que foi inicialmente desenvolvido para combater o vírus Ebola, mas mostrou atividade antiviral contra outros vírus. O fármaco atua inibindo a replicação viral por meio da inibição da RNA polimerase dependente de RNA⁵⁵⁻⁵⁹. O estudo PINETREE randomizou pacientes com COVID-19 extra-hospitalar com comorbidades que apresentam alto risco de complicação para receber remdesivir por 3 dias *versus* placebo em um intervalo de até 7 dias do diagnóstico, diminuindo em 87% o risco de complicações graves que necessitem de hospitalização⁵⁸. Similarmente, o molnupiravir, outro inibidor da RNA polimerase, foi avaliado em ensaio clínico de fase III. O estudo Move-OUT comparou o uso de molnupiravir por 5 dias *versus* placebo em pacientes com fator de risco e não hospitalizados com diagnóstico recente de COVID-19, e demonstrou um benefício modesto na diminuição de necessidade de hospitalização ou morte⁶⁰.

Entretanto, tanto no estudo do remdesivir quanto do molnupiravir, os principais fatores de risco para desfechos desfavoráveis secundários a COVID-19 eram comorbidades cardiovasculares, diabetes, obesidade e disfunções crônicas pulmonares ou renais. Pacientes com neoplasia ativa foram subrepresentados em ambos os estudos, com inclusão de apenas 30 e 29 pacientes oncológicos, respectivamente^{58,60}.

Acesso a tais medicamentos torna seu uso em larga escala desafiador. Tanto a necessidade de rápida aprovação pela ANVISA quando distribuição em larga escala no Sistema Único de Saúde tornam o uso difícil, e, portanto, a realocação de drogas mais baratas, com fácil acesso e que apresentam racional biológico para o combate a infecção de SARS-CoV-2 são atraentes. Neste contexto, o presente ensaio clínico tem um número mais representativo de pacientes oncológicos e que foram expostos a medicamentos realocados potencialmente ativos contra a COVID-19, como losartana e ivermectina.

Este ensaio clínico foi de fase 2, randomizado e placebo controlado e não demonstrou nenhuma diferença estatisticamente significativa em óbitos, necessidade de internação em UTI ou necessidade de ventilação mecânica entre os pacientes que receberam losartana mais ivermectina *versus* aqueles que receberam placebo, mesmo com alta aderência (97%) dos pacientes que receberam a medicação. Os presentes resultados são consistentes com dados de estudo fase 2/3 que mostraram a ineficácia tanto da losartana quanto da ivermectina quando utilizadas isoladamente⁴⁰. Reis *et al.*⁴⁰ compararam ivermectina 400 mcg/kg por via oral uma vez ao dia durante três dias com placebo entre pacientes ambulatoriais com COVID-19 sintomático, e nenhuma diferença foi observada entre os braços (risco relativo, 0,90; 95% intervalo Bayesiano crível, 0,70 a 1,16). Da mesma forma, um estudo randomizado aberto da Malásia não demonstrou nenhum benefício entre 490 pacientes que receberam um curso de 5 dias de 400 mcg/kg de ivermectina diariamente⁴¹. É digno de nota a heterogeneidade entre as dosagens utilizadas nos estudos e a diferença com o nosso estudo que utilizou dose única. Além disso, pacientes oncológicos foram sub-representados nestes estudos, com um total de apenas 14 pacientes com neoplasias ativas.

O uso por 15 dias de losartana também não apresentou eficácia em diminuição de complicações relacionadas a COVID-19, e apesar da aderência da medicação por 15 dias de 65% dos pacientes, nossos achados refletem os resultados de dois estudos clínicos randomizados, que não incluíram pacientes oncológicos, e também não mostraram eficácia do uso de inibidores dos receptores da angiotensina 2 em pacientes com COVID-19 leve a moderado e em pacientes hospitalizados^{46,47}.

Dezenove (54,2%) pacientes no braço experimental receberam tratamento adicional para COVID-19 enquanto 22 (64,7%) pacientes que receberam placebo foram tratados com outras medicações, mas esta diferença não se mostrou estatisticamente significativa. Antibióticos e corticosteroides sistêmicos foram as medicações mais utilizadas, mas o impacto destas medicações para melhora do quadro clínico dos pacientes incluídos é questionável, uma vez que tanto o tratamento com antibacteriano na ausência de infecção secundária se mostrou ineficaz^{61,62}, como o uso de corticoide sistêmico em pacientes com COVID-19 leve a moderada não apresentou resultados relevantes²⁹.

O tratamento do braço experimental se mostrou seguro. Apenas um evento adverso grave – hipotensão postural sintomática levando a síncope – foi relacionado ao fármaco losartana, enquanto outros sete eventos adversos graves relatados durante o seguimento do estudo foram considerados não relacionados à intervenção terapêutica experimental do estudo, mas sim correlacionados com progressão de doença oncológica. Em geral, não houve diferença entre os braços da incidência de efeitos colaterais graves e efeitos colaterais não graves. Estes achados são similares aos relatados em estudos com losartana. Em ambos os estudos que avaliaram pacientes não hospitalizados e em pacientes considerados graves hospitalizados, não houve diferença estatisticamente significativa no aparecimento de efeitos colaterais em pacientes que receberam losartana ou placebo^{46,47}. De forma similar, Duarte *et al* não evidenciaram diferenças na pressão arterial, potássio sérico, creatinina sérica ou excretas nitrogenadas entre pacientes hospitalizados que receberam o telmisartan e os grupo de controle³².

Náusea, diarreia, *rash* cutâneo e prurido são os efeitos colaterais mais comuns relacionados à ivermectina⁶³. Neste ensaio clínico randomizado não houve aumento de incidência de efeitos relacionados à ivermectina no braço intervenção quando comparado com o braço placebo, achados equivalentes aos demonstrados por Reis *et al.*⁴⁰ que não evidenciou diferença entre efeitos adversos grau 1 a grau 5 nos pacientes estudados. Em contrapartida, maior frequência de diarreia foi observada por Lim *et al.*⁴¹ nos pacientes com COVID-19 leve a moderada que receberam ivermectina comparados aos pacientes que receberam placebo.

A aderência dos pacientes aos medicamentos é cada vez mais importante, tanto na prática clínica quanto em ensaios clínicos que utilizam medicamentos orais. Pacientes que aderem à medicação entre 80% e 95% da dose prescrita são considerados aderentes^{64,65}. Na prática clínica diária, até 50% dos pacientes não são aderentes a medicações de uso contínuo⁶⁶. Em uma revisão sistemática avaliando seis condições crônicas não oncológicas, foi observado que a aderência a medicações via oral de pacientes em estudos clínicos foi de apenas 35,9%⁶⁷. Bassan *et al.*⁶⁸ demonstraram que em pacientes oncológicos a adesão a medicamentos foi de 52%.

O presente estudo clínico evidenciou uma proporção de pacientes aderentes losartana (acima de 80% da dose total) de 68% no braço intervenção e 64% no braço placebo ($p= 0,80$); e a proporção de pacientes que completou o esquema completo foi de 68,6% e 64,7%, respectivamente. Tais achados são mais compatíveis com a adesão descrita na literatura para pacientes oncológicos em estudos clínicos, mas em contrapartidas menores do que os 84% de pacientes ambulatoriais aderentes relatados por Puskarich *et al.*⁴⁶. É importante ressaltar, portanto que, em estudos clínicos, a não adesão a medicamentos pode ser profundamente problemática pois potencialmente pode reduzir o poder do estudo, subestimar efeitos adversos e conseqüentemente diminuir a validade interna e externa⁶⁹.

Houve uma diferença numérica, sem significância estatística, de pacientes com neoplasias hematológicas apresentarem piores desfechos secundários a COVID-19 quando comparados com pacientes com tumores sólidos. Apesar de não estatisticamente significativa, esta tendência vai de encontro com o reportado previamente em população similar em tratamento oncológico no ICESP²⁰. Pacientes com doença neoplasia hematológica apresentam maior imunossupressão e tratamentos oncológicos com poliquimioterapia com regime mais intenso do que pacientes com neoplasias sólidas e, portanto, apresentam maiores riscos de complicação pela COVID-19. Relatório do *COVID-19 and Cancer Consortium* avaliou 4.966 pacientes em múltiplos centros para o tratamento de câncer e demonstrou que a presença de neoplasia hematológica apresenta odds-ratio (OR) 1,70 (1,46-1,99) para severidade pela COVID-19 e OR 1,44 (1,10-1,87) para mortalidade em 30 dias, quando comparados com neoplasias sólidas. Poliquimioterapia citotóxica e pacientes com neoplasias ativas e em progressão de doença também apresentaram maior severidade pela infecção por SARS-CoV-2, além de maior mortalidade¹⁹.

Os pontos fortes do presente estudo são o desenho prospectivo, randomizado, com duplo-cego e controlado por placebo, o que diminui o surgimento de vieses. A intervenção em pacientes de alto risco para complicações com pobre cobertura vacinal também torna frutífera a avaliação da eficácia dos medicamentos avaliados. Este é o único estudo registrado no *ClinicalTrials.gov* que avalia o tratamento ativo para COVID-19 exclusivamente para pacientes com câncer e parece ser o estudo randomizado com a maior quantidade de dados de pacientes oncológicos.

No entanto, vale ressaltar também as limitações deste estudo. O *design* unicêntrico apresenta o risco de vieses institucionais, principalmente relacionado a homogeneidade da população estudada. A dose de ivermectina foi motivo de controversa durante a avaliação da sua atividade contra COVID-19, e este estudo usou uma dose mínima que pode não ter atividade. Finalmente, a adesão ao losartana de apenas 65% foi menor do que o esperado e pode ter limitado sua atividade na inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

6 CONCLUSÕES

- a) A população de pacientes com neoplasia ativa ou em tratamento com terapia oncológica sistêmica do ICESP-HCFMUSP apresentou maior incidência de complicações graves secundárias à infecção por COVID-19 quando comparadas com a população geral e quando comparados com a população com outras comorbidades que configuram fatores de riscos para complicações para a COVID-19. A maioria dos pacientes apresentava doença metastática e estava recebendo tratamento citotóxico no momento do diagnóstico de COVID-19, e esta população estudada também apresentou baixo índice de cobertura vacinal para o SARS-CoV-2. Tais características explicam a maior incidência de desfechos desfavoráveis em população de alto risco, e corroboram a necessidade de intervenção medicamentosa precoce para mitigação de complicações devido a COVID-19.
- b) Diante de uma pandemia sem precedentes, mitigar as complicações da COVID-19 tornou-se uma prioridade em todo o mundo. Pacientes com comorbidades subjacentes são os principais acometidos e, dentre eles, os pacientes oncológicos parecem ter desfechos graves frequentes. As novas medicações contra COVID-19 não estavam disponíveis em larga escala e com acesso universal, e neste contexto, tornou-se atraente o conceito de realocação de medicamentos previamente aprovados, que apresentam racionalidade terapêutica biológica.
- c) Até o momento, nenhum medicamento que demonstrou eficácia contra COVID-19 foi bem avaliado especificamente entre pacientes com câncer, e mais estudos randomizados eram necessários para avaliar tratamentos ativos para esse subgrupo específico de alto risco, cuja soroconversão após vacinação não é tão efetiva quando comparada com pacientes sem neoplasia.
- d) O uso de dose única de ivermectina 12 mg via oral associado a losartana 50 mg por dia por 15 dias, iniciadas dentro de 7 dias do diagnóstico de COVID-19 leve a moderada, em pacientes oncológicos não apresentou diminuição de desfechos graves associados a infecção viral, como necessidade de internação em UTI, necessidade de ventilação mecânica e óbito.
- e) Os usos das medicações apresentaram perfil de segurança aceitável para os pacientes incluídos no estudo. Apenas um evento adverso grave relacionado a medicação foi relatado. Os demais efeitos adversos foram considerados como não graves e foram efeitos relatados em bula das medicações como vertigem, náuseas erupções cutâneas. Os efeitos relatados foram revertidos após suspensão da medicação.

- f) Aderência à losartana foi aquém do esperado a despeito da vigilância intensa dos pacientes incluídos no estudo.
- g) Neste estudo houve uma tendência a piores desfechos em pacientes com neoplasias hematológicas quando comparados a pacientes com neoplasias malignas sólidas, porém sem atingir significância estatística.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. World Health Organization (WHO). Director-General's remarks at the media briefing on 2019 nCoV on 11 February 2020 [internet]. 2020 [citado 11 fev. 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
2. World o Meters. COVID-19 Coronavirus pandemic [internet]. 2023 [citado 27 jul. 2023]. Disponível em: <<https://www.worldometers.info/coronavirus/>>.
3. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273.
4. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, Isenhour C, Clarke KR, Evans ME, Chu VT, Biggs HM, Kirking HL, Gerber SI, Hall AJ, Fry AM, Oliver SE; 2019-nCoV Persons Under Investigation Team; 2019-CoV Persons Under Investigation Team. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Feb 14;69(6):166-170.
5. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
6. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-513.
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-1242.
8. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, Thompson H, Walker PGT, Fu H, Dighe A, Griffin JT, Baguelin M, Bhatia S, Boonyasiri A, Cori A, Cucunubá Z, FitzJohn R, Gaythorpe K, Green W, Hamlet A, Hinsley W, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Riley S, van Elsland S, Volz E, Wang H, Wang Y, Xi X, Donnelly CA, Ghani AC, Ferguson NM. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):669-677.
9. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1545-1546.
10. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1775-1776.

11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020a Mar 17;323(11):1061-1069.
12. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 3;69(13):382-386.
13. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985.
14. Brar G, Pinheiro LC, Shusterman M, Swed B, Reshetnyak E, Soroka O, Chen F, Yamshon S, Vaughn J, Martin P, Paul D, Hidalgo M, Shah MA. COVID-19 Severity and Outcomes in Patients With Cancer: A Matched Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3914-3924.
15. Bertuzzi AF, Ciccarelli M, Marrari A, Gennaro N, Dipasquale A, Giordano L, Cariboni U, Quagliuolo VL, Alloisio M, Santoro A. Impact of active cancer on COVID-19 survival: a matched-analysis on 557 consecutive patients at an Academic Hospital in Lombardy, Italy. *Br J Cancer*. 2021 Aug;125(3):358-365.
16. Fu C, Stoeckle JH, Masri L, Pandey A, Cao M, Littman D, Rybstein M, Saith SE, Yarta K, Rohatgi A, Makarov DV, Sherman SE, Morrissey C, Jordan AC, Razzo B, Theprungsirikul P, Tsai J, Becker DJ. COVID-19 outcomes in hospitalized patients with active cancer: Experiences from a major New York City health care system. *Cancer*. 2021 Sep 15;127(18):3466-3475.
17. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, Scotti L, Patel M, Colomba E, Dolly S, Loizidou A, Chester J, Mukherjee U, Zambelli A, Dalla Pria A, Aguilar-Company J, Ottaviani D, Chowdhury A, Merry E, Salazar R, Bertuzzi A, Brunet J, Lambertini M, Tagliamento M, Pous A, Sita-Lumsden A, Srikandarajah K, Colomba J, Pommeret F, Seguí E, Generali D, Grisanti S, Pedrazzoli P, Rizzo G, Libertini M, Moss C, Evans JS, Russell B, Harbeck N, Vincenzi B, Biello F, Bertulli R, Liñan R, Rossi S, Carmona-García MC, Tondini C, Fox L, Baggi A, Fotia V, Parisi A, Porzio G, Saponara M, Cruz CA, García-Illescas D, Felip E, Roqué Lloveras A, Sharkey R, Roldán E, Reyes R, Earnshaw I, Ferrante D, Marco-Hernández J, Ruiz-Camps I, Gaidano G, Patriarca A, Bruna R, Sureda A, Martínez-Vila C, Sanchez de Torre A, Cantini L, Filetti M, Rimassa L, Chiudinelli L, Franchi M, Krengli M, Santoro A, Prat A, Van Hemelrijck M, Diamantis N, Newsom-Davis T, Gennari A, Cortellini A; OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol*. 2021 Dec;22(12):1669-1680.

18. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, Li C, Ai Q, Lu W, Liang H, Li S, He J. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):335-337.
19. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY, Shyr Y, Li X, Choueiri TK, Painter CA, Peters S, Rini BI, Thompson MA, Mishra S, Rivera DR, Acoba JD, Abidi MZ, Bakouny Z, Bashir B, Bekaii-Saab T, Berg S, Bernicker EH, Bilen MA, Bindal P, Bishnoi R, Bouganim N, Bowles DW, Cabal A, Caimi PF, Chism DD, Crowell J, Curran C, Desai A, Dixon B, Doroshow DB, Durbin EB, Elkrief A, Farmakiotis D, Fazio A, Fecher LA, Flora DB, Friese CR, Fu J, Gadgeel SM, Galsky MD, Gill DM, Glover MJ, Goyal S, Grover P, Gulati S, Gupta S, Halabi S, Halfdanarson TR, Halmos B, Hausrath DJ, Hawley JE, Hsu E, Huynh-Le M, Hwang C, Jani C, Jayaraj A, Johnson DB, Kasi A, Khan H, Koshkin VS, Kuderer NM, Kwon DH, Lammers PE, Li A, Loaiza-Bonilla A, Low CA, Lustberg MB, Lyman GH, McKay RR, McNair C, Menon H, Mesa RA, Mico V, Mundt D, Nagaraj G, Nakasone ES, Nakayama J, Nizam A, Nock NL, Park C, Patel JM, Patel KG, Peddi P, Pennell NA, Piper-Vallillo AJ, Puc M, Ravindranathan D, Reeves ME, Reuben DY, Rosenstein L, Rosovsky RP, Rubinstein SM, Salazar M, Schmidt AL, Schwartz GK, Shah MR, Shah SA, Shah C, Shaya JA, Singh SRK, Smits M, Stockerl-Goldstein KE, Stover DG, Streckfuss M, Subbiah S, Tachiki L, Tadesse E, Thakkar A, Tucker MD, Verma AK, Vinh DC, Weiss M, Wu JT, Wulff-Burchfield E, Xie Z, Yu PP, Zhang T, Zhou AY, Zhu H, Zubiri L, Shah DP, Warner JL, Lopes G. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol*. 2021 Jun;32(6):787-800.
20. Nader Marta G, Colombo Bonadio R, Nicole Encinas Sejas O, Watarai G, Mathias Machado MC, Teixeira Frasson L, Motta Venchiarutti Moniz C, de Luca Ito RK, Peixoto D, Oliveira Hoff C, Menegatti Anastacio V, Ribeiro U Jr, Pereira J, Rocha V, Abdala E, Del Pilar Estevez-Diz M, Hoff PM. Outcomes and Prognostic Factors in a Large Cohort of Hospitalized Cancer Patients With COVID-19. *JCO Glob Oncol*. 2021 Jun;7:1084-1092.
21. Monin L, Laing AG, Muñoz-Ruiz M, McKenzie DR, Del Molino Del Barrio I, Alaguthurai T, Domingo-Vila C, Hayday TS, Graham C, Seow J, Abdul-Jawad S, Kamdar S, Harvey-Jones E, Graham R, Cooper J, Khan M, Vidler J, Kakkassery H, Sinha S, Davis R, Dupont L, Francos Quijorna I, O'Brien-Gore C, Lee PL, Eum J, Conde Poole M, Joseph M, Davies D, Wu Y, Swampillai A, North BV, Montes A, Harries M, Rigg A, Spicer J, Malim MH, Fields P, Patten P, Di Rosa F, Papa S, Tree T, Doores KJ, Hayday AC, Irshad S. Safety and immunogenicity of one versus two doses of the COVID-19 vaccine BNT162b2 for patients with cancer: interim analysis of a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2021 Jun;22(6):765-778.
22. Palich R, Veyri M, Marot S, Vozy A, Gligorov J, Maingon P, Marcelin AG, Spano JP. Weak immunogenicity after a single dose of SARS-CoV-2 mRNA vaccine in treated cancer patients. *Ann Oncol*. 2021 Aug;32(8):1051-1053.
23. Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1213-1222.

24. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, Williams DA, Okafor EC, Pullen MF, Nicol MR, Nascene AA, Hullsiek KH, Cheng MP, Luke D, Lothar SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Kelly LE, Schwartz IS, Zarychanski R, McDonald EG, Lee TC, Rajasingham R, Boulware DR. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2020 Oct 20;173(8):623-631.
25. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25;384(8):693-704.
26. National Institutes of Health (NIH). Therapeutic management of hospitalized adults with COVID-19. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/> (Accessed on January 26, 2021).
27. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021 Mar 20;397(10279):1063-1074.
28. Reis G, Moreira Silva EADS, Medeiros Silva DC, Thabane L, Singh G, Park JJH, Forrest JI, Harari O, Quirino Dos Santos CV, Guimarães de Almeida APF, Figueiredo Neto AD, Savassi LCM, Milagres AC, Teixeira MM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Mills EJ; TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment With Hydroxychloroquine or Lopinavir and Ritonavir on Risk of Hospitalization Among Patients With COVID-19: The TOGETHER Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021 Apr 1;4(4):e216468.
29. Bradley MC, Perez-Vilar S, Chillarige Y, Dong D, Martinez AI, Weckstein AR, Dal Pan GJ. Systemic Corticosteroid Use for COVID-19 in US Outpatient Settings From April 2020 to August 2021. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):2015-2018.
30. Covella RD, Pasin L, Fresilli S, Tóth K, Damiani C, Hajjar LA, Zangrillo A, Landoni G. Meta-Analysis of Glucocorticoids for Covid-19 Patients Not Receiving Oxygen. *NEJM Evid*. 2023;2(5):1-9.
31. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020 Jun;178:104787.
32. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, Salgado MV, Vetulli H, Aquieri A, Azzato F, Castro M, Coyle J, Davolos I, Criado IF, Gregori R, Mastrodonato P, Rubio MC, Sarquis S, Wahlmann F, Rothlin RP. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 18;37:100962.

33. Alam S, Kamal TB, Sarker MMR, Zhou JR, Rahman SMA, Mohamed IN. Therapeutic Effectiveness and Safety of Repurposing Drugs for the Treatment of COVID-19: Position Standing in 2021. *Front Pharmacol*. 2021 Jun 14;12:659577.
34. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012 May 1;443(3):851-6.
35. Tay MY, Fraser JE, Chan WK, Moreland NJ, Rathore AP, Wang C, Vasudevan SG, Jans DA. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*. 2013 Sep;99(3):301-6.
36. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, Gould S, Kranke P, Meybohm P, Skoetz N, Weibel S. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Jul 28;7(7):CD015017.
37. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoya A, Vidal JE, Hernandez AV. Ivermectin for the Treatment of Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Infect Dis*. 2022 Mar 23;74(6):1022-1029.
38. Lundberg L, Pinkham C, Baer A, Amaya M, Narayanan A, Wagstaff KM, Jans DA, Kehn-Hall K. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*. 2013 Dec;100(3):662-72.
39. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, Kong BW, Jans DA, Beer M, Haller O, Schwemmle M. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*. 2016 Mar 18;6:23138.
40. Reis G, Silva EASM, Silva DCM, Thabane L, Milagres AC, Ferreira TS, Dos Santos CVQ, Campos VHS, Nogueira AMR, de Almeida APFG, Callegari ED, Neto ADF, Savassi LCM, Simplicio MIC, Ribeiro LB, Oliveira R, Harari O, Forrest JI, Ruton H, Sprague S, McKay P, Guo CM, Rowland-Yeo K, Guyatt GH, Boulware DR, Rayner CR, Mills EJ; TOGETHER Investigators. Effect of Early Treatment with Ivermectin among Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 May 5;386(18):1721-1731.
41. Lim SCL, Hor CP, Tay KH, Mat Jelani A, Tan WH, Ker HB, Chow TS, Zaid M, Cheah WK, Lim HH, Khalid KE, Cheng JT, Mohd Unit H, An N, Nasruddin AB, Low LL, Khoo SWR, Loh JH, Zaidan NZ, Ab Wahab S, Song LH, Koh HM, King TL, Lai NM, Chidambaram SK, Peariasamy KM; I-TECH Study Group. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022 Apr 1;182(4):426-435.
42. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus: a first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203: 631-7.

43. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653-1659.
44. Alanagreh L, Alzoughool F, Atoum M. The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms. *Pathogens*. 2020 Apr 29;9(5):331.
45. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: The centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol*. 2020 Nov;177(21):4825-4844.
46. Puskarich MA, Cummins NW, Ingraham NE, Wacker DA, Reilkoff RA, Driver BE, Biros MH, Bellolio F, Chipman JG, Nelson AC, Beckman K, Langlois R, Bold T, Aliota MT, Schacker TW, Voelker HT, Murray TA, Koopmeiners JS, Tignanelli CJ. A multi-center phase II randomized clinical trial of losartan on symptomatic outpatients with COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021 Jun 17;37:100957.
47. Puskarich MA, Ingraham NE, Merck LH, Driver BE, Wacker DA, Black LP, Jones AE, Fletcher CV, South AM, Murray TA, Lewandowski C, Farhat J, Benoit JL, Biros MH, Cherabuddi K, Chipman JG, Schacker TW, Guirgis FW, Voelker HT, Koopmeiners JS, Tignanelli CJ; Angiotensin Receptor Blocker Based Lung Protective Strategies for Inpatients With COVID-19 (ALPS-IP) Investigators. Efficacy of Losartan in Hospitalized Patients With COVID-19-Induced Lung Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Mar 1;5(3):e222735.
48. Portal do Butantan. Retrospectiva 2021: segundo ano da pandemia é marcado pelo avanço da vacinação contra Covid-19 no Brasil [internet]. 31 dez. 2021 [acesso em: 22 ago. 2023]. Disponível em: < <https://butantan.gov.br/noticias/retrospectiva-2021-segundo-ano-da-pandemia-e-marcado-pelo-avanco-da-vacinacao-contracovid-19-no-brasil>>.
49. Mann JFE, Flack JM. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. 2023. Post TW, ed. UptoDate. Waltham MA: UptoDate Inc. <http://www.uptodate.com>
50. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 14;386(15):1397-1408.
51. Anand K, Ziebuhr J, Wadhwani P, Mesters JR, Hilgenfeld R. Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: basis for design of anti-SARS drugs. *Science*. 2003 Jun 13;300(5626):1763-7.
52. Sevrioukova IF, Poulos TL. Structure and mechanism of the complex between cytochrome P4503A4 and ritonavir. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 26;107(43):18422-7.
53. Hilgenfeld R. From SARS to MERS: crystallographic studies on coronaviral proteases enable antiviral drug design. *FEBS J*. 2014 Sep;281(18):4085-96.

54. Owen DR, Allerton CMN, Anderson AS, Aschenbrenner L, Avery M, Berritt S, Boras B, Cardin RD, Carlo A, Coffman KJ, Dantonio A, Di L, Eng H, Ferre R, Gajiwala KS, Gibson SA, Greasley SE, Hurst BL, Kadar EP, Kalgutkar AS, Lee JC, Lee J, Liu W, Mason SW, Noell S, Novak JJ, Obach RS, Ogilvie K, Patel NC, Pettersson M, Rai DK, Reese MR, Sammons MF, Sathish JG, Singh RSP, Stepan CM, Stewart AE, Tuttle JB, Updyke L, Verhoest PR, Wei L, Yang Q, Zhu Y. An oral SARS-CoV-2 Mpro inhibitor clinical candidate for the treatment of COVID-19. *Science*. 2021 Dec 24;374(6575):1586-1593.
55. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020b May 16;395(10236):1569-1578.
56. Barkas F, Styla CP, Bechlioulis A, Milionis H, Liberopoulos E. Sinus Bradycardia Associated with Remdesivir Treatment in COVID-19: A Case Report and Literature Review. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Feb 12;8(2):18.
57. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, Durrieu G, Sommet A, Chouchana L, Montastruc F. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb 27;27(5):791.e5–8.
58. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, Oguchi G, Ryan P, Nielsen BU, Brown M, Hidalgo A, Sachdeva Y, Mittal S, Osiyemi O, Skarbinski J, Juneja K, Hyland RH, Osinusi A, Chen S, Camus G, Abdelghany M, Davies S, Behenna-Renton N, Duff F, Marty FM, Katz MJ, Ginde AA, Brown SM, Schiffer JT, Hill JA; GS-US-540-9012 (PINETREE) Investigators. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):305-315.
59. Cao Z, Gao W, Bao H, Feng H, Mei S, Chen P, Gao Y, Cui Z, Zhang Q, Meng X, Gui H, Wang W, Jiang Y, Song Z, Shi Y, Sun J, Zhang Y, Xie Q, Xu Y, Ning G, Gao Y, Zhao R. VV116 versus Nirmatrelvir-Ritonavir for Oral Treatment of Covid-19. *N Engl J Med*. 2023 Feb 2;388(5):406-417.
60. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, Martín-Quirós A, Caraco Y, Williams-Diaz A, Brown ML, Du J, Pedley A, Assaid C, Strizki J, Grobler JA, Shamsuddin HH, Tipping R, Wan H, Paschke A, Butterson JR, Johnson MG, De Anda C; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022 Feb 10;386(6):509-520.
61. Tsay SV, Bartoces M, Gouin K, Kabbani S, Hicks LA. Antibiotic Prescriptions Associated With COVID-19 Outpatient Visits Among Medicare Beneficiaries, April 2020 to April 2021. *JAMA*. 2022 May 24;327(20):2018-2019.

62. National Institutes of Health (NIH). Therapeutic management of nonhospitalized adults with COVID-19 [internet]. 1 jul. 2023 [acesso em: 22 ago. 2023]. Disponível em: <<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/nonhospitalized-adults--therapeutic-management/>>.
63. Ottesen EA, Campbell WC. Ivermectin in human medicine. *J Antimicrob Chemother.* 1994 Aug;34(2):195-203.
64. Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review. *Health Technol Assess.* 1998;2(11):i-iv, 1-78.
65. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000 Jul 4;133(1):21-30.
66. Eliasson L, Clifford S, Mulick A, Jackson C, Vrijens B. How the EMERGE guideline on medication adherence can improve the quality of clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Apr;86(4):687-697. doi: 10.1111/bcp.14240. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32034923; PMCID: PMC7098872.
67. Gossec L, Tubach F, Dougados M, Ravaud P. Reporting of adherence to medication in recent randomized controlled trials of 6 chronic diseases: a systematic literature review. *Am J Med Sci.* 2007 Oct;334(4):248-54.
68. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, Tarquinio C. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2014 Jan;23(1):22-35.
69. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med.* 2010 Jun 1;152(11):726-32.
70. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Dec;5(6):649-55.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação Comissão Científica do IOT-HCFMUSP**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA****PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.

Pesquisador: Maria Del Pilar Estevez Diz

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 31095920.8.0000.0008

Instituição Proponente: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: FUNDAÇÃO FACULDADE DE MEDICINA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.035.146

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_1542413.pdf, de 15/05/2020).

INTRODUÇÃO

Dados para a avaliação e o manejo de pacientes com câncer e diagnosticados com COVID-19 ainda são escassos. Em um estudo observacional com pequeno número de pacientes, Liang et al. demonstrou que os pacientes com câncer têm um risco maior de eventos graves - definido como morte, admissão em UTI ou necessidade de ventilação invasiva - em comparação com pacientes sem câncer: 39% versus 8%, respectivamente ($p = 0,0003$). Além disso, os pacientes submetidos a quimioterapia ou cirurgia no mês anterior as admissões tiveram um risco numericamente maior de eventos clinicamente graves do que aqueles que não o fizeram 75 % vs. 43%. Em adição a este dado, entre os pacientes italianos com COVID-19 e comorbidades que morreram, 20% tinham um diagnóstico oncológico concomitante. O objetivo deste ensaio clínico é oferecer um tratamento para pacientes oncológicos que receberam o diagnóstico recente de COVID-19, com o objetivo de diminuir complicações clínicas e óbitos nestes pacientes de alto risco. Duas medicações, LOSARTANA E IVERMECTINA, que são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.035.146

(ANVISA) e amplamente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), demonstraram racional biológico para diminuir a replicação viral, combater a entrada do vírus na célula através do bloqueio do receptor, e diminuir a resposta inflamatória pulmonar após a infecção por SARS-CoV-2. O objetivo do tratamento combinado é, portanto, diminuir as complicações graves pela COVID-19 como síndrome respiratória aguda grave (SRAG), necessidade de ventilação mecânica e óbito. Com este racional, este estudo fase 2 randomizado, duplo-cego e placebo controlado irá avaliar a eficácia e segurança da combinação de ambas medicações como terapia preventiva para eventos graves para COVID-19 em pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia. O desfecho primário será a incidência de eventos graves nos pacientes, definidos como: necessidade de intubação em UTI por Irá/SRAG ou por outras complicações relacionadas ao COVID, necessidade de ventilação mecânica; e óbitos confirmados por COVID-19; os desfechos secundários serão toxicidade do tratamento e óbitos confirmados por COVID-19. O estudo planeja o recrutamento de um total de 176 pacientes (88 pacientes em cada braço), e terá duração de 8 meses com período de inclusão de 6 meses.

HIPÓTESE

Este estudo tem como hipótese de que o uso de ivermectina e losartana pode ter efeito preventivo em pacientes com doença oncológica ativa para evitar complicações clínicas graves decorrente da infecção para o SARS-CoV-2, como insuficiência respiratória aguda, síndrome respiratória aguda grave, necessidade de ventilação mecânica e óbito.

METODOLOGIA

Estudo de fase II unicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em que pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia malignas ativas em tratamento com quimioterapia citotóxica em propostas curativas ou tratamento sistêmico (quimioterapia, hormonioterapia ou terapia-alvo) em doenças metastáticas serão divididos de forma aleatória e estratificadas em 2 braços proporção 1:1. Pacientes alocados no braço A receberão placebo. Pacientes randomizados para o braço B receberão os medicamentos ivermectina 12mg em dose única e losartana 50mg 1x/dia por 15 dias consecutivos, com objetivo de diminuir complicações clínicas decorrentes de COVID-19. Ambos os grupos receberão tratamento clínico, antibioticoterapia, hidratação e todo suporte avançado de vida necessário, conforme protocolos institucionais, respaldados em guidelines internacionais. A confirmação do diagnóstico de COVID-19 será realizada pela técnica de detecção do RNA viral através da reação polimerase em cadeia, RT

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

PCR COVID 19, que será realizado através swap nasofaringe ou orofaringe, colhido por profissional de saúde habilitado. Sabemos que a sensibilidade deste teste é de cerca de 70%, e a positividade está relacionada com o período de coleta após o início dos sintomas, estudos sugerem que este não deve ser usados antes de 3 dias do início dos sintomas. Realizaremos RT PCR COVID19 no dia da inclusão do estudo, preferencialmente 3 dias após o do início dos sintomas, e repetiremos no D14. Consideraremos a inclusão de todos os pacientes com síndrome gripal suspeita para SARS-CoV-2, com presença de sintomas como febre, fadiga, tosse seca ou produtiva, cefaleia, mialgia, dispneia, associado a alterações características na tomografia computadorizada (TC) de tórax, sendo elas: opacidades em vidro fosco com ou sem consolidações anormais, predominantemente periférica e dorsal.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

1. Capacidade de compreender e consentir a sua participação neste estudo clínico, manifestada através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
2. Participantes de ambos os sexos com idade maior que 18 anos;
3. Diagnóstico patológico confirmado pelo laboratório local de neoplasia maligna.
4. Participantes devem estar recebendo tratamento oncológico ativo com quimioterapia citotóxica em cenário curativo ou tratamento sistêmico em cenário metastático.
5. Paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 pela presença de teste de PCR positivo e/ou diagnóstico presumido pela presença de sintomas gripais associados a tomografia computadorizada de tórax com alterações compatíveis.
6. Pacientes classificados como ECOG performance status 0 a 2.
7. Pacientes devem ter avaliação de funções orgânicas adequadas dentro de 28 dias antes do recrutamento, evidenciada por:
 - Hemoglobina maior que 9.0 g/dL - Leucometria maior que 2.000/mm³
 - Contagem de neutrófila absoluta maior 1.500/mm³
 - Contagem de plaquetas > 100.000/mm³
 - Clearance de creatinina maior que 30 mL/min. Clearance de creatinina (CrCl) deverá ser calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.
 - Bilirrubina total menor que 3 x o limite superior da normalidade (LSN), exceto para pacientes com conhecida síndrome de Gilbert.
 - Aspartato aminotransaminase (AST) menor que 3.0 x LSN.
 - Alanina aminotransaminase (ALT) menor que 3.0 x LSN

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.035.146

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

1. Participantes em uso atual de inibidor da enzima de conversão da angiotensina (iECA) ou bloqueador do receptor da angiotensina (BRA).
2. Pacientes que estejam ou com ou suspeita de SARA ao diagnóstico e apresentação clínica inicial.
3. Reação de hipersensibilidade previa ou intolerância a um BRA ou iACE.
4. Pressão arterial menor que 110/70 mmHg
5. Potássio superior a 5,5 mEq /L
6. Gravidez ou amamentação.
7. Reação de hipersensibilidade previa a Ivermectina.
8. Participação atual em outro protocolo de pesquisa.

Objetivo da Pesquisa:**OBJETIVO PRIMÁRIO**

O desfecho primário será a incidência de eventos graves nos pacientes, definidos como: necessidade de internação em UTI por Irá/SRAG ou por outras complicações relacionadas ao COVID, necessidade de ventilação mecânica por SRAG; e óbitos confirmados por COVID19.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Os objetivos secundários consistem em avaliar a Incidências isolada de SRAG; avaliar a toxicidade da terapêutica experimental, avaliar o número de óbitos confirmados por COVID-19; e realizar a avaliação de comorbidades, alterações laboratoriais, tempo da última quimioterapia e tipo de neoplasia (solida x hematológica) relacionadas ao desfecho por COVID-19.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:**RISCOS**

Ambas as medicações são muito bem toleradas, não apresentam interação entre si, não interagem com os tratamentos oncológicos padrões, e tem baixo perfil de efeito colateral. Os principais riscos são reações de hipersensibilidade a ambas as medicações. Outros efeitos adversos da losartana que estão presentes em menos de 5% dos casos são Nefrotoxicidade com risco de hipercalcemia, cefaleia, tosse, dor lombar, fadiga e hipotensão postural. Similarmente, a ivermectina apresenta baixo perfil de efeitos colaterais que ocorrem em menos de 5% dos casos: Hepatotoxicidade com aumento de transaminases, hipotensão postural, taquicardia, vertigem e diarreia

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar**Bairro:** Asa Norte**CEP:** 70.719-040**UF:** DF**Município:** BRASÍLIA**Telefone:** (61)3315-5877**E-mail:** conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.035.146

BENEFÍCIOS

Diminuição de complicações respiratórias pela infecção de COVID-19 que podem levar a insuficiência respiratória aguda, SRAG, necessidade de ventilação mecânica e óbito.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo unicêntrico, de Fase II, randomizado, duplo-cego controlado por placebo cujo principal objetivo é avaliar a eficácia e a segurança da combinação de ivermectina e losartana como terapia preventiva para eventos graves derivado da COVID-19 em pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia.

Placebo (puro): Sim

02 braços: (1) Placebo; (2) Ivermectina 12mg dose única + Losartana 50mg (1x/dia – 15 dias)

Número de participantes incluídos no Brasil: 176.

Não haverá coleta e armazenamento de amostras biológicas.

Previsão de início do estudo: Março/2020.

Previsão de encerramento do estudo: Novembro/2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

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

Recomendações:

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

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Trata-se de análise de respostas ao parecer pendente nº 4.025.874 emitido pela Conep em 13/05/2020.

1. Quanto ao termo de consentimento livre e esclarecido – referente ao arquivo "TCLE_COVID.pdf", postado na Plataforma Brasil em 22/04/2020:

1.1. O TCLE não apresenta a numeração nas páginas. Com o objetivo de garantir a integridade do documento, solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de 5" e assim sucessivamente até a página "5 de 5".

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

RESPOSTA: A nova versão do TCLE já apresenta páginas com numeração. ANÁLISE: As páginas não estão numeradas no formato solicitado, contudo em condição de excepcionalidade considera-se a.
ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.2. Solicita-se constar em ambas as vias do TCLE, endereço e horário de funcionamento do CEP responsável pelo estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.5.d). Para melhor informar o participante da pesquisa, solicita-se incluir no TCLE uma breve descrição do que é o CEP e qual sua função no estudo.
RESPOSTA: A nova versão do TCLE inclui descrição de CEP e endereço com horário de funcionamento no item 13. “Contatos para obter informações Caso tenha quaisquer dúvidas sobre o estudo ou se você achar que este estudo te causou danos ou se você tiver quaisquer dúvidas sobre seus direitos como um participante da pesquisa ou se você tiver dúvidas sobre a ética do estudo ou reclamação sobre o acompanhamento ético do estudo, contate: ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz / Dr. Pedro Exman Av. Doutor Arnaldo, 251 – 12º andar, Cerqueira César – 01246-000 – São Paulo – SP Contato: 11 3893-2686 (horário comercial) e 11 3893-4531 (24h). Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração Telefones: 2661-7585 – 2661-1548 e 2661-1549. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Horário de atendimento: 7h às 16h. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte – 70719-040 – Brasília – DF Contato: 61 3315-5878. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas com seres humanos. A CONEP é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que está ligada ao Conselho Nacional de Saúde. Ela examina os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos e defende os interesses dos participantes da pesquisa, além de coordenar a rede de comitês de ética do país.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.3. Solicita-se informar em linguagem clara e acessível, de forma sucinta os principais eventos adversos de cada um dos medicamentos.

RESPOSTA: A nova versão do TCLE apresenta no item 4 os principais eventos adversos de cada medicamento em linguagem clara. “Os efeitos colaterais da ivermectina podem ser: diminuição

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

transitória da pressão, palpitações, inchaço no rosto passageiro, náuseas, diarreia leve, e piora transitória da função do fígado. Em relação a losartana, os efeitos colaterais também são raros e podem incluir: diminuição da pressão passageira, diarreia, náuseas, tontura, coceira e manchas na pele, dor de cabeça leve e piora transitória da função renal com aumento do potássio no sangue. Porém pelo fato de ser submetido a seguimento médico e de exames semanais, as medicações serão suspensas caso qualquer risco seja detectado.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.4. No que se refere a benefícios, consta que: "A principal vantagem ao participar da pesquisa é poder ter acesso a um tratamento que pode possivelmente combater a infecção por coronavírus e diminuir o risco de complicações clínicas que levem o Sr (a). a necessitar ser internado em UTI" e "Além disso, por ser parte da pesquisa, o acompanhamento clínico será mais intenso e o Sr (a). será avaliado semanalmente pelos médicos da pesquisa e terá mais acesso a exames laboratoriais e de imagem, melhorando, portanto, os cuidados clínicos durante a infecção por coronavírus." Não é adequado que os benefícios sejam apresentados de maneira superestimada, podendo induzir a concordância do participante em ingressar na pesquisa. Solicita-se a retirada dos trechos destacados.

RESPOSTA: O item 6 da nova versão do TCLE foi reformulado para não superestimar os benefícios e os trechos solicitados foram retirados. "A principal vantagem ao participar da pesquisa é poder ter acesso a um tratamento que pode teoricamente combater a infecção por coronavírus e diminuir o risco de complicações clínicas. Porém, como trata-se de tratamento experimental, apenas no final da pesquisa poderemos concluir a presença real de benefício deste tratamento. Caso isso comprove, é possível que, futuramente, estudos maiores precisem ser realizados antes que o esquema proposto possa ser usado em mais larga escala. Outros pacientes no futuro poderão se beneficiar das informações obtidas com este estudo. Por tratar-se de um estudo clínico, o Sr (a) será acompanhado e realizará exames mais frequentemente.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.5. Solicita-se que seja expresso 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: O novo TCLE inclui no item 10 que o participante terá garantida assistência integral e gratuita caso necessário. "Se a Sr (a) sofrer qualquer tipo de dano durante ou

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

**COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA**

Continuação do Parecer: 4.035.146

após o estudo, você receberá assistência integral, imediata e gratuita e pelo tempo que for necessário para sua recuperação, conforme indicação do seu médico pesquisador e a legislação brasileira aplicável. Essa assistência será oferecida e coberta pela instituição onde o estudo é conduzido, e pode incluir indenização por danos da pesquisa, de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.6. 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 nenhum custo referente a procedimentos, medicamentos e/ou exames do estudo (Resolução CNS nº 466 de 2012, itens II.11 e II.16).

RESPOSTA: Os itens 10, 11 e 12 da nova versão do TCLE incluem informações sobre as despesas e que os participantes não arcarão com nenhum custo referente ao tratamento, exames e procedimentos do estudo “10 - Compensação por dano relacionado a pesquisa Se a Sr (a) sofrer qualquer tipo de dano durante ou após o estudo, você receberá assistência integral, imediata e gratuita e pelo tempo que for necessário para sua recuperação, conforme indicação do seu médico pesquisador e a legislação brasileira aplicável. Essa assistência será oferecida e coberta pela instituição onde o estudo é conduzido, e pode incluir indenização por danos da pesquisa, de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil. 11- Pagamento ao participante de pesquisa O Sr (a) não será pago pela sua participação deste estudo. 12 - Ressarcimento de despesas por participação O Sr (a). será reembolsada para despesas adicionais decorrentes de sua participação na pesquisa para que você venha para a clínica nas visitas do estudo, e o Sr (a) não arcará com nenhum custo referente a procedimentos, medicamentos e/ou exames do estudo.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.7. Solicita-se inserir no TCLE a explicitação acerca do direito de buscar indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa (Resolução CNS nº 466 de 2012, item IV.3.h).

RESPOSTA: A nova versão do TCLE explicita no item 10 o direito a indenização se o participante apresentar danos decorrentes da pesquisa. “Se a Sr (a) sofrer qualquer tipo de dano durante ou após o estudo, você receberá assistência integral, imediata e gratuita e pelo tempo que for necessário para sua recuperação, conforme indicação do seu médico pesquisador e a legislação brasileira aplicável. Essa assistência será oferecida e coberta pela instituição onde o estudo é

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

conduzido, e pode incluir indenização por danos da pesquisa, de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.8. No documento não há explicação sobre os critérios para randomização nos grupos do estudo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Os parágrafos 3 e 4 do item 2 do novo TCLE (2 – Procedimentos que serão realizados e seus propósitos) explica os critérios de randomização do estudo. “Para realizar o estudo será necessário que a Sr (a).entenda e aceite os termos dos estudo explicados neste documento, E apresente: diagnóstico de câncer em tratamento no ICESP; exames laboratoriais adequados dentro do contexto do seu tratamento; e diagnóstico confirmado de COVID-19 por exame de swab nasal ou tomografias. Caso apresente estes critérios, o Sr (a) é elegível para o estudo e será submetido a um sorteio, chamado de randomização, através de um programa de computador específico para tal que divide igualmente os participantes em 2 grupos, sendo que um dos grupos receberá a combinação das medicações citadas e o outro grupo receberá placebo. Os pacientes e os médicos não saberão se estão recebendo a medicação ou o placebo.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

1.9. Ainda, não há explicação sobre o que é placebo, nem está fornecida ao participante a informação caso ele venha a compor este grupo. Solicita-se adequação.

RESPOSTA: Os parágrafos 5, 6, 7, 8, 9 e 10 do item 2 da nova versão do TCLE explicam ao participante o que é placebo em linguagem leiga e informam os procedimentos que acontecerão após sorteio e alocação para ambos os braços. “Um placebo é um medicamento, substância ou qualquer outro tipo de tratamento que se parece com um tratamento normal, mas que não possui efeito ativo pois é composta de açúcar, ou seja, que não faz qualquer alteração no organismo. Este tipo de medicamentos ou tratamentos é muito importante durante testes para descobrir um novo remédio, pois, nos grupos de teste, algumas pessoas fazem o tratamento com o remédio novo, enquanto outras o fazem com um placebo. Assim, no final do teste, se os resultados forem iguais para os dois grupos, é sinal de que o novo medicamento não faz qualquer efeito. Caso o Sr (a) seja sorteado no grupo que receberá as medicações, nomeado como grupo B no estudo, a ivermectina será administrada em dose única 12mg (2 comprimidos de 6mg juntos) no dia do início do estudo e a losartana é administrada 1 comprimido por dia de 50mg por 15 (quinze) dias consecutivos, que são as doses aprovadas em bulas. Caso o Sr(a) seja sorteado no grupo de placebo, nomeado

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

como grupo A no protocolo, receberá comprimidos de placebo de ambas medicações, ivermectina no dia 1 e losartana por 15 dias seguidos. Ambos placebos imitam em tamanho cor as medicações, e são confeccionados de substâncias inofensivas ao corpo, como açúcar. Uma vez sorteado o grupo em que você vai participar, grupo A ou grupo B, não haverá troca ou mudança de grupos. Pacientes de ambos os grupos receberão o melhor suporte clínico necessário para o tratamento da infecção pelo coronavírus, que no contexto atual da pandemia ainda continua sendo o tratamento padrão. Além disso, o Sr (a) deverá ser acompanhado em consulta e realizar exames de sangue a cada 7 dias, e realizar tomografias e pesquisa direta do vírus a cada 14 dias. A duração total do acompanhamento do estudo será de 28 dias. É importante reforçar que como não há tratamento padrão com medicações, a realização de sorteio e uso de placebo é ético e não oferece risco aos pacientes participantes da pesquisa.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2. Quanto ao projeto de pesquisa:

2.1. Solicita-se embasamento por publicações ou outras evidências, da pertinência de usar a combinação das duas drogas no tratamento da Covid-19, posto que o racional apresentado se baseia em conjecturas de índole teórica. RESPOSTA: Referência com estudos que sugerem a combinação de losartana com outros antivirais foram colocadas no protocolo. “Racional do uso conjunto da ivermectina e losartana Ambas as medicações são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e amplamente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), além de serem medicações de baixo custo, são seguras com baixo perfil de efeito colateral, não há descrição de interação entre ambas e o uso conjunto parece seguro. Portanto, a utilização de uma medicação que inibe o mecanismo de replicação viral intracelular – Ivermectina – associado a uma medicação que bloqueia o principal receptor celular de entrada do vírus na célula e tem o potencial de modular a atividade inflamatória pulmonar em casos mais graves –losartana—apresenta racional biológico e com potencial de diminuição de casos graves em pacientes infectados com SARS-CoV-2. [25] Como pacientes oncológicos que estão em tratamento citotóxico curativo ou pacientes com doença metastática, independente da modalidade do tratamento, apresentam maior risco de complicações, este estudo tem como objetivo avaliar o uso de ambas as drogas para diminuição de desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer e recém diagnosticados com COVID-19. O ensaio clínico proposto é inovador ao associar duas drogas que não apresentam interações medicamentosas entre si nem interações com tratamentos oncológicos tradicionais,

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.035.146

mas em contrapartida oferecem mecanismos de ações não competitivos e complementares para o tratamento de uma doença infecciosa nova sem tratamento disponível.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.2. Solicitam-se esclarecimentos sobre a dose de ivermectina proposta. RESPOSTA: O protocolo esclareceu a dose da ivermectina utilizada na sessão ESQUEMA DE TRATAMENTO. “ESQUEMA DE TRATAMENTO Tratamento a ser administrado A dose prescrita em bula para ivermectina nos diversos cenários de parasitoses é de 150-200mcg por quilo de peso. O estudo australiano que avaliou a atividade in vitro contra SARS-Cov-2 adotou métodos e dosagens que foram utilizados similarmente para a avaliação de ivermectina contra parasitoses, o que foi aprovado pela FDA e ANVISA. Este estudo sugere que a ivermectina deve ser testada contra o SARS-Cov-2 com as doses convencionais aprovadas. [22]. Em adição, ensaios clínicos que avaliaram a atividade da ivermectina contra dengue e Zika vírus também utilizaram a dosagem aprovada de 200mcg a 400mcg por quilo de peso, e demonstraram boa tolerabilidade [15- 18]. Os ensaios clínicos que estão atualmente recrutando pacientes para avaliar a eficácia de ivermectina monoterapia para COVID-19 também utilizaram a dose de 200mcg por quilo. (NCT04360356, NCT04343092, NCT04373824) Com isso, considerando pacientes com uma média de peso entre 50 e 100 quilos e utilizando a dose de ivermectina de 200mcg/quilo, a dose definida a ser utilizada que apresentará possível atividade de forma segura é de 12 mg. Após as pacientes serem randomizadas na proporção de 1:1 para receber o tratamento experimental ou o placebo. Os pacientes randomizadas para receber o tratamento experimental receberão dose única de ivermectina 12mg via oral (2 comprimidos de 6mg) no dia da inclusão do estudo, que corresponde a dose utilizada para o tratamento de verminoses, conforme a bula da medicação [29].”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.3. Solicita-se justificar o uso de um tratamento experimental em pacientes não internados e possivelmente com doença leve a moderada e em regime laboratorial.

RESPOSTA: A justificativa encontra-se na INTRODUÇÃO nas páginas 7 e 8. “Dados para a avaliação e o manejo de pacientes com câncer e diagnosticados com COVID-19 ainda são escassos. Em um estudo observacional com pequeno número de pacientes, Liang et al. demonstrou que os pacientes com câncer têm um risco maior de eventos graves - definido como morte, admissão em UTI ou necessidade de ventilação invasiva - em comparação com pacientes sem câncer: 39% versus 8%, respectivamente (p = 0,0003). Além disso, os pacientes submetidos a quimioterapia ou

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

cirurgia no mês anterior à admissão tiveram um risco numericamente maior de eventos clinicamente graves do que aqueles que não o fizeram 75 % vs. 43% [12]. Em adição a este dado, entre os pacientes italianos com COVID-19 e comorbidades que morreram, 20% tinham um diagnóstico oncológico concomitante [13]. É também incerto qual a melhor e mais segura abordagem tanto dos pacientes oncológicos que estão em tratamento ativo que não apresentaram diagnóstico de COVID-19, quanto os pacientes que na vigência do tratamento oncológico foram diagnosticados com COVID-19 [14]. Frente a esta população específica, imunossuprimida de base e com comorbidade sistêmica grave, cujas chances de complicações severas é muito alta, a realização de um estudo para avaliar o uso de medicações precocemente em doença leve a moderada torna-se plausível, ética e uma boa oportunidade que pode diminuir desfechos desfavoráveis ou fatais em tal população”.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

2.4. Ainda que esteja expresso o compromisso com as Boas Práticas Clínicas, adicionalmente solicita-se:

a) Incluir no critério de inclusão a confirmação de diagnóstico de Covid-19.

RESPOSTA: Encontra-se no item 5 dos critérios de inclusão na página 21 do protocolo do estudo. “ 5.Paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 pela presença de teste de PCR positivo e/ou diagnóstico presumido pela presença de sintomas gripais associados a tomografia computadorizada de tórax com alterações compatíveis.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

b) Incluir no protocolo a constituição de Comitê Independente de Monitoramento de Segurança, com a descrição de sua composição e o plano de atividades;

RESPOSTA: A realização de monitoria independente foi adicionada ao protocolo na sessão COMITÊS DE SUPERVISÃO COMITÊS DE SUPERVISÃO Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo (GGIE) O GGIE incluirá o Investigador Chefe, Sub-Investigadores, Clínicos e um Monitor de Pesquisa da especialidade na instituição. O GGIE será responsável pela verificação do estudo. O grupo se reunirá semanalmente, e enviará atualizações aos Investigadores Principais (via comunicados ou reuniões com o Investigador) e ao Grupo de Estudos Clínicos Oncológicos da Instituição. O GGIE revisará as emendas substanciais ao protocolo antes do envio ao CEP sempre que aplicável. Todos os Investigadores Principais serão mantidos informados das emendas substanciais. Comitê

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA

Continuação do Parecer: 4.035.146

Independente de Monitoramento de Dados (CIMD): Será realizada monitoria independente neste estudo por empresa a ser contratada por processo de concorrência da instituição, sendo requisito da contratação experiência superior a 5 anos na área. O papel do CIMD é fornecer conselho independente sobre os dados e aspectos de segurança do estudo. Serão realizadas reuniões do Comitê durante o estudo para revisar as análises parciais, ou conforme necessário para abordar quaisquer problemas que necessite ação para mitigar riscos a segurança dos participantes. O monitor registrará as datas das visitas no registro de visitas ao centro de estudo e fornecerá relatórios das visitas em tempo hábil para acompanhamento dos dados de segurança e parâmetros críticos de eficácia verificados, que permanecerão guardados no próprio centro. O acesso direto à documentação (registros médicos) deverá ser permitido com a finalidade de verificar a consistência dos dados registrados na CRF frente aos documentos fontes. Os resultados da comparação entre CRFs e documentos fontes serão discutidos com a equipe de investigação. A empresa confia que os membros relevantes da pesquisa e a documentação fonte estarão disponíveis e um ambiente adequado será fornecida para análise destes documentos durante as visitas de monitoramento. O monitor discutirá regularmente com investigador durante o estudo para fornecer um retorno sobre a condução do estudo.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA. A solicitação foi a de se estabelecer um comitê de segurança EXTERNO (Comitê independente de segurança, conforme previsto na RCD 9/2015 - ANVISA). Ademais, a contratação de monitoria não caracteriza necessariamente um Comitê independente de segurança. Solicitam-se esclarecimentos e adequação.

RESPOSTA: A pendência não atendida foi revisada para atender à solicitação e um comitê de segurança externo e independente foi estabelecido no protocolo, conforme prevista na RCD 9/2015 – ANVISA. O protocolo será monitorado por 3 comitês independentes entre si que avaliarão segurança e dados, conforme descrito na sessão COMITÊS DE SUPERVISÃO na página 25. Documento intitulado “PROJETOCOVIDfinal_2020versao2_1_2LIMPO.docx” datado de 14/05/2020.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA

c) Detalhar plano de análises interinas; RESPOSTA: A versão nova do protocolo detalha o plano de análise interina na página 29 em CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS “Uma análise interina visando exclusivamente análise de segurança será realizada após a inclusão de um terço da amostra prevista do estudo (58 pacientes). Caso a análise de segurança evidencie taxas de toxicidades no braço experimental (ivemectina e losartana) que seja considerada inaceitável, o estudo será interrompido por segurança. Durante a análise interina de segurança, serão considerados

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

inaceitáveis a ocorrência de um dos seguintes eventos: 1) ocorrência de uma taxa de óbitos definitivamente relacionados ao tratamento de 5%; 2) ocorrência de uma taxa de descontinuação do tratamento devido a toxicidades de 50%. A avaliação de toxicidades relacionadas ao tratamento seguirá os critérios detalhados em “Relato de efeitos adversos”. Como não haverá realização de análise interina de eficácia, não ocorrerão ajustes do erro-alfa para análise final de eficácia, mantendo-se um erro alfa-unicaudado de 10% para a análise final.”

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

d) Detalhar critérios para interrupção do estudo.

RESPOSTA: Os critérios de interrupção do tratamento estão detalhados na página 19, no último parágrafo do item “Relato de efeitos adversos”. “Critérios para interrupção do tratamento O tratamento será interrompido caso os investigadores encontrem relação de causalidade com o tratamento proposto de acordo com a tabela acima, e apresente:

- Aumento de bilirrubina total > 3 x o limite superior da normalidade (LSN),
- Aumento de bilirrubina total < 3 x o limite superior da normalidade (LSN), porém com alteração mantida em exames laboratoriais uma semana após o exame inicial que identificou a alteração.
- Aumento de Aspartato aminotransaminase (AST) ou Alanina aminotransaminase (ALT) > 3.0 x LSN.
- Aumento de Aspartato aminotransaminase (AST) ou Alanina aminotransaminase (ALT) < 3.0 x LSN porém com alteração mantida em exames laboratoriais uma semana após o exame inicial que identificou o efeito adverso.
- Diminuição do Clearance de creatinina < 30 mL/min, calculado de acordo com a fórmula de CockcroftGault.
- Aumento mantido do nível de potássio sérico > 5,5 mEq / L, após 2 dosagens no intervalo de 1 semana dentro do protocolo do estudo.
- Paciente apresente hipotensão postural que o leve a apresentar um episódio de pré-síncope ou síncope.”

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.

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

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_1542413.pdf	15/05/2020 21:21:21		Aceito
Outros	RESPOSTA_PENDENCIA_DOCUMENTAL_15_05.pdf	15/05/2020 21:20:58	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2_1_LIMPO.pdf	15/05/2020 21:20:10	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2_1_LIMPO.doc	15/05/2020 21:20:04	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2_1_ALTERACOES.pdf	15/05/2020 21:19:59	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_2_1_ALTERACOES.doc	15/05/2020 21:19:52	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA_CONEP_Covid20_2_resposta.pdf	14/05/2020 14:45:22	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Parecer Anterior	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_4025874.pdf	14/05/2020 14:45:00	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_final_2020_2_1limpo.doc	14/05/2020 14:44:43	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID_final_2020_2_1.doc	14/05/2020 14:44:06	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOVIDfinal_2020versao2_1_2LIMPO.docx	14/05/2020 14:43:58	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOCOVIDfinal_2020versao2_1_2.docx	14/05/2020 14:43:47	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito

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

Bairro: Asa Norte

CEP: 70.719-040

UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3315-5877

E-mail: conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

Outros	CARTA_RESPOSTA_CONEP_Covid2020.pdf	05/05/2020 14:14:18	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CONEP_4002651.pdf	05/05/2020 14:13:47	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_covid_v2_tracked.docx	05/05/2020 14:13:24	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_covid_v2_limpo_word.docx	05/05/2020 14:13:14	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_covid_v2_tracked.doc	05/05/2020 14:13:01	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_covid_v2_limpo_word.doc	05/05/2020 14:12:48	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Declaração do Patrocinador	Declaracao_de_apoio_institucional.pdf	24/04/2020 23:28:02	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_CCEP.pdf	24/04/2020 23:14:52	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	24/04/2020 23:04:39	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_COVID.pdf	24/04/2020 23:03:25	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Orçamento	Orcamento_projeto_covid.xlsx	24/04/2020 23:02:11	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_COVID.pdf	22/04/2020 13:01:39	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito
Cronograma	cronograma.docx	20/04/2020 12:37:20	Maria Del Pilar Estevez Diz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: SRTVN 701, Via W 5 Norte, lote D - Edifício PO 700, 3º andar
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.719-040
UF: DF **Município:** BRASÍLIA
Telefone: (61)3315-5877 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 4.035.146

BRASILIA, 19 de Maio 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

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo:	AVALIÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19.
Pesquisadora responsável:	Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz Dr. Pedro Exman
Nome e endereço da instituição:	ICESP - Av. Dr. Arnaldo, 241 - Cerqueira César - São Paulo/SP - CEP: 01246-000
Telefone/contato da emergência:	11 3893-2686 (horário comercial) 11 3893-4531 (24h)

1 – Introdução, Desenho do estudo e objetivo(s)

Dados para a avaliação e o manejo de pacientes com câncer e diagnosticados com COVID-19, infecção causada pelo novo coronavírus, ainda são escassos. Em estudos realizados na China e na Itália foi demonstrado que pacientes oncológicos apresentam um risco maior de complicações clínicas decorrentes da infecção e podem necessitar de admissão em UTI, ventilação invasiva ou óbito. No contexto atual da pandemia, novos estudos para embasar a utilização de medicações e levar a diminuição de tais complicações se tornam de extrema importância. Duas medicações – LOSARTANA E IVERMECTINA - que são aprovadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e amplamente disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), demonstraram provável atividade contra o coronavírus em estudos iniciais em laboratório.

O objetivo deste trabalho é avaliar a eficácia e segurança do uso combinado destas medicações para a prevenção de complicações respiratórias em pacientes que apresentam diagnóstico de câncer e/ou estão recebendo quimioterapia e apresentam diagnóstico de infecção por coronavírus, cujo quadro seja considerado não grave ao diagnóstico.

2 – Procedimentos que serão realizados e seus propósitos

Rubrica participante

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

As duas medicações são aprovadas pela ANVISA e seu uso é seguro em pacientes. A medicação LOSARTANA é utilizada em pacientes com pressão arterial alta e o medicamento IVERMECTINA é um vermífugo comumente utilizado contra piolhos, sarna e lombriga. Estudos recentes demonstraram a eficácia de ambas as medicações contra o coronavírus em experimento laboratoriais, mas o seu uso em pacientes ainda merece novos estudos para avaliar a real eficácia.

Vale ressaltar que a LOSARTANA e a IVERMECTINA não interagem entre si e são bem toleradas pela grande maioria das pessoas e com baixo risco de efeitos colaterais, sendo os principais riscos uma piora transitória e reversível da função dos rins e uma piora reversível da função do fígado, respectivamente.

Para realizar o estudo será necessário que a Sr (a) entenda e aceite os termos do estudo explicados neste documento, E apresente: diagnóstico de câncer em tratamento no ICESP; exames laboratoriais adequados dentro do contexto do seu tratamento; e diagnóstico confirmado de COVID-19 por exame de swab nasal ou tomografias.

Caso apresente estes critérios, o Sr (a) é elegível para o estudo e será submetido a um sorteio, chamado de randomização, através de um programa de computador específico para tal que divide igualmente os participantes em 2 grupos, sendo que um dos grupos receberá a combinação das medicações citadas e o outro grupo receberá placebo. Os pacientes e os médicos não saberão se estão recebendo a medicação ou o placebo.

Um placebo é um medicamento, substância ou qualquer outro tipo de tratamento que se parece com um tratamento normal, mas que não possui efeito ativo pois é composta de açúcar, ou seja, que não faz qualquer alteração no organismo. Este tipo de medicamentos ou tratamentos é muito importante durante testes para descobrir um novo remédio, pois, nos grupos de teste, algumas pessoas fazem o tratamento com o remédio novo, enquanto outras o fazem com um placebo. Assim, no final do teste, se os resultados forem iguais para os dois grupos, é sinal de que o novo medicamento não faz qualquer efeito.

Caso o Sr (a) seja sorteado no grupo que receberá as medicações, nomeado como grupo B no estudo, a ivermectina será administrada em dose única 12mg no dia do início do estudo e a losartana é administrada 1 comprimido por dia de 50mg por 15 (quinze) dias consecutivos, que são as doses aprovadas em bulas.

Rubrica participante

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

Caso o Sr(a) seja sorteado no grupo de placebo, nomeado como grupo A no protocolo, receberá comprimidos de placebo de ambas medicações, ivermectina no dia 1 e losartana por 15 dias seguidos. Ambos placebos imitam em tamanho cor as medicações, e são confeccionados de substâncias inofensivas ao corpo, como açúcar.

Uma vez sorteado o grupo em que você vai participar, grupo A ou grupo B, não haverá troca ou mudança de grupos.

Pacientes de ambos os grupos receberão o melhor suporte clínico necessário para o tratamento da infecção pelo coronavírus, que no contexto atual da pandemia ainda continua sendo o tratamento padrão. Além disso, o Sr (a). deverá ser acompanhado a cada 7 dias, realizará exames laboratoriais no dia inicial do protocolo e em 2 e 3 semanas após o início do tratamento. O Sr (a) também irá realizar tomografias e pesquisa direta do vírus no dia inicial do estudo..

Como a recomendação do Ministério da Saúde é de que pacientes com doenças leves a moderadas que não necessitam de internação fiquem em isolamento em casa, a avaliação no 7º dia após o consentimento será realizado a distância via telefone por um dos investigadores. Já o acompanhamento no 14º, 21º e 28º dia será presencial e a duração total do acompanhamento do estudo será de 28 dias.

É importante reforçar que como não há tratamento padrão com medicações, a realização de sorteio e uso de placebo é ético e não oferece risco aos pacientes participantes da pesquisa.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados

Os exames de rotina a serem realizados serão exames de sangue, que serão realizados no dia inicial, no 14º dia e no 21º do estudo, através da punção da veia em seu braço, que lhe causará apenas um pequeno desconforto na hora da picada, mas que não apresenta nenhum risco de maior importância.

Os exames de detecção do coronavírus será realizado no dia inicial do protocolo através do swab nasal, que consiste em um cotonete higienizado que passaremos na superfície do seu nariz para tentar coletar amostras de possíveis vírus. Caso o exame de swab seja negativo, a realização de teste rápido poderá realizada, que consiste numa picada mínima em um dos dedos da mão para obtenção de uma gota de sangue, similar a um exame de glicemia. Tais procedimentos também não oferece nenhum risco. Por

Rubrica participante

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

fim, as tomografias realizadas de tórax que serão realizadas no dia inicial da inclusão do protocolo não incluirão contraste e, portanto, são bastante seguras.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos;

Os riscos da sua participação nesta pesquisa são baixos, uma vez que ao ser sorteado para o grupo que irá receber o tratamento, as medicações utilizadas já se demonstraram extremamente seguras e não há interação entre as medicações e o tratamento oncológico que o Sr (a). está recebendo. Conforme citado em bula, os principais efeitos colaterais ocorrem menos que 5% dos casos do uso de ambas medicações.

Os efeitos colaterais da ivermectina podem ser: diminuição transitória da pressão, palpitações, inchaço no rosto passageiro, náuseas, diarreia leve, e piora transitória da função do fígado. Em relação a losartana, os efeitos colaterais também são raros e podem incluir: diminuição da pressão passageira, diarreia, náuseas, tontura, coceira e manchas na pele, dor de cabeça leve e piora transitória da função renal com aumento do potássio no sangue. Porém pelo fato de ser submetido a seguimento médico e de exames semanais, as medicações serão suspensas caso qualquer risco seja detectado.

É muito importante lembrar que o tratamento é experimental e até o momento não existem evidências de que o uso destas medicações sejam eficazes em pessoas e portanto os cuidados para evitar a contaminação e propagação do vírus ainda devem ser tomados, sendo eles: isolamento social, lavagem efetiva de mãos, quarentena e retorno ao serviço caso apresente sintomas que não melhorem.

5 – Riscos à gravidez

Ambas as medicações são contraindicadas para pacientes grávidas e, portanto, o diagnóstico de uma gestação atual impedirá a sua participação no estudo. Sendo assim, para participar do estudo, mulheres em idade fértil devem concordar em utilizar métodos efetivos para evitar a gravidez.

6- Benefícios para o participante

Rubrica participante

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

A principal vantagem ao participar da pesquisa é poder ter acesso a um tratamento que pode teoricamente combater a infecção por coronavírus e diminuir o risco de complicações clínicas. Porém, como trata-se de tratamento experimental, apenas no final da pesquisa poderemos concluir a presença real de benefício deste tratamento. Caso isso comprove, é possível que, futuramente, estudos maiores precisem ser realizados antes que o esquema proposto possa ser usado em mais larga escala. Outros pacientes no futuro poderão se beneficiar das informações obtidas com este estudo.

Por tratar-se de um estudo clínico, o Sr (a) será acompanhado e realizará exames mais frequentemente.

7 – Participação voluntária/ Descontinuação do estudo

A participação do estudo é totalmente voluntária e o Sr(a). terá o direito e a liberdade de negar-se a participar desta pesquisa ou dela retirar-se a qualquer momento, sem que isto lhe traga qualquer prejuízo com relação ao seu atendimento e tratamento nesta instituição, de acordo com a Resolução CNS nº466/12 e complementares. Além disso, a sra. pode retirar o seu consentimento inicial e deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

8– Confidencialidade

O Sr (a). também deve concordar em disponibilizar o acesso aos seus dados clínicos para membros da equipe da pesquisa, mas pode ficar tranquilo que suas informações são extremamente confidenciais, serão usadas apenas para este estudo, e serão divididas apenas com membros da equipe da pesquisa e armazenadas em local seguro. Para a instituição e para sociedade, esta pesquisa servirá como um novo estudo de medicações que podem ser efetivas contra o coronavírus em um dos grupos de risco, que são os pacientes oncológicos.

9 – Garantia de acesso

Em qualquer etapa do estudo, você tem todo direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, e terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

10 - Compensação por dano relacionado a pesquisa

Rubrica participante

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

Se a Sr (a) sofrer qualquer tipo de dano durante ou após o estudo, você receberá assistência integral, imediata e gratuita e pelo tempo que for necessário para sua recuperação, conforme indicação do seu médico pesquisador e a legislação brasileira aplicável. Essa assistência será oferecida e coberta pela instituição onde o estudo é conduzido, e pode incluir indenização por danos da pesquisa, de acordo com as leis e resoluções aplicáveis no Brasil.

11- Pagamento ao participante de pesquisa

O Sr (a) não será pago pela sua participação deste estudo.

12 - Ressarcimento de despesas por participação

O Sr (a). será reembolsada para despesas adicionais decorrentes de sua participação na pesquisa para que você venha para a clínica nas visitas do estudo, e o Sr (a) não arcará com nenhum custo referente a procedimentos, medicamentos e/ou exames do estudo.

13 – Contatos para obter informações

Caso o Sr (a) tenha alguma consideração ou dúvida sobre o estudo, ou se achar que este estudo te causou danos ,ou dúvidas sobre ética da pesquisa, entre em contato com:

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Dra. Maria Del Pilar Estevez Diz / Dr. Pedro Exman

Av. Doutor Arnaldo, 251 – 12º andar, Cerqueira César – 01246-000 – São Paulo – SP

Contato: 11 3893-2686 (horário comercial) e 11 3893-4531 (24h)

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – Prédio da Administração
Telefones: 2661-7585 – 2661-1548 e 2661-1549. E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Horário de atendimento: 7h às 16h

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

SRTV 701, Via W 5 Norte, lote D – Edifício PO 700, 3º andar – Asa Norte – 70719-040 – Brasília – DF

Rubrica participante

Rubrica responsável pelo consentimento

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

Contato: 61 3315-5878

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um grupo de pessoas que se reúne para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade. Ele é responsável por avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas com seres humanos.

A CONEP é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, que está ligada ao Conselho Nacional de Saúde. Ela examina os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos e defende os interesses dos participantes da pesquisa, além de coordenar a rede de comitês de ética do país.

14 – Assinaturas

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "AVALIAÇÃO DO USO DE IVERMECTINA ASSOCIADO A LOSARTANA PARA PROFILAXIA DE EVENTOS GRAVES EM PACIENTES COM DOENÇA ONCOLÓGICA ATIVA E DIAGNÓSTICO RECENTE DE COVID-19. "

Eu discuti com o Dr. *Pedro Exman* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assino 2 (duas) vias deste documento, as quais uma ficará com o médico e sua equipe e a outra via será entregue para mim.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

Rubrica participante

Rubrica responsável pelo consentimento

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo ou
pessoa por ele delegada Data / /

Rubrica participante

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3.0 de 25 de junho de 2020

Rubrica responsável pelo consentimento

Anexo C - Base de dados da população estudada

Data Exports, Reports, and Stats

Number of results returned: 73

Total number of records queried: 73

Base de dados da população estudada

Record ID record_id	Data de inclusão datainclusao	Número de randomização random	Cancer cancer	Fez a dose única de ivermectina? ivermectina?	Aderência ader_nclia	Necessidade de UTI? uti	Necessidade de intubação orotraqueal? intubacao	Óbito secundário ao COVID? obito
1 (RGHC 14015798)	23-07-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
2 (RGHC 91754475)	23-07-2020	2	Ginecologico (7)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
3 (RGHC 90899437)	24-07-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
4 (RGHC 91766830)	26-07-2020	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
5 (RGHC 5086303)	27-07-2020	2	Hematologico (10)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
6 (RGHC 9153)	29-07-2020	2	Cabeça e pescoço (1)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
7 (RGHC 91662252)	07-08-2020	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
8 (RGHC 13779568)	13-08-2020	1	Torax (3)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
9 (RGHC 91773399)	14-08-2020	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
10 (RGHC 14267158)	03-09-2020	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
11 (RGHC 91681150)	04-09-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
12 (RGHC 91787373)	17-09-2020	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
13 (RGHC 13509318)	01-10-2020	2	Hematologico (10)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
14 (RGHC 14186768)	02-10-2020	2	Cabeça e pescoço (1)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	No (0)	No (0)
15 (RGHC 33494892)	09-10-2020	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
16 (RGHC 91407686)	09-10-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
17 (RGHC 90895083)	16-10-2020	1	Genitourinario (8)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
18 (RGHC 90679216)	23-10-2020	2	Ginecologico (7)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
19 (RGHC 91587145)	05-11-2020	2	Hematologico (10)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
20 (RGHC 917908111)	18-11-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
21 (RGHC 13607719)	19-11-2020	2	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
22 (RGHC 13744314)	23-11-2020	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
23 (RGHC 60012822)	26-11-2020	1	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
24 (RGHC 14258116)	26-11-2020	1	Torax (3)	Yes (1)	80% ou maior (1)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
25 (RGHC 14105655)	30-11-2020	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
26 (RGHC 91579746)	09-12-2020	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
27 (RGHC 60006953)	09-12-2020	2	Musculosqueletico (4)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
28 (RGHC 91787691)	10-12-2020	2	Genitourinario (8)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
29 (RGHC 91259709)	11-01-2021	1	Ginecologico (7)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
30 (RGHC 88239217)	18-01-2020	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
31 (RGHC 91686844)	21-01-2021	1	Hematologico (10)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
32 (RGHC 91295772)	21-01-2021	2	Hematologico (10)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
33 (RGHC 60020552)	27-01-2021	1	Genitourinario (8)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
34 (RGHC 91608487)	27-01-2021	2	Torax (3)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	No (0)	No (0)

Record ID record_id	Data de inclusão datainclusao	Número de randomização random	Cancer cancer	Fez a dose única de ivermectina? ivermectina	Aderência ader_ncia	Necessidade de UTI? uti	Necessidade de intubação orotraqueal? intubacao	Óbito secundário ao COVID? obito
35 (RGHC 44148667)	29-01-2021	2	Musculosquelético (4)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
36 (RGHC 14239896)	01-02-2021	1	Genitourinário (8)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
37 (RGHC 91827898)	18-02-2021	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
38 (RGHC 91821652)	24-02-2021	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
39 (RGHC 91793292)	11-03-2021	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
40 (RGHC FALHA)								
41 (RGHC 13455270)	15-03-2021	1	Hematológico (10)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
42 (RGHC 5588033)	15-03-2021	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
43 (RGHC 139601)	16-03-2021	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
44 (RGHC 14273349)	22-03-2021	1	Hematológico (10)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
45 (RGHC 91849255 - falha de CRF)		1						
46 (RGHC 60003467)	26-03-2021	1	Ginecológico (7)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
47 (RGHC 91351958 - FALHA)		2						
48 (RGHC 91868152 FALHA)								
49 (RGHC 90984132)	30-04-2021	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
50 (RGHC 91817841)	30-04-2021	2	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
51 (RGHC 55712087)	03-05-2021	2	Musculosquelético (4)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
52 (RGHC 91749978)	17-05-2021	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
53 (RGHC 14275581)	24-05-2021	2	Cabeça e pescoço (1)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
54 (RGHC 91788655)	07-06-2021	1	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	No (0)
55 (RGHC 60031612)	18-06-2021	2	Musculosquelético (4)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	Yes (1)
56 (RGHC 91474413)	21-06-2021	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
57 (RGHC 13577819)	21-06-2021	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
58 (RGHC 91890000)	23-06-2021	2	Hematológico (10)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	Yes (1)	Yes (1)	No (0)
59 (RGHC 91141163)	15-07-2021	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
60 (RGHC 55785064)	19-07-2021	1	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
61 (RGHC 90633682)	23-07-2021	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	Yes (1)	Yes (1)	No (0)
62 (RGHC 13918761)	03-09-2021	2	Genitourinário (8)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
63 (RGHC 91922033)	13-09-2021	1	Ginecológico (7)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
64 (RGHC 2560044)	25-10-2021	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
65 (RGHC 91727702)	07-01-2022	1	Hematológico (10)	No (0)				
66 (RGHC 91888544)	07-01-2022	2	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
67 (RGHC 91762818)	14-01-2022	2	Mama (6)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)
68 (RGHC 91671146)	26-01-2022	1	Mama (6)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
69 (RGHC 14151667)	31-01-2022	1	Ginecológico (7)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
70 (RGHC 91902369)	31-01-2022	2	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	Menor que 80% (2)	No (0)	No (0)	No (0)

Record ID record_id	Data de inclusão datainclusao	Número de randomização random	Cancer cancer	Fez a dose única de ivermectina? ivermectina	Aderência ader_ncia	Necessidade de UTI? uti	Necessidade de intubação orotraqueal? intubacao	Óbito secundário ao COVID? obito
71 (RGHC 91945386)	31-01-2022	2	Torax (3)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
72 (RGHC 60028302)	07-02-2022	1	Genitourinario (8)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)
73 (RGHC 14224816)	23-02-2022	1	Sistema digestivo (2)	Yes (1)	80% ou maior (1)	No (0)	No (0)	No (0)

APÊNDICE

Apêndice A - Escala de desempenho ECOG – *performance status*

Escala de desempenho <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) –	
0	Atividade normal, sem restrições
1	Limitado para atividades intensas, consegue trabalhar e se movimentar
2	Realiza cuidados pessoais, mas é incapaz de trabalhar, fora do leito por mais de 50% do tempo
3	Realizar apenas cuidados pessoais básicos, restrito ao leito por mais de 50% do tempo
4	Incapaz de realizar cuidados próprios, restrito ao leito

Fonte: Adaptado de Oken *et al.*⁷⁰.