

## **PROJETO DE 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.**

### **PESQUISADORA RESPONSÁVEL:**

Maria del Pilar Estevez Diz<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/4792805111122908>

### **PESQUISADORES EXECUTANTES:**

Pedro Exman<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/9749878634089099>

Vanessa Petry Helena Bragaia<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/5617571770276081>

Renata Colombo Bonadio<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/7429958263134744>

Milena Perez Mak<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/9273974908097431>

Camila Motta Venchiarutti Moniz<sup>1</sup>

<http://lattes.cnpq.br/5254690483587057>

Edson Abdala<sup>2</sup>

<http://lattes.cnpq.br/2086657972299532>

Driele Peixoto<sup>2</sup>

<http://lattes.cnpq.br/8483614067710816>

Raquel Keiko de Luca Ito<sup>2</sup>

<http://lattes.cnpq.br/2642405738639814>

Prof. Dr. Eduardo Magalhães Rego<sup>1,3</sup>

<http://lattes.cnpq.br/1543544998729361>

1. Departamento de Radiologia e Oncologia – Disciplina de Oncologia Clínica da FMUSP
2. Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP
3. Departamento de Clínica Médica – Disciplina de Hematologia da FMUSP

São Paulo – 2020

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>6</b>
<i>Racional do uso da ivermectina.....</i>	<i>8</i>
<i>Racional do uso da losartana.....</i>	<i>8</i>
<i>Racional do uso conjunto da ivermectina e losartana.....</i>	<i>9</i>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<i>Objetivo Primário .....</i>	<i>10</i>
<i>Objetivos Secundários .....</i>	<i>10</i>
<i>Desfechos Primários.....</i>	<i>10</i>
<i>Desfechos Secundários.....</i>	<i>11</i>
<b>DESENHO DO ESTUDO E METODOLOGIA .....</b>	<b>11</b>
<i>Locais do Estudo .....</i>	<i>13</i>
<b>ESQUEMA DE TRATAMENTO .....</b>	<b>13</b>
<i>Tratamento a ser administrado .....</i>	<i>13</i>
<i>Monitoramento do paciente .....</i>	<i>14</i>
<b>RELATO DE EVENTOS ADVERSOS.....</b>	<b>15</b>
<i>Definições para relato de evento adverso .....</i>	<i>16</i>
<i>Definições de Evento Adverso Grave (EAG).....</i>	<i>17</i>
<i>Alterações laboratoriais .....</i>	<i>18</i>
<i>Superdosagem.....</i>	<i>18</i>
<i>Outras considerações de segurança .....</i>	<i>18</i>
<i>Relação de causalidade .....</i>	<i>19</i>
<i>Critérios para interrupção do tratamento .....</i>	<i>19</i>
<b>INCLUSÃO DE PACIENTES .....</b>	<b>20</b>
<i>Princípios gerais .....</i>	<i>20</i>
<i>Processo de inclusão .....</i>	<i>20</i>
<b>CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE .....</b>	<b>21</b>
<i>Critérios de Inclusão:.....</i>	<i>21</i>
<i>Critérios de Exclusão:.....</i>	<i>22</i>
<b>PROCEDIMENTOS DO ESTUDO .....</b>	<b>22</b>

<i>Recrutamento e Registro</i> .....	22
<i>Coleta dados</i> .....	23
<i>Manutenção e arquivamento de registros</i> .....	24
<i>Auditorias e inspeções</i> .....	25
<b>COMITÊS DE SUPERVISÃO</b> .....	25
<i>Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS)</i> .....	25
<i>Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo (GGIE)</i> .....	26
<i>Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD)</i> .....	27
<b>CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS</b> .....	29
<i>Cálculo amostral</i> .....	29
<i>Análise interina</i> .....	29
<i>Análises estatísticas</i> .....	30
<b>CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	30
<i>Boas práticas clínicas</i> .....	30
<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</i> .....	31
<i>Riscos e Benefícios</i> .....	33
<b>CRONOGRAMA DO PROJETO</b> .....	36
<b>POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO</b> .....	36
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	38

## RESUMO

<b>Título</b>	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
<b>Doença alvo</b>	COVID-19 em pacientes com neoplasias que estejam em tratamento sistêmico.
<b>Objetivos</b>	Avaliar a eficácia e segurança da combinação de ivermectina e losartana como terapia preventiva para eventos graves para COVID-19 em pacientes em tratamento oncológico sistêmico.
<b>Desenho do estudo</b>	Estudo de fase II, duplo-cego, placebo-controlado, randomizado.
<b>População</b>	Pacientes com diagnóstico de neoplasia em tratamento oncológico, tratamento adjuvante com quimioterapia ou tratamento sistêmico em pacientes metastáticas, que apresentam diagnóstico confirmado de COVID-19
<b>Regime de tratamento</b>	Braço A: Placebo Braço B: Ivermectina 12mg dose única + losartana 50mg 1x/dia por 15 dias
<b>Alvo de recrutamento</b>	O estudo planeja o recrutamento de um total de 176 pacientes (88 pacientes em cada braço).
<b>Desfecho primário</b>	Incidência de eventos graves nos pacientes, definidos como: necessidade de internação em UTI por IRpA/SRAG ou por outras complicações relacionadas ao COVID, necessidade de ventilação mecânica por IRpA/SRAG; e óbitos confirmados por COVID-19
<b>Desfechos secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Incidência de SRAG</li><li>- Toxicidade</li><li>- Óbitos confirmados por COVID-19</li><li>- Avaliação de comorbidades, alterações laboratoriais, tempo da última quimioterapia e tipo de neoplasia (sólida x hematológica) relacionadas ao desfecho por COVID-19</li></ul>
<b>Período do estudo</b>	Período de inclusão no estudo: 6 meses Período de acompanhamento: 8 meses

## INTRODUÇÃO

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-lo como uma pandemia, a fim de enfatizar a gravidade da situação e o risco para saúde pública em todo os países do mundo [1]. Até o momento (17 de abril de 2020), o SARS-CoV-2 é responsável por mais de 2.248.864 casos positivos e 154.145 mortes em todo o mundo (12 de abril, 17:00 GMT; <https://www.worldometers.info/coronavirus/>).

O sequenciamento de 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 (SARS). A estrutura da região do gene de ligação ao receptor é muito semelhante à do coronavírus da SARS, 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 [2].

O espectro da infecção sintomática varia de leve a crítico; sendo que a maioria das infecções não é graves [3,4,5]. Dados chineses 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 [6].

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% [7]. 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%. [8,9]

As doenças graves que evoluem para insuficiência respiratória (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 [5-10] 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 [7]. 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 [8,9]. Além disso, pacientes com comorbidades crônicas como doença cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensão, doença pulmonar crônica e câncer apresentam risco aumentado para desfecho desfavorável ao COVID-19 [11].

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 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.

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.

### **Racional do uso da ivermectina**

A ivermectina é um antiparasitário amplamente disponível que já evidenciou atividade *in vitro* contra uma gama de vírus, como HIV, dengue, Zika vírus e influenza [15,16,17,18].

Originalmente, a ivermectina foi identificada como um inibidor da interação entre a proteína integrase do vírus do HIV o heterodímero  $\alpha / \beta 1$  da importina responsável pela integração nuclear da integrase, e, portanto, bloqueando, a replicação viral no interior da célula. Portanto, o uso da ivermectina torna-se atraente e com plausibilidade biológica, uma vez que estudos pré-clínicos da biologia do SARS-CoV-2 demonstraram o papel direito do heterodímero  $\alpha / \beta 1$  da importina na replicação viral [19,20,21].

Com este racional, um estudo australiano *in vitro* demonstrou uma atividade importante da ivermectina, evidenciando diminuição de cerca de 98% do RNA viral nas culturas celulares utilizadas em até 48h.

Embora o estudo tenha sido realizado *in vitro*, o uso da ivermectina é seguro e com baixo perfil de toxicidade e portanto deve ser melhor estudado em humanos e estudos *in vivo*, no contexto da pandemia atual [22].

### **Racional do uso da losartana**

Em estudos em humanos, amostras de tecido de 15 órgãos mostraram que a ACE2 é expressa amplamente, inclusive no coração e nos rins, bem como o epitélio alveolar, as principais células-alvo da



SARS-CoV-2 [23]. Associado ao fato de SARS-CoV-2 obter a entrada inicial nas células através do ACE2, a hipótese de que a atividade viral é responsável por uma *down-regulation* na expressão destes receptores de modo que a enzima seja incapaz de exercer efeitos protetores nos órgãos, bem como o aumento da atividade da angiotensina II sem ocorrer um bloqueio do receptor na superfície celular pode ser em parte responsável pela lesão de órgãos no Covid-19, bem como teoricamente também atenuam a cardioproteção no contexto de comprometimento do miocárdio e hemodinâmica pulmonar anormal [24]. Portanto, o racional de utilizar losartana seria não só o bloqueio direto do receptor de ACE2 evitando que o vírus infecte novas células através do mecanismo de competição direta, bem como realizar a modulação dos receptores e da angiotensina II, e diminuindo, portanto, o risco de síndrome respiratória aguda. Dois estudos clínicos com o uso de losartana em pacientes não oncológicos já estão recrutando pacientes nos EUA (NCT04312009) e NCT04311177).

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

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo Primário**

- Avaliar a eficácia do uso da combinação de ivermectina com losartana como medicações terapêuticas para COVID-19 em pacientes com neoplasias malignas ativas, que estejam em tratamento citotóxico adjuvante ou em tratamento sistêmico para doença metastática.

### **Objetivos Secundários**

- Avaliar a segurança do uso destas medicações em pacientes recebendo esquemas de quimioterapia citotóxicas.
- Necessidade ventilação mecânica em UTI devido a complicações causadas pelo COVID-19.
- Números de óbitos confirmados por COVID-19

### **Desfechos Primários**

- Incidência de eventos graves nos pacientes, definido como proporção de pacientes que apresentam SRAG definida como saturação de oxigênio menor que 93% ou frequência respiratória > 24 ipm; pacientes que necessitaram de internação em UTI; ou pacientes que

necessitaram de ventilação mecânica decorrente de falência respiratória devido ao COVID-19, ou óbitos com causa confirmada de COVID-19.

## **Desfechos Secundários**

- Avaliação de toxicidade hepática (elevação dos níveis de ALT, AST e bilirrubinas), renal (medida através do aumento da ureia no sangue, da creatinina e do potássio sérico), incidência de hipotensão postural sintomática diagnosticada clinicamente através da medição de pressão arterial em posição sentada e em posição ortostática.
- Incidência de SRAG em pacientes oncológicos em tratamento ativo com diagnóstico de COVID-19.
- Número de pacientes, descrito em porcentagem em ambos os braços que evoluiu a óbito cuja causa foi confirmada por COVID-19 após realização de teste laboratorial com PCR, tomografia sugestiva ou biópsia micro-invasiva que detecte alterações histológicas compatíveis com infecção por SARS- CoV-2.
- Avaliação de fatores associados a ocorrência de desfechos graves, incluindo tipo de tumor (sólido versus hematológico), tempo após quimioterapia (inferior a 10 dias versus superior a 10 dias) e número de neutrófilos (maior que 1000 versus menor que 1000).
- Incidência de complicações em pacientes oncológicos com comorbidades associadas definidas como: idade >60 anos, pneumopatia (incluindo asma), Diabetes Mellitus, cardiopatia (incluindo HAS), insuficiência renal crônica.

## **DESENHO DO ESTUDO E METODOLOGIA**

Estudo de fase II unicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado em que pacientes com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna em tratamento com quimioterapia citotóxica em abordagens curativas ou tratamento sistêmico para doença metastática serão divididos de forma aleatória e estratificados em 2 braços proporção 1:1. Pacientes alocados no braço A receberão placebo.

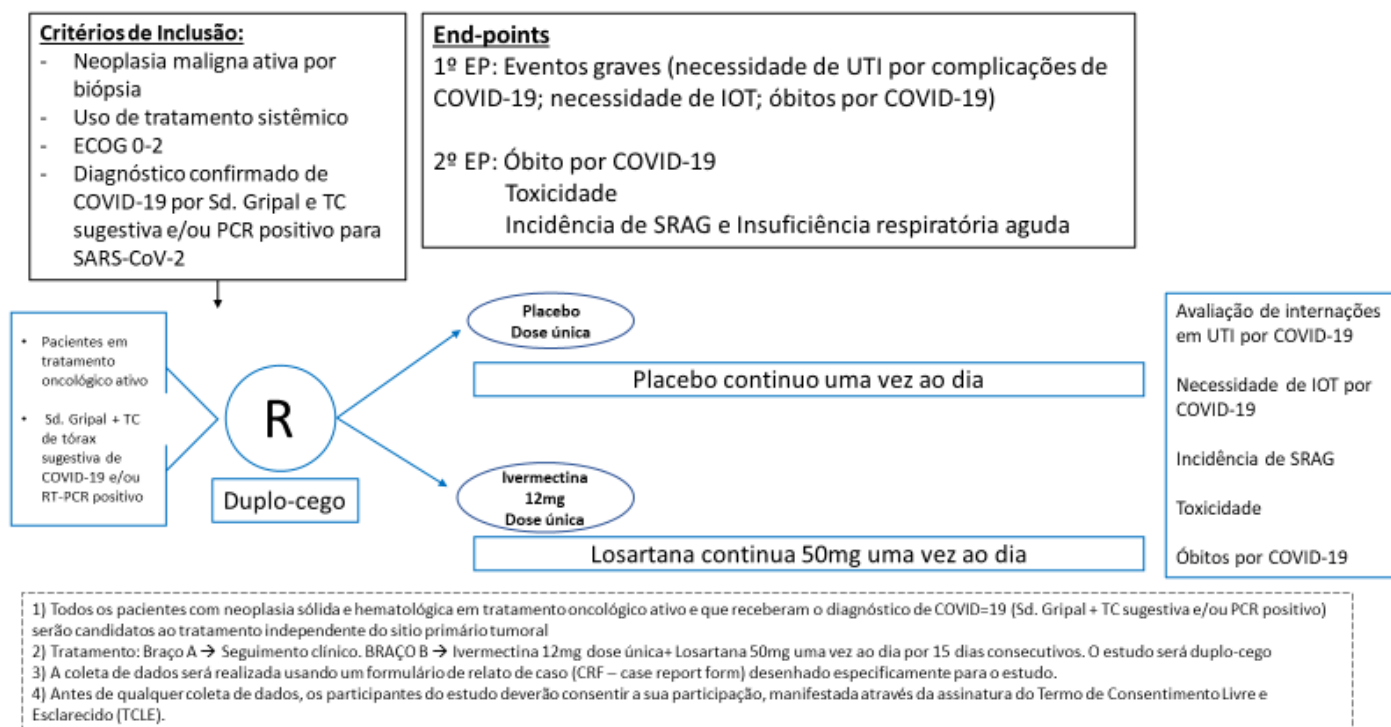
Pacientes randomizados para o braço B receberão os medicamentos ivermectina e losartana com objetivo de diminuir complicações clínicas decorrentes de COVID-19. Após aprovação no comitê de ética, o tempo de inclusão de pacientes será de 6 meses e o tempo total do estudo de 8 meses.

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 detecção do RNA viral através da reação polimerase em cadeia, RT PCR COVID 19, que será realizado através swab 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. [26]

Caso o exame de RT-PCR seja negativo, o paciente poderá realizar teste rápido de sorologia para confirmação do diagnóstico de COVID-19, e se positivo também será elegível para o estudo.

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 [27,28].



## Locais do Estudo

O estudo será conduzido no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, São Paulo.

## 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].

A losartana será administrada na dose recomendada por bula para início de tratamento de hipertensão arterial de 50mg via oral uma vez ao dia [30] por 15 dias consecutivos. Os pacientes no braço controle receberão o placebo correspondente.

A losartana será continuada por um período de 15 dias ou até 2 dias após a resolução completa dos sintomas, o que durar mais. A medicação poderá ser interrompida precocemente caso o paciente evolua com piora clínica que coincida com os desfechos do estudo, ou com quadro em que haja contraindicação da continuação da droga por médico responsável pelo paciente, tal como no caso de hipotensão postural grave, choque hemodinâmico ou hipercalemia refratária.

## **Monitoramento do paciente**

Sintomas compatíveis com reações de hipersensibilidade às drogas serão monitorados durante as consultas. O manejo inclui o rápido tratamento padrão de possível reação anafilática.

Os pacientes serão acompanhados semanalmente de forma presencial a fim de avaliar evolução do quadro clínico da COVID-19, bem como efeitos colaterais secundários ao tratamento proposto, exceto no D7 (sétimo dia após o consentimento) que será realizado a avaliação clínica por contato telefônico a fim de evitar que o paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 descontinue o isolamento domiciliar. Caso o investigador julgue que após contato telefônico o paciente apresente sinais de alerta, como dispneia, febre persistente ou queda do estado geral, o paciente será convocado para reavaliação clínica presencial.

Exames laboratoriais para monitorar estado clínico e toxicidades do tratamento serão coletados no dia inicial do consentimento (D1), após 2 semanas do início do tratamento (D14) e no D21 (3 semanas do consentimento).

Após 14 dias da assinatura do consentimento, os pacientes serão submetidos a novo teste por PCR para avaliação da presença de SARS-CoV-2, e serão submetidos a tomografias de tórax para a avaliação clínica da COVID-19.

O tempo de seguimento total de cada indivíduo participante será de 4 semanas, sendo que o D28 marcará a última consulta de seguimento específica do estudo.

Em caso de internação do paciente, o paciente será seguido diariamente para avaliar a evolução da doença, avaliação de evolução clínica desfavorável, necessidade de internação de UTI, necessidade de ventilação mecânica e óbito.

Caso o paciente apresente quadro clínico sugestivo de COVID-19 e exames de imagens compatíveis, porém o exame de PCR seja negativo, a paciente poderá realizar biópsia micro invasiva para confirmação diagnóstica a critério dos investigadores.

## **RELATO DE EVENTOS ADVERSOS**

Todos os eventos adversos e quaisquer anormalidades serão registradas e descritas durante o tratamento.

## **Definições para relato de evento adverso**

Um Evento Adverso (EA) é definido como uma manifestação médica desconfortável ou como a piora de uma condição médica pré-existente em um paciente que ocorre após a assinatura do TCLE. Isso pode incluir quaisquer sinais desfavoráveis e não intencionais (como rash ou aumento do fígado), ou sintomas (como náusea ou dor no peito), um exame laboratorial alterado (incluindo exames de sangue, radiografias e tomografias) ou uma doença temporalmente associada com o uso do tratamento em estudo.

A relação de causalidade com a droga em estudo é determinada pelo médico e deve ser utilizada para avaliar qualquer EA. A relação causal pode ser uma das abaixo:

- Relacionada: Existe uma relação causal razoável entre a droga administrada no estudo e o EA.
- Não relacionada: Não existe uma relação causal razoável entre a droga administrada no estudo e o EA.

EAs devem ser avaliados a cada visita médica ou contato telefônico, e os pacientes serão instruídos pelo investigador para relatar a ocorrência de qualquer EA. O investigador avalia e registra todos os EAs observados durante o período de relato para EAs, que é do início do tratamento até 30 dias após o término do tratamento em estudo. Condições pré-existent, registradas no início (baseline), que piorem durante o período do estudo, devem ser relatadas como EAs. Todos os EAs devem ser relatados.

Todos os EAs não graves (não apenas aqueles considerados relacionados ao tratamento) devem ser avaliados e registrados continuamente durante o período de tratamento, por um mínimo de 30 dias após a última dose da droga do estudo. EAs não graves devem ser seguidos até resolução ou estabilização, ou reportados como EAGs se tornarem-se graves. Também é necessário o seguimento para EAs não graves



que causem a interrupção ou descontinuação da droga do estudo, e para aqueles EAs não graves presentes ao término do estudo, quando considerado apropriado.

### **Definições de Evento Adverso Grave (EAG)**

Um evento adverso grave (EAG) é definido como qualquer experiência não desejada que ocorra com o paciente, que:

- Resulte em óbito.
- Seja ameaçador à vida (definido com um evento em que o paciente estava em risco de morrer no período do evento).
- Requeira internação hospitalar ou cause o prolongamento de internação hospitalar pré-existente.
- Resulte em incapacidade/deficiência persistente ou significativa.
- Seja um evento médico importante (definido como um evento médico que pode não ser imediatamente ameaçador à vida ou resulte em morte ou internação hospitalar, mas, baseado no juízo médico e científico apropriado, possa prejudicar o paciente ou fazê-lo necessitar de intervenção para evitar um dos outros desfechos graves.

Os seguintes motivos de internação não são considerados EAGs:

- Cirurgia eletiva, planejada anteriormente à assinatura do TCLE,
- Admissão médica / cirúrgica que não seja para remediar doença e planejada antes da entrada no estudo.

Documentação apropriada é necessária nesses casos.

- Admissão para outra circunstância de vida que não tenha qualquer influência sobre o estado de saúde e não requeira intervenção médica / cirúrgica (por exemplo, falta de moradia, inadequação econômica, descanso de cuidador, circunstâncias familiares, razão administrativa).

### **Alterações laboratoriais**

Todos os testes laboratoriais realizados, como parte do estudo, devem ser registrados de acordo com as normais institucionais. Resultados que representem EAGs devem ser documentados e relatados como tal.

As seguintes alterações devem ser documentadas e relatadas apropriadamente:

- Qualquer resultado que seja clinicamente significativo ou que preencha a definição para um EAG.
- Qualquer alteração laboratorial que requeira interrupção ou descontinuação da droga em estudo.
- Qualquer alteração que requeira que o indivíduo receba terapia específica para correção.

É esperado que, sempre que possível, o termo clínico seja preferível em relação ao termo laboratorial no relatório do investigador (por exemplo, anemia versus valor de hemoglobina baixo).

### **Superdosagem**

Uma superdosagem é definida como uma administração intencional ou acidental de qualquer dose do produto que seja considerada excessiva e importante do ponto de vista médico. Todas as ocorrências de superdosagem devem ser relatadas como um EAG.

### **Outras considerações de segurança**

Quaisquer alterações significantes notadas durante exames físicos, eletrocardiogramas, radiografias, e qualquer outra avaliação de segurança, sejam elas previstas ou não pelo protocolo do estudo, devem ser registradas e relatadas como EAs graves ou não graves, como apropriado.

## Relação de causalidade

Todos os EAs, EAGs, alterações laboratoriais e reações de hipersensibilidade serão classificadas de acordo com a tabela abaixo.

Relação de Causalidade	Descrição
Definitivamente	Relação temporal Melhora após cessar a medicação. Recorrência após nova exposição (ou outra prova de causalidade)
Provavelmente	Relação temporal após cessação. Nenhuma outra causa evidente.
Possivelmente	Relação temporal Outra causa possível
Improvável	Qualquer reação que não preencha os critérios acima
Não Relacionada	Relação causal pode ser descartada
* Levar em consideração a melhora após parada	

## 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  $> 3 \times$  o limite superior da normalidade (LSN),
- Aumento de bilirrubina total  $< 3 \times$  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)  $> 3.0 \times$  LSN.
- Aumento de Aspartato aminotransaminase (AST) ou Alanina aminotransaminase (ALT)  $< 3.0 \times$  LSN porém com alteração mantida em exames laboratoriais uma semana após o exame inicial que identificou o efeito adverso.

- Diminuição do Clearance de creatinina  $< 30 \text{ mL/min}$ , calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.
- Aumento mantido do nível de potássio sérico  $> 5,5 \text{ mEq / L}$ , 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.

## **INCLUSÃO DE PACIENTES**

### **Princípios gerais**

Pacientes elegíveis serão incluídos no estudo após o processo de inclusão ter sido finalizado. Pacientes apenas poderão ser incluídos após completar a avaliação pré-tratamento e cujos critérios de elegibilidade sejam atendidos e TCLE tenha sido lido, compreendido e assinado. O tempo total de recrutamento será de 6 meses.

### **Processo de inclusão**

Para incluir um paciente, a Enfermeira de Pesquisa ou o Coordenador do Estudo deve checar os seguintes documentos:

- TCLE assinado
- Cópia de testes necessários ao screening e exames de imagem

Os pacientes são incluídos antes de qualquer tratamento relacionado ao protocolo pelo centro do estudo. Após a inclusão, os pacientes devem receber um número de caso e randomizados para o braço A ou para o braço B. Após randomização, pacientes devem iniciar o tratamento de protocolo dentro de 48 horas. Problemas que possam causar atrasos no tratamento devem ser discutidos com os investigadores. Se um paciente não receber o tratamento de protocolo após a inclusão, a inclusão do paciente no estudo pode ser

cancelada. O coordenador do estudo ou pessoa designada pelo investigador deve ser notificado a respeito de cancelamentos assim que possível.

## **CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE**

### **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  $\geq 18$  anos;
3. Diagnóstico patológico confirmado pelo laboratório local de neoplasia maligna ativa.
4. Participantes devem ter o diagnóstico de neoplasia maligna ativa, definida como presença de doença metastática; ou paciente em tratamento curativo na vigência de tratamento oncológico, independente da modalidade terapêutica.
5. Paciente com diagnóstico confirmado de COVID-19 pela presença de teste de PCR positivo ou teste sorológico 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  $\geq 9.0$  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  $\geq 30$  mL/min. Clearance de creatinina (CrCl) deverá ser calculado de acordo com a fórmula de Cockcroft-Gault.

- Bilirrubina total < 3 x o limite superior da normalidade (LSN), exceto para pacientes com conhecida síndrome de Gilbert.
- Aspartato aminotransaminase (AST) < 3.0 x LSN.
- Alanina aminotransaminase (ALT) < 3.0 x LSN.

### **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 apresentem quadro clínico que necessitem de internação em unidade de terapia intensiva.
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.

## **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO**

### **Recrutamento e Registro**

A equipe do estudo usará uma combinação de orientação direta às equipes de oncologia clínica, infectologia e do pronto-atendimento, além de busca ativa para identificar essas pacientes. Se a paciente decidir participar do estudo, o consentimento informado por escrito (TCLE) será obtido. O termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) deve ser assinado por escrito antes das avaliações de triagem e antes de quaisquer avaliações específicas do estudo serem iniciadas. Os indivíduos devem estar cientes de seu diagnóstico de COVID-19 e consentir voluntariamente após serem informados sobre os procedimentos a serem seguidos, alternativas, benefícios potenciais, riscos e desconfortos.

Após a assinatura do TCLE, o paciente realizará teste de PCR para SARS-CoV-2 e tomografia de tórax caso haja indicação ou suspeita clínica (D1), e retornará no D3 para consulta de reavaliação, discussão do resultado, randomização e início do tratamento. Caso o exame de RT-PCR seja negativo, o paciente poderá realizar teste rápido de sorologia para confirmação do diagnóstico de COVID-19, e se positivo também será elegível para o estudo. A randomização será realizada localmente pelo pesquisador responsável ou enfermeiro de pesquisa através do software de RedCap. Somente serão randomizados os pacientes com resultado positivo para COVID-19.

### **Coleta dados**

As informações clínicas serão coletadas durante o seguimento usando um formulário de relato de caso (CRF – case report form) desenhado especificamente para o estudo através de informações fornecidas pelo participante e pelas informações presentes no prontuário médico. Posteriormente serão inseridas em banco de dados no RedCap. Qualquer coleta de dados deverá ser iniciada exclusivamente após a assinatura do TCLE pelo médico pesquisador e pela paciente.

A equipe do estudo irá fornecer todos os dados produzidos durante o estudo a partir das avaliações programadas. O Investigador Principal irá revisar esses dados a respeito da acurácia e integridade. Eles irão assegurar a exatidão, integridade, legibilidade, e cronograma dos dados relatados nos CRF e em todos os relatórios exigidos. Todos os dados do estudo serão arquivados pelo Investigador por um mínimo de 10 anos após o término do estudo, ou interrupção precoce do ensaio clínico, em um local seguro.

O Investigador Principal é responsável por realizar as seguintes tarefas:

- Coordenar, desenvolver, submeter, obter aprovação do protocolo, assim como das emendas necessárias.
- Assegurar que a Instituição participantes está utilizando a versão correta do protocolo.
- Assumir a responsabilidade pela condução geral e acompanhar o progresso do estudo.
- Revisar e garantir a notificação de Eventos Adversos Graves.

O Centro Coordenador é responsável pelas seguintes tarefas:

- Garantir que a aprovação do Comitê de Ética tenha sido obtida antes do primeiro registro do paciente nesse local e manter cópias das aprovações em local seguro. Para este projeto será utilizada a base de Redcap institucional.
- Gerenciar o registro central dos pacientes.
- Estabelecer procedimentos para documentação, relatórios e submissão de EAs e EAGs ao

Investigador Principal, e todas as partes aplicáveis.

- Facilitar auditorias assegurando documentos-fonte selecionados e registros de pesquisa do centro participante para auditoria.

### **Manutenção e arquivamento de registros**

Todos os dados do estudo serão arquivados em local seguro pelo investigador principal pelo mínimo de 10 anos após o término do estudo ou da interrupção prematura do ensaio clínico.

### **Procedimento de notificação**

De forma a assegurar o relato imediato e completo de toxicidades, as seguintes diretrizes gerais devem ser observadas. Quando a toxicidade do protocolo requer um tratamento mais intenso e especial, os procedimentos de notificação específicos do estudo são fundamentais. A equipe irá notificar os detalhes de qualquer reação 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, requer notificação dentro de 72 horas da identificação.

O Investigador Principal registrará um relatório escrito, incluindo todos os formulários de estudo relevantes, contendo todas as informações clínicas relevantes sobre o evento relatado.



O Investigador Principal, em consulta com o Coordenador do Estudo, tomará medidas apropriadas e rápidas para informar os membros e o pessoal da equipe de estatística a respeito de quaisquer modificações de protocolo e / ou medidas de precaução se tal for justificado. O não cumprimento dos requisitos de divulgação em tempo hábil pode resultar na suspensão do registro do paciente.

### **Auditorias e inspeções**

Para fins de verificação de dados, auditorias e inspeções, representantes autorizados de autoridade competente ou do comitê de ética podem 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.

## **COMITÊS DE SUPERVISÃO**

O andamento do estudo será supervisionado por 3 grupos, independentes entre si, que serão responsáveis pelo monitoramento de dados e de segurança dos participantes. Os grupos são: Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS), Grupo de Gerenciamento Interno do Estudo (GGIE), e Comitê Independente de Monitoramento de Dados (CIMD).

### **Comitê Independente de Monitoramento de Segurança (CIMS)**

Um Comitê Independente de Monitoramento de Segurança será formado para fornecer uma supervisão geral e considerações de segurança para este estudo. Este Comitê deverá ser composto por um mínimo de três membros que não tenham conflitos de interesse com a instituição do estudo, incluindo dois clínicos e um bioestatístico.

O CIMS deverá aconselhar a Instituição a respeito de ações que o comitê considera necessárias para a proteção contínua dos indivíduos incluídos neste estudo. O CIMS ficará 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.

A cada 20 pacientes incluídos, o CIMS irá realizar a análise da presença dos principais efeitos colaterais: hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, hipercalemia, presença de hipotensão postural, taquicardia, náuseas, diarreia, e outros eventos adversos que forem reportados em prontuário médico.

O CIMS também participará da análise interina visando exclusivamente análise de segurança que 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 (ivermectina e losartana) que seja considerada inaceitável, o estudo será interrompido por segurança. Serão 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% ou mais.

Quaisquer resultados destas revisões de segurança que afetem a realização do estudo serão comunicados imediatamente ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e CONEP.

O CIMS será a base consultiva do GGIE e fornecerá suporte para a etapa de monitoria de dados pelo CIMD.

### **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 Independente de Monitoramento de Dados (CIMD)**

Será realizada monitoria externa e independente neste estudo ou por empresa a ser contratada por processo de concorrência da instituição, sendo requisito da contratação experiência superior a 5 anos na área, ou de forma voluntária por outra instituição que não o próprio Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. 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 monitoria 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.

## CALENDÁRIO DO ESTUDO

Procedimentos	Diagnostico inicial (D1)	D3	D7*	D14*	D21*	D28*	A cada 24 horas
TCLE	X						
Randomização		X					
História médica completa e exame físico completo	X		X	X	X	X	
Performance Status	X						
Exames laboratoriais	X			X	X		
PCR para SARS	X			X			
Sorologia com teste rápido		X					
Resultados PCR e TC de tórax e reavaliação clínica		X					
TC tórax	X			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					

\*Permitido uma tolerância de mais ou menos dois dias corridos

## **CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS**

### **Cálculo amostral**

Baseado em estudos anteriores (Liang et al), estimamos 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 50% dos casos. Com o tratamento experimental (braço ivermectina e losartana), estimamos 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%, serão 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.

### **Análise interina**

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 (ivermectina e losartana) que seja considerada inaceitável, o estudo será interrompido por segurança.

Durante a análise interina de segurança, serão 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%. 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.

### **Análises estatísticas**

Estatística descritiva será utilizada para sumarizar as características da população do estudo. Variáveis contínuas serão apresentadas com uso da mediana e valores extremos. Variáveis categoriais serão apresentadas através de valores absolutos e relativos.

Para comparação das variáveis categoriais entre os grupos será utilizado o teste de Qui-quadrado. Para comparação de variáveis contínuas entre os grupos poderão ser utilizados os testes t de Student ou o teste de Mann-Whitney a depender da normalidade dos dados. Regressão logística univariada e multivariada será utilizada para avaliar fatores associados à ocorrência de eventos graves.

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

## **CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

### **Boas práticas clínicas**

O investigador responsável e o coordenador do estudo irão assegurar que o estudo será conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki (Apêndice D: Declaração de Helsinki), disponível em <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>; e com as leis e regulações do país; e proverão o máximo de proteção ao paciente.

O estudo será conduzido de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC), como definido pela International Conference of Harmonization (ICH), disponível em

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E9/Step4/E9_Guideline.pdf), de acordo com os princípios éticos e em conformidade com o protocolo.

O protocolo, quaisquer emendas e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) deverão passar por aprovação do comitê de ética antes da iniciação do estudo.

Quaisquer potenciais graves violações ao protocolo deverão ser reportadas ao investigador e ao CEP local imediatamente. Uma violação grave é a quebra das condições e princípios das BPC em conexão ao estudo ou ao protocolo, que possam provavelmente afetar em um grau significativo a segurança ou a integridade física ou mental dos pacientes ou o valor científico deste estudo. Colaboradores envolvidos com o estudo receberão treinamento teórico e prático específico para desenvolver suas respectivas tarefas.

### **Comitês de Ética**

O Centro participante (Instituto do Câncer do Estado de São Paulo) será responsabilizado por reportar o estudo aos seus respectivos comitês de ética. Antes do início do estudo, o investigador deve portar a aprovação datada e por escrito pelo comitê de ética de ambas as instituições para o protocolo do estudo, o TCLE, recrutamento de pacientes ou quaisquer outras informações por escrito que sejam repassadas aos pacientes.

Todos os eventos adversos sérios (SAE) serão reportados aos comitês de ética de acordo com protocolos institucionais, dentro de 24 horas a contar do reconhecimento do SAE. Após o recebimento do relatório de SAE pelo comitê de ética, informação do acompanhamento dos pacientes será fornecida ao comitê de ética em no máximo 15 dias.

### **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)**

Antes de assinar o TCLE, os investigadores devem assegurar que os pacientes estão completa e claramente informados acerca do propósito, potenciais riscos e outros problemas potenciais a respeito do estudo clínico, no qual eles se voluntariam a participar. Nas situações em que o TCLE não pode ser fornecido ao paciente, o seu representante legal também deve estar completa e claramente informado a respeito do propósito, potenciais riscos e outros problemas potenciais a respeito do estudo clínico.

No TCLE são incluídas informações relevantes a respeito da segurança, dosagem, regime, procedimento de infusão, efeitos adversos potenciais, além de outras informações consideradas relevantes. O modelo do TCLE irá estar de acordo aos princípios éticos da Declaração de Helsinki.

A respeito do TCLE, os investigadores devem:

- Antes da participação no estudo clínico, fornecer uma cópia do TCLE e informações por escrito a respeito do estudo em uma linguagem acessível ao indivíduo. A linguagem deve ser não técnica e fácil de entender.
- Dar o tempo necessário ao paciente ou representante legal questionar a respeito de detalhes do estudo.
- Obter o TCLE assinado e datado pelo indivíduo ou seu representante legal e pela pessoa que aplicou o TCLE (qualquer médico investigador do estudo).
- Antes do início do estudo, os investigadores devem obter a aprovação pelo comitê de ética por escrito do TCLE e de quaisquer outros documentos a serem providenciados aos pacientes.
- Atualizar o termo de consentimento sempre que novas informações que sejam consideradas relevantes aos pacientes tornem-se disponíveis. O investigador ou a pessoa designada pelo investigador deve informar completamente o paciente ou seu representante legal de quaisquer aspectos pertinentes do estudo ou quaisquer novas informações relevantes à disposição do paciente de continuar participando do estudo.

Essa comunicação deve ser documentada em prontuário quando realizada.



A confidencialidade dos registros que possam identificar pacientes deve ser assegurada, respeitando as regras de confidencialidade e privacidade aplicáveis aos requisitos regulatórios e ao TCLE.

O TCLE deve também incluir uma declaração de que as autoridades regulatórias terão acesso direto aos registros dos pacientes.

O paciente deve ser informado que ele tem o direito de recusar a participação no ensaio ou de ser retirado dele a qualquer momento.

Os direitos, segurança e bem-estar do paciente são os mais importantes fatores a serem considerados e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

## **Riscos e Benefícios**

A principal vantagem do paciente ao participar da pesquisa é poder ter acesso a um tratamento que tem a possibilidade de combater a infecção e proliferação do coronavírus e diminuir o risco de complicações clínicas da doença. Porém, como trata-se de tratamento experimental, o paciente será informado que os resultados foram obtidos apenas em estudos pré-clínicos e apenas no final da pesquisa poderemos concluir a presença real de benefício deste tratamento, portanto, as medidas de prevenção como isolamento social e lavagem de mãos será sempre reforçada.

Como as medicações já são aprovadas pela ANVISA e não apresentam interação entre si nem com os tratamentos oncológicos padrões, a terapêutica proposta é considerada de baixo risco. Porém, conforme descrito em bula, os principais eventos adversos que losartana pode causar ocorre em menos de 5% dos casos e são: hipotensão postural, fadiga, cefaleia, alterações do sono, hipercalemia, tosse e dor lombar, náusea e vômitos. Como o paciente será avaliado semanalmente dentro do protocolo, todos os efeitos adversos serão revisados e a medicação poderá ser suspensa conforme indicação médica.

Similarmente, a ivermectina é uma medicação aprovada pela ANVISA e não há interação com seu uso combinado com losartana com os tratamentos oncológicos padrões. Os principais efeitos adversos

também são raros e ocorrem em menos de 5% dos casos. São eles: taquicardia, vertigem, hipotensão postural, diarreia, aumento d enzimas hepáticas e prurido. Como o paciente será avaliado semanalmente dentro do protocolo, todos os efeitos adversos serão revisados e a medidas clínicas poderão ser tomadas para o tratamento, de acordo com os investigadores.

## **ORÇAMENTO/FINANCIAMENTO**

Um orçamento detalhado do projeto está anexado ao documento do protocolo. O financiamento será realizado através de verba institucional do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e também será submetido a edital relacionado ao enfrentamento do COVID-19 do CNPq (Chamada MCTIC/CNPq/FNDCT/MS/SCTIE/Decit N° 07/2020). Caso o estudo não seja contemplado para financiamento do CNPq o projeto será submetido para outras fontes de fomento.

Quantidade de Pacientes: 176

SERVIÇO DE TERCEIROS	Reais
Taxa de CEP	isento
Taxa Regulatória ICESP	isento
Taxa Publicação	R\$ 13.950,00
Divulgação Científica	R\$ 45.000,00
Seguro	R\$ 53.015,37
Monitoria Independente	R\$ 180.000,00
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 291.965,37</b>

MATERIAL DE CONSUMO	Quantidade	Valor unitário	TOTALS
<b>Procedimentos</b>			
Tomografia computadorizada	352	139,46	R\$ 49.089,92
RT-PCR COVID 19	352	R\$ 450,00	R\$ 158.400,00
Bx de pulmão	5	R\$ 407,14	R\$ 2.035,70
<b>Exames de Sangue *</b>			
Hemograma completo	704	R\$ 4,11	R\$ 2.893,44
Sódio	704	R\$ 1,85	R\$ 1.302,40
Potássio	704	R\$ 1,85	R\$ 1.302,40
Uréia	704	R\$ 1,85	R\$ 1.302,40
Creatinina	704	R\$ 1,85	R\$ 1.302,40
TGO	704	R\$ 2,01	R\$ 1.415,04
TGP	704	R\$ 2,01	R\$ 1.415,04
GGT	704	R\$ 3,51	R\$ 2.471,04
FA	704	R\$ 2,01	R\$ 1.415,04
Bilirrubinas	704	R\$ 2,01	R\$ 1.415,04
D-Dímero	704	R\$ 93,05	R\$ 65.507,20
<b>Medicações (Reencapsulado)</b>			
Ivermectina 12 mg (Disponível cp de 6mg)	88	R\$ 1,10	R\$ 96,80
Placebo ivermectina	88	R\$ 0,90	R\$ 79,20
Losartana 50 mg	1.320	R\$ 0,80	R\$ 1.056,00
Placebo Losartana	1.320	R\$ 0,50	R\$ 660,00
<b>Outros</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Valor unitário</b>	
Transporte e Alimentação para pacientes **	880	R\$ 50,00	R\$ 44.000,00
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 337.159,06</b>

PASSAGENS E DIÁRIAS	Quantidade	Valor unitário	TOTALS
Pasagem Aérea - São Paulo / Brasília	4	R\$ 400,00	R\$ 1.600,00
Diárias (hospedagem, traslado e alimentação)***	8	R\$ 320,00	R\$ 2.560,00
<b>TOTAL</b>			<b>R\$ 4.160,00</b>

<b>TOTAL FINAL</b>	<b>R\$ 633.284,43</b>
--------------------	-----------------------

\* Serão realizados exames de sangue em 4 momentos (D0, D7, D14 e D21)

\*\* Considerado voucher para 5 visitas (TCLE, Semanas 1, 2, 3 e 4)

\*\*\* Considerado 2 diárias por visita a Brasília

## CRONOGRAMA DO PROJETO

A duração total do estudo deverá ser de 12 meses e o cronograma previsto para a pesquisa será executado apenas após a aprovação do projeto pelo Sistema CEP/CONEP, estimada para o início do mês de maio de 2020. Após aprovação, o recrutamento dos pacientes será iniciado após divulgação do resultado do edital CNPq. Pretende-se finalizar o seguimento de pacientes do estudo em período total de 8 meses com distribuição das etapas da pesquisa conforme disposto na tabela a seguir:

	Mês 1	Mês 2	Mês 3	Mês 4	Mês 5	Mês 6	Mês 7	Mês 8	Mês 9	Mês 10	Mês 11	Mês 12
Aprovação CEP/CPNEP	x											
Recrutamento de pacientes	x	x	x	x	x	x						
Coleta de dados	x	x	x	x	x	x	x	x				
Seguimento de pacientes	x	x	x	x	x	x	x	x				
Análise estatística									x			
Interpretação dos resultados									x			
Preparo do manuscrito e submissão									x	x		
Divulgação para comunidade											x	x

## POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO

Os dados coletados durante este estudo são confidenciais, propriedade dos pesquisadores e qualquer publicação ou resumos decorrentes deste estudo requerem aprovação por todos pesquisadores antes da publicação ou apresentação. Após a análise estatística deste estudo, os Investigadores farão quaisquer esforços para publicar os dados em uma revista médica ou científica. Os dados do estudo também podem ser publicados ou apresentados em reuniões científicas. A autoria é regulada da seguinte forma: Os Investigadores principais serão primeiros coautores (Pedro Exman, Renata Colombo e Vanessa Petry) e a última autora sênior será a orientadora do projeto (Maria del Pilar Estevez Diz) Os investigadores

participantes que tenham inscrito pacientes avaliáveis no estudo serão coautores, em sequência, conforme proposto pelo coordenador do estudo, com base na quantidade de pacientes incluídos, na qualidade dos dados fornecidos e qualquer outra contribuição valiosa para o estudo. Todos os outros investigadores serão reconhecidos na publicação pela participação no estudo clínico.

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579:270.
3. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, et al. Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:166.
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395:497.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395:507.
6. 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.
7. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020.
8. 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.
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020.
10. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
11. 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.
12. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21:335-337.
13. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and cancer: lessons from a pooled meta-analysis. *JCO Global Oncology.* 2020 April 6.
14. <https://www.ashclinicalnews.org/viewpoints/from-our-readers/guest-commentary/covid-19-cancer-need-clarity/>
15. V. Gotz, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. *Sci Rep*, 6 (2016), p. 23138
16. . Lundberg, et al. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. *Antiviral Res*, 100 (3) (2013), pp. 662-672.
17. M.Y. Tay, et al. Nuclear localization of dengue virus (DENV) 1-4 non-structural protein 5; protection against all 4 DENV serotypes by the inhibitor Ivermectin. *Antiviral Res*, 99 (3) (2013), pp. 301-306.

18. K.M. Wagstaff, et al. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *The Biochemical journal*, 443 (3) (2012), pp. 851-856.
- R.R. Rowland, et al. Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. *J Virol*, 79 (17) (2005), pp. 11507-11512.
19. K.A. Timani, et al. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. *Virus Res*, 114 (1-2) (2005), pp. 23-34
20. W.N. Wulan, et al. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. *Front Microbiol*, 6 (2015), p. 553.
21. J.A. Hiscox, et al. The coronavirus infectious bronchitis virus nucleoprotein localizes to the nucleolus. *J Virol*, 75 (1) (2001), pp. 506-512
22. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Antiviral Res.* 2020;104787.
23. 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.
24. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 30]. *N Engl J Med.* 2020
25. 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, 9, 331.
26. Juan-Juan Zhao, Quan Yuan, Zheng Zhang, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*;2020 ciaa344.
27. Shi H, Han X, Zheng C, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.*2020;20(4):425. Epub 2020 Feb 24.
28. Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, Chojniak R. Chest CT accuracy in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: initial experience in cancer center. *Radiol Bras*, 2020
29. Centers for Disease Control and Prevention. Scabies, Resources for Health Professionals. March 2017. [http://www.cdc.gov/parasites/scabies/health\\_professionals/med.html](http://www.cdc.gov/parasites/scabies/health_professionals/med.html).
30. Mann JFE. Choice of drug therapy in primary (essential) hypertension. Post TW, ed. UptoDate. Waltham MA: UptoDate Inc. <http://www.uptodate.com>