

SINOPSE DO ESTUDO

Título do protocolo	Ensaio clínico randomizado aberto de fase IIb para avaliar a eficácia e segurança da quimioprofilaxia com cloroquina em profissionais de saúde com alto risco para infecção por SARS-CoV-2
Nº Protocolo do Promotor.:	
Fase de desenvolvimento:	Fase IIb
Promotor:	Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz)
Financiadores:	FINEP e FAPEMIG
Responsável médico do patrocinador e coordenador	Dr. Israel Molina
Fabricante do Medicamento	Farmanguinhos
Equipe investigadora	Unai Tupinambas (UFMG), Mateus Rodrigues Westin (HC- UFMG), , Pablo Martínez de Salazar, Leonardo Pinto, Glauco Nardotto, Pedro Augusto Alves, Mauro Teixeira, Flávio da Fonseca, , Jacqueline Oliveira Ferreira, Fernando Botoni, Chirley Madureira Rodrigues.
Centros do Estudo:	Hospital Das Clínicas/Filial Ebserh da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/EBSERH-UFMG) UFMG, , Hospital Eduardo de Menezes, Unidade de Pronto Atendimento Centro-Sul da Prefeitura de Belo Horizonte, Hospital Julia Kubitschek.
Objetivos do Estudo	Objetivo principal Avaliar a eficácia de dose semanal de Cloroquina (CQ) profilática em profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2 em unidades de saúde de Belo Horizonte, em comparação a uma coorte de controle, ao final de 4 semanas de seguimento. Objetivos Secundários

- Avaliar a eficácia de dose semanal de CQ na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 em profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2 em unidades de saúde de Belo Horizonte, em comparação a uma coorte de controle, ao final de 12 semanas de seguimento.
- Avaliar o perfil de segurança de dose semanal de CQ como profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 com base em eventos clínicos detectados e/ou autorreferidos ao longo de 12 semanas de seguimento;
- Avaliar a carga viral diária nos participantes que apresentem COVID-19 confirmada por PCR (subgrupo de 50 em cada braço).
- Avaliar o número de participantes com infecções assintomáticas por SARS-CoV-2, através de soroconversão IgM e/ou IgG, ao final de 12 semanas de seguimento.
- Avaliar a aceitabilidade e adesão da intervenção ao longo de 12 semanas de seguimento.
- Avaliação dos perfis de PK numa subpopulação do estudo

Desenho do Estudo	Estudo clínico aberto, randomizado, multicêntrico, controlado por um grupo que receberá orientações padrão de prevenção.
Produto Medicinal em avaliação:	<p>Os participantes que cumpram os critérios de inclusão serão randomizados em 2 braços:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cloroquina 600 mg / semana durante 12 semanas + cuidado padrão;• Cuidado padrão (que incluem orientações de prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 e uso dos respectivos EPIs recomendados). <p>Em cada grupo serão incluídos 500 participantes.</p> <p>A cloroquina é um medicamento amplamente usado em terapia profilática antipalúdica. A cloroquina é produzida pela Farmanguinhos.</p>
População alvo do estudo	Profissionais de saúde assistindo pacientes com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2
Critérios de elegibilidade	<p>Critérios de elegibilidade</p> <p>O estudo é concebido para a participação de adultos (>18 anos), profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes internados com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2. Todos os critérios de inclusão e exclusão devem ser atendidos para garantir a elegibilidade:</p> <p>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO</p> <p>Um participante deve atender a todos os critérios a seguir:</p>

- 1) Profissionais de saúde que prestam atendimento a pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2 que atuem no CTI/UTI, salas de urgência/emergência ou enfermarias em unidades de saúde de Belo Horizonte.
- 2) Ser capaz de fornecer prova de identidade, pessoal e profissional, satisfatória ao médico responsável pelo processo de inclusão;
- 3) Estar disposto a concluir o processo de consentimento livre e esclarecido e capaz de fazê-lo;
- 4) Estar disposto a aderir ao protocolo do estudo.
- 5) Idade igual ou maior a 18 anos

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Um participante será excluído se apresentar uma ou mais das seguintes condições:

- 1) História de alergia conhecida ao medicamento do estudo;
- 2) Sinais e sintomas gripais no momento da inclusão;
- 3) Gravidez conhecida (não é necessário teste de gravidez)
- 4) História prévia ou atual de retinopatia;
- 5) Eletrocardiograma no dia da triagem com intervalo QTc aumentado: >470ms para Homens e > 480 para mulheres) OU escore de Tisdale >7 (ver anexo 15.1).
- 6) Peso <40 kg;
- 7) Qualquer condição imunossupressora ou doença hematológica.
- 8) Apresentar condição clínica, psiquiátrica ou social que, segundo a avaliação do pesquisador, possam impedir a adesão ao protocolo do estudo;

Variáveis principais	<u>Variáveis de eficácia:</u> <ul style="list-style-type: none">• Incidência de casos de COVID-19 confirmados por PCR ao final de 4, 8 e 12 semanas.
	<u>Variáveis de segurança</u> <ul style="list-style-type: none">• Incidência e gravidade dos eventos adversos ao longo das 12 semanas de seguimento.• Interrupções do tratamento.
Duração do Estudo	A duração do seguimento do estudo será de 12 semanas, independentemente do braço que o participante for alocado. O período de inclusão está previsto para ser completado entre 2 e 4 semanas.

Cronograma de todos os grupos de tratamento.

	Visita de Basal	Visita 2 4ª sem	Visita 3 8ª sem	Visita final 12ª sem	Visita de Evento Clínico	Visita de Reação Adversa
	V1	V2	V3	V4		
Dia da Visita (+/-3 dias)	D0	D30	D60	D90		
Consentimento informado	X					
Dados demográficos	X					
Antecedentes patológicos	X					
Hábitos de vida	X					
Medicações concomitantes	X	X	X	X	X	X
Anamnese dirigida	X	X	X	X	X	X
Exame físico ¹	X	X	X	X	X	X
Hematologia ^{2 e 4}	X			X	X ⁷	X ⁷
Bioquímica ^{3 e 4}	X			X	X ⁷	X ⁷
ECG e Escore de Tisdale (anexo 15.1)	X	X	X	X		X ⁷
Sorologia SARS-CoV-2 ^{5,6}	X			X		
PK				X	X	
PCR SARS-CoV-2 ^{5,6}					X	
Reações adversas		X	X	X	X	X
Randomização	X					
Medicação do estudo	X	X	X			

- Exame físico:** exame do participante, pressão arterial, frequência cardíaca e temperatura.
- Hematologia no sangue:** Hematócrito; Hemoglobina; VCM; Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos; Eosinófilos; Basófilos; Plaquetas.
- Bioquímica no sangue:** Glicose; Ureia; Creatinina; AST; ALT;
- A análise será feita em laboratório próprio de cada um dos hospitais.
- Sorologia e PCR (Reação em cadeia da polimerase) para COVID-19.** Amostras de soro serão armazenadas em freezer -20°C, amostras para PCR serão coletas em 2 sítios: nasal e faringe nos casos com síndrome gripal. Se PCR negativa ou não tiver o resultado disponível, o exame será repetido após 48h do 1º exame. Se PCR positiva, serão realizados novos exames sequenciais para avaliar a dinâmica de clearance viral (ver detalhamento na seção 9.2.3).
- Amostras serão **coletadas e armazenadas, com** análise no Instituto de Pesquisa da Fiocruz.
- Segundo o critério do medico atendente

1. JUSTIFICATIVA

1.1. Antecedentes

O surto de COVID-19 evoluiu para uma pandemia, com 4.338.658 casos notificados e 297.119 mortes em todo mundo até 15 de maio **(1)**. Com um número reprodutivo básico estimado de 2 a 3 na maioria dos países, poucos foram bem sucedidos no controle do surto após o início da transmissão sustentada. Na maioria dos países, as intervenções não farmacológicas baseadas em detecção de casos e contatos não conseguiram controlar o surto. O controle na China foi alcançado usando intervenções de distanciamento social muito fortes, com um custo social e econômico ainda a ser elucidado. Vários países, incluindo Itália, Espanha e Irã, implementaram medidas de distanciamento social que ainda são incertas de sua eficácia. De fato, estimativas de modelagem de intervenções não farmacológicas sugerem que apenas a supressão, em vez da mitigação, pode efetivamente reduzir os casos abaixo das capacidades dos sistemas de saúde de cada país. Ainda não está claro se a supressão pode ser realmente alcançada na maioria dos países. O colapso potencial do sistema de saúde e as estimativas de mortalidade estão além de qualquer epidemia ocorrida na era moderna **(2)**.

A transmissão de doenças depende de algumas importantes dinâmicas virais do hospedeiro, algumas das quais começaram recentemente a ser entendidas. Demonstrou-se que na infecção pelo Sars-Cov-2, o derramamento viral ocorre principalmente através de fluidos do trato respiratório superior e inferior de pacientes adultos infectados. A detecção de RNA viral atinge o pico em casos sintomáticos por volta do dia 4-5 após o início da doença e pode ser detectada até 21 dias **(3)**. No entanto, vírus viáveis foram obtidos até o dia 9, atingindo o pico no dia 4 após o início dos sintomas. O RNA viral foi detectado nas fezes, mas a viabilidade permanece desconhecida. Pensa-se que a transmissão SARS-CoV-2 de humano para humano ocorra por contato próximo e por fluidos respiratórios, principalmente gotículas, como ocorre em outros vírus respiratórios, como a gripe. Estimativas epidemiológicas destacaram a importância da transmissão de infecções assintomáticas ou oligo sintomáticas, chave para limitar a capacidade de intervenções baseadas em casos para impactar o controle. Por exemplo, estima-se que cerca de 85% das infecções em Wuhan não foram relatadas antes do fechamento da cidade, provavelmente devido à sintomatologia limitada. Além disso, estima-se que 30-75% da transmissão seja produzida a partir de infecções não detectadas **(4)**. No entanto, acredita-se que a contagiosidade depende da sintomatologia, como ocorre em outras infecções virais, com maior transmissão em pacientes mais sintomáticos.

Estratégias preventivas

Para controlar a progressão da doença, duas estratégias principais são consideradas: Supressão e mitigação. As estratégias diferem quanto ao objetivo de reduzir o número de reprodução, R , para abaixo de 1 (supressão) - e, assim, diminuir o número de casos - ou apenas para abrandar a propagação reduzindo R , mas não para abaixo de 1. Até o momento, intervenções não farmacológicas foram implementadas com o objetivo de reduzir a transmissão, reduzindo as taxas de contato na população em geral. Infelizmente, devido a várias razões, o número de casos continua aumentando, com colapso de vários sistemas de saúde e com um alto custo (econômico e psicológico) para a população em geral.

Intervenções farmacológicas para combater a transmissão de COVID-19 ainda estão sendo desenvolvidas. A atividade antiviral leva ao controle da população viral no hospedeiro, inibindo a replicação ou melhorando a destruição, reduzindo a carga viral e conseqüentemente a sua transmissibilidade. De fato, esse é um dos pilares das estratégias de controle da transmissão de infecções virais crônicas, como o HIV. Vale ressaltar que a transmissibilidade de doenças infecciosas pode ser afetada mesmo com níveis subterapêuticos de medicamentos. O uso do tratamento antiviral pode ajudar a reduzir a carga viral em indivíduos infectados, diminuindo os sintomas e a gravidade, eventualmente permitindo o desenvolvimento da imunidade, mas também reduzindo a transmissibilidade em escala epidemiológica. Além disso, a administração eficaz de medicamentos anterior ou logo após a exposição pode prevenir infecções em indivíduos expostos. A terapia preventiva (quimioprofilaxia) é amplamente utilizada em doenças infecciosas virais, bacterianas e parasitárias.

Aminoquinolinas com atividade antiviral

Nos compostos que mostraram evidências mais fortes de atividade antiviral, *in vitro*, destacam-se a cloroquina (CQ) e sua análoga Hidroxicloroquina (HCQ) e as duas estão disponíveis como medicamento genérico. (5)

Eficácia

A cloroquina demonstrou ser eficaz *in vitro* contra o SARS-CoV-2, bloqueando a infecção de células Vero, tanto no estágio de entrada quanto no pós-entrada com baixas concentrações micromolares (6). A cloroquina é conhecida por suas amplas propriedades antivirais *in vitro*, incluindo atividade contra SARS-CoV e vírus Influenza. Sabe-se que bloqueia a infecção de células SARS-CoV aumentando o pH endossômico necessário para a fusão vírus / célula, além de interferir na glicosilação dos receptores celulares de SARS-CoV (7,8). Fornecendo evidências pré-clínicas e clínicas existentes, o CDC chinês começou a recomendar fosfato de cloroquina no tratamento de casos leves, moderados e graves de pneumonia por COVID-19 (9). Atualmente, vários ensaios clínicos em andamento estão avaliando o uso de cloroquina no tratamento de COVID-19 leve a grave. No entanto, considerando que a hidroxicloroquina mostrou ser mais potente que a cloroquina no bloqueio da infecção por células SARS-CoV2 em ensaios *in vitro*, vários estudos clínicos foram projetados para avaliar a eficácia da hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com infecção leve a grave por COVID-19 (clinicaltrials.gov). Além disso, a eficácia da hidroxicloroquina na prevenção de infecções está sendo testada para indivíduos com exposição conhecida (NCT04303507, NCT04308668, NCT04304053). Em um ensaio clínico recente (não publicado), os pacientes tratados apenas com hidroxicloroquina e em combinação com azitromicina não apenas diminuem a gravidade da doença em comparação com os controles, mas também mostraram uma redução significativa do transporte viral no dia 6 após a inclusão e muito menor duração média de transporte do que a relatada em pacientes não tratados.

Segurança de CQ e HCQ

Os perfis de segurança de cloroquina e hidroxicloroquina são muito conhecidos. A cloroquina é uma das drogas mais prescritas no mundo e tem sido usada tanto no tratamento como na profilaxia da malária. De fato, permanece como opção para o tratamento e prevenção de infecções por *plasmodium* suscetíveis à cloroquina. Dada a sua meia-vida longa, de 40 a 50 dias, os níveis eficazes para prevenir a infecção pela malária podem ser alcançados com uma dose semanal. Além disso, ambos os medicamentos têm sido usados no tratamento de doenças autoimunes, incluindo artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico há anos. As doses terapêuticas usadas no tratamento oral podem causar cefaleia, irritação do trato gastrointestinal, distúrbios visuais e urticária. Os eventos adversos graves importantes e conhecidos resultam de doses altas e / ou tratamento prolongado. Doses cumulativas de mais de 1 g/kg de cloroquina base, podem resultar em retinopatia e ototoxicidade. Tratamento prolongado com altas doses também pode causar miopatia tóxica, cardiopatia e neuropatia periférica, visão borrada, diplopia, confusão, convulsões, erupções, alargamento do complexo QRS e anormalidade da onda T, porém com a interrupção do fármaco estas reações diminuem. (10)

Acesso ao medicamento.

Neste contexto atual, onde o número de casos graves aumenta diária e exponencialmente, novas terapias são urgentes. As últimas evidências apontam que provavelmente a hidroxocloroquina tenha um efeito antiviral e anti-inflamatório maior que a CQ o que tem servido como base para desenhar ensaios clínicos (11,12).

Portanto o acesso a droga pode ser que se veja reduzido para reservá-la para os casos mais graves de pessoas com a COVID19 e não necessariamente para contexto profilático.

Dose de CQ

No contexto atual de emergência global é muito provável que o acesso à medicação seja difícil pela alta demanda a nível mundial. Por isso, levando em conta a experiência do seu uso para a profilaxia na malária com uma posologia semanal, desenhamos uma simulação do tratamento profilático com a seguinte dose de cloroquina: 600 mg/semana. Com esse esquema, praticamente 100% dos indivíduos terão as concentrações plasmáticas da cloroquina mantidas acima ou dentro do threshold plasmático durante todo o tratamento. Isto valida nossa hipótese, podendo representar uma otimização dos estoques de medicamento e garantir maior segurança da intervenção por utilizar uma dose de apenas um dia na semana, com menor exposição ao fármaco.

Profissionais de saúde

Os profissionais de saúde estão em risco elevado de contrair a infecção por SARS-CoV-2 por estarem mais expostos ao vírus. É imperativo garantir a segurança dos profissionais de saúde, não apenas para garantir assistência contínua ao paciente, mas também para garantir que eles não se infectem e não transmitam o vírus (13). Até o momento, além do uso de equipamentos de proteção individual, não há intervenção que possa reduzir o risco de infecção após um contato próximo com um paciente infectado com SARS-CoV-2 e o procedimento padrão inclui uma quarentena de 14 dias. O isolamento preventivo de equipes inteiras de trabalhadores qualificados coloca o sistema de saúde em risco ainda maior de colapso. Encontrar uma intervenção farmacêutica que possa reduzir a proporção de profissionais de saúde infectados após uma exposição ao SARS-CoV-2 melhorará a sustentabilidade do sistema de saúde durante o surto.

Portanto, considerando:

- a evidência existente da atividade antiviral das aminoquinolinas (altamente eficazes no bloqueio da infecção in vitro por células SARS-CoV-2, potencialmente eficaz no tratamento de pneumonia e eficaz na redução da carga viral de pacientes com COVID-19)
- a longa e ampla experiência clínica em seu uso como terapia de tratamento e prevenção,
- seu perfil de segurança, especialmente em doses profiláticas,
- disponibilidade mundial de cloroquina como alternativa acessível e de baixo custo,
- juntamente com a necessidade urgente de ferramentas para controlar a atual pandemia do COVID-19,

Propomos o uso da cloroquina como terapia preventiva em populações-chave (profissionais de saúde em locais com transmissão sustentada de SARS-CoV-2), juntamente com outras intervenções de proteção com o objetivo de prevenir a infecção e diminuir a gravidade da doença em populações de maior risco.

Nesse contexto, dada a situação atual de emergência em saúde pública com um surto de SARS-CoV-2 sem evidência de controle atual, propomos um ensaio clínico de fase IIb: com 2 braços de participantes:

- Cloroquina 600 mg / semana durante 12 semanas + cuidado padrão;
- Cuidado padrão (que incluem orientações de prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 e uso dos respectivos EPIs recomendados).

1.3. Justificativa do ensaio clínico

Dada a estimativa do intervalo reprodutivo básico (R_0) do surto de COVID-19 entre 2 e 5 e a completa falta de imunidade presuntiva da população, uma proporção cumulativa esperada de 50 a 80% de indivíduos serão infectados. Para seu controle é necessário reduzir o número reprodutivo efetivo para 1 e limitar o crescimento de surtos na ausência de outras intervenções. Dados os limitados recursos de saúde e a falta de outras opções efetivas, o achatamento da curva epidêmica por meio de fortes medidas de distanciamento social foi proposto como o único objetivo realista de tentar não sobrecarregar o sistema de saúde mundial. No entanto, de acordo com dados provenientes de países europeus, esta medida parece não ser eficaz o suficiente (devido a várias razões sociais e políticas).

Intervenções farmacêuticas usando medicamentos capazes de interromper a transmissão e prevenir doenças, provavelmente são a única opção além de uma vacina para aplainar efetivamente a curva epidêmica.

Além disso, os profissionais de saúde enfrentam um risco elevado de exposição ao COVID-19 e é imperativo garantir sua segurança não apenas para garantir assistência contínua ao paciente, mas também para garantir que eles não transmitam o vírus.

Um esquema otimizado de CQ poderia ser uma estratégia de elevado impacto e baixo custo na saúde pública.

1.4. Riscos/benefícios do novo regime terapêutico.

O uso de tratamento preventivo, sempre é baseado no conceito de uso de drogas a dose inferior à terapêutica. Esse fato sempre pode gerar o temor de geração de resistência. Neste caso, o mecanismo antiviral da cloroquina não afetaria diretamente ao vírus uma vez que modifica o pH do lisosoma que o internaliza na célula. Por esse motivo, seria difícil pensar a priori que poderia ser uma via de resistência viral. De qualquer maneira, esta estratégia não pretende ser uma medida definitiva, pois o controle da infecção nas populações virá pela aquisição de imunidade de grupo ou de rebanho (seja por exposição ou por vacina).

Porém, se essa estratégia mostrar-se segura e eficaz, pode se tornar uma medida altamente benéfica não apenas para o coletivo de profissionais da saúde como para as populações mais vulneráveis, podendo se converter numa ferramenta de saúde pública de altíssimo impacto.

1.5. Visão Geral da Intervenção.

A população com os critérios de inclusão e nenhum dos critérios de exclusão receberá um regime profilático de CQ 600mg semanal durante 12 semanas ou até que a transmissão de SARS-CoV-2 seja considerada abaixo da emergência de saúde pública. Todos os grupos receberão cuidado padrão, com enfoque no uso correto dos equipamentos de proteção individual (EPI), conforme recomendações da OMS e Ministério da Saúde.

Está prevista a realização de uma análise interina ao final da 4ª semana de estudo. Se neste momento for demonstrada clara superioridade da intervenção, procederíamos à finalização do ensaio e a medicação será disponibilizada também ao grupo controle por 12 semanas ou até que seja disponibilizada pelo SUS no contexto profilático.

2. OBJETIVOS

2.1 Hipótese

Um regime profilático semanal de cloroquina pode prevenir o surgimento de novos casos de COVID-19 em população de alto risco ou reduzir a gravidade dos sintomas podendo portanto, ajudar a reduzir a transmissibilidade do vírus.

2.1 Objetivos do Estudo

Objetivo principal

Avaliar a eficácia de dose semanal de Cloroquina (CQ) profilática em profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2 em unidades de saúde de Belo Horizonte, em comparação a uma coorte de controle, ao final de 4 semanas de seguimento.

Objetivos Secundários

- Avaliar a eficácia de dose semanal de CQ na prevenção da infecção por SARS-CoV-2 em profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2 em unidades de saúde de Belo Horizonte, em comparação a uma coorte de controle, ao final de 12 semanas de seguimento.
- Avaliar o perfil de segurança de dose semanal de CQ como profilaxia da infecção por SARS-CoV-2 com base em eventos clínicos detectados e/ou autorreferidos ao longo de 12 semanas de seguimento;
- Avaliar a carga viral diária nos participantes que apresentem COVID-19 confirmada por PCR (subgrupo de 50 em cada braço).
- Avaliar o número de participantes com infecções assintomáticas por SARS-CoV-2, através de soroconversão IgM e/ou IgG, ao final de 12 semanas de seguimento.
- Avaliar a aceitabilidade e adesão da intervenção ao longo de 12 semanas de seguimento.
- Avaliação dos perfis de PK numa subpopulação do estudo

2.2 Medidas de resultado / desfechos

Medida de desfecho primário.

A incidência de casos de COVID-19 confirmado por PCR até o final da 4ª semana.

Medidas de desfechos secundários

- 1) Incidência de casos de COVID-19 confirmados por PCR de SARS-CoV-2 até o final da 8ª e 12ª semana;
- 2) Gravidade clínica dos casos de COVID-19 durante o acompanhamento;
- 3) Duração da síndrome gripal
- 4) Número de internações necessárias durante o acompanhamento;

- 5) Proporção de participantes com soroconversão ao final do seguimento;
- 6) Cinética da carga viral em participantes infectados;
- 7) Incidência e gravidade dos eventos adversos avaliados presencialmente e/ou encaminhados por meio de questionário auto-relato;
- 8) Incidência de eventos adversos que levam à descontinuação do tratamento.
- 9) Estudos qualitativos (bem-estar, aceitabilidade, adesão as medidas de prevenção preconizadas)

3. DESENHO E FASES DO ESTUDO

3.1. Descrição do tipo de ensaio

Estudo clínico aberto, randomizado, multicêntrico, controlado por grupo controle com cuidados padrão, de fase IIb com regime profilático semanal de Cloroquina em profissionais de saúde expostos a pacientes com infecção por SARS-CoV-2 suspeita ou confirmada.

A escolha dos centros de recrutamento levou em conta a experiência local, a representatividade territorial e o risco de exposição ao vírus.

3.2. Fases do estudo

Os períodos do estudo contemplam uma primeira fase de triagem e inclusão, fase de seguimento e encerramento.

3.2.1 Fase de triagem

Todos os participantes que cumpram os critérios de elegibilidade serão convidados a participar do estudo e, em seguida, serão solicitados a assinar o termo de consentimento informado. Serão submetidos a avaliações de rotina, incluindo histórico médico completo, exame físico, hemograma, testes bioquímicos e ECG com cálculo do QTc e aplicação do escore de Tisdale. Também será feita uma coleta do sangue para realização de sorologia basal e ao final estudo. Os procedimentos de cada visita são posteriormente detalhados neste documento.

Os participantes que cumprem os critérios de elegibilidade serão atribuídos aleatoriamente na visita basal (D0) a um dos seguintes grupos de tratamento:

- Cloroquina 600 mg / semana durante 12 semanas + cuidado padrão;
- Cuidado padrão (que incluem orientações de prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 e uso dos respectivos EPIs recomendados).

Os participantes randomizados no estudo receberão o regime profilático do ensaio ou apenas o cuidado padrão, de acordo com o grupo em que foi alocado.

O participante terá cumprido sua participação no ensaio clínico depois da finalização da última visita especificada no protocolo, ou seja, a visita da 12ª semana após sua inclusão.

Se um participante não for randomizado, será considerado como uma falha de triagem.

3.2.2 Fase de Acompanhamento

A partir da randomização, o participante entra no período de acompanhamento. A duração desse período será independente do grupo atribuído aleatoriamente e durará 12 semanas. O participante pode apresentar qualquer sintoma durante o período de tratamento. O médico responsável deverá oferecer ao participante a possibilidade de ir ao hospital, a qualquer momento, independentemente de visitas agendadas, no momento que considerar apropriado. Tendo em conta a intensidade e a gravidade dos sintomas ou alterações laboratoriais será considerada a possibilidade de suspender a medicação. Se os sintomas configurarem suspeita de síndrome gripal (ver definições), os participantes serão submetidos à coleta de PCR em swab nasal e oral para SARS-CoV-2. Os participantes alocados no grupo intervenção deverão comparecer à farmácia do hospital uma vez por mês para receber a medicação do estudo.

4. PÚBLICO-ALVO DO ESTUDO

Profissionais de saúde da área: que atuam em CTI, UTI, salas de urgência e emergência/pronto socorro e enfermarias de referência para COVID-19.

4.1. Critérios De Elegibilidade

O estudo é concebido para a profissionais de saúde que prestam assistência direta a pacientes internados com suspeita e/ou infectados pelo SARS-CoV-2. Todos os critérios de inclusão e exclusão devem ser atendidos para garantir a elegibilidade:

4.2. Critérios De Inclusão

Um participante deve atender a todos os critérios a seguir:

- Profissionais de saúde que prestam atendimento a pacientes com suspeita ou confirmação de infecção por SARS-CoV-2 que atuam no CTI/UTI, salas de urgência/emergência ou enfermarias em unidades de saúde de Beo Horizonte.
- Ser capaz de fornecer prova de identidade, pessoal e profissional, satisfatória ao médico responsável pelo processo de inclusão;
- Estar disposto a concluir o processo de consentimento/assentimento livre e esclarecido e capaz de fazê-lo;
- Estar disposto a aderir ao protocolo do estudo.
- Idade igual ou maior a 18 anos

4.3. Critérios De Exclusão

Um participante será excluído se apresentar uma ou mais das seguintes condições:

- História de alergia conhecida ao medicamento do estudo;
- Sinais e sintomas gripais no momento da inclusão;
- Gravidez conhecida (não é necessário teste de gravidez);
- História prévia ou atual de retinopatia;
- Eletrocardiograma no dia da triagem com intervalo QTc aumentado: >470ms para Homens e > 480 para mulheres) OU escore de Tisdale >7 (ver anexo 15.1);
- Peso <40 kg;
- Qualquer condição imunossupressora ou doença hematológica;
- Apresentar condição clínica, psiquiátrica ou social que segundo a avaliação do pesquisador possam impedir a adesão ao protocolo do estudo.

5. DEFINIÇÕES

Profissional de saúde: pessoa com vínculo legal com o hospital / unidade de saúde que teve contato físico ou esteve por mais de 1 minuto a menos de 2 metros de distância de um paciente suspeito de SARS-CoV-2.

Síndrome Gripal (para fins deste estudo e com finalidade de aumentar a sensibilidade de detecção do SARS-CoV-2 a partir da PCR): **pessoa com pelo menos um dos seguintes sinais e sintomas: febre; tosse (seca ou produtiva); fadiga; dispneia; dor de garganta.** Outras alterações associadas à COVID-19 e documentadas na literatura que levarem à suspeição clínica devem ser consideradas e motivar a coleta de PCR conforme julgamento do médico assistente da pesquisa.

Paciente ou participante infectado com SARS-CoV-2: pessoa com resultado positivo de SARS-CoV-2 em PCR de uma amostra nasal / faríngea / de escarro.

6. CRITÉRIOS DE RETIRADA DE PARTICIPANTES DO ESTUDO

Qualquer participante no estudo tem o direito de abandonar o mesmo a qualquer momento, retirando o seu consentimento sem ter que justificar tal decisão. Caberá ao pesquisador tentar averiguar a causa do abandono, documentando-a detalhadamente na história clínica e no documento fonte. Não serão realizados novos acompanhamentos desses participantes, nem serão coletados novos dados a partir desse momento, exceto no caso em que o participante tenha sofrido algum possível evento secundário no momento do abandono. Nesta situação, será planejado um acompanhamento apropriado e individualizado, caso o participante concorde em realizá-lo.

Também será possível retirar a medicação em estudo dos participantes que se enquadrem em algum dos casos listados a abaixo:

- Surgimento de uma reação adversa onde, na opinião do investigador, seja aconselhada a interrupção do tratamento. O participante pode ter diferentes reações adversas durante a fase de tratamento exigindo a descontinuação do tratamento. A duração das interrupções de medicação do estudo dependerá de cada reação adversa e critério do investigador. A soma das interrupções não pode exceder 15 dias. Se exceder 15 dias, o tratamento deverá ser interrompido definitivamente.
- Se ocorrerem violações significativas do protocolo ou por outros motivos devidamente justificados.
- Se, a critério clínico, puder se beneficiar de outro tratamento.
- Em caso de gravidez.

A interrupção do tratamento não implica em sua retirada do ensaio. Estes participantes devem continuar com as visitas dos ensaios e avaliações como planejados, mas os motivos para a interrupção do tratamento devem ser registrados no documento fonte apropriado e no CRF.

7. CRITÉRIOS DE FINALIZAÇÃO

Se o participante retirar o seu consentimento para continuar no estudo, não serão realizadas outras avaliações, com a exceção de dados de segurança, os quais devem ser coletados na medida do possível e de acordo com o consentimento do participante.

O participante será descontinuado do estudo caso seja confirmada a infecção por SARS-CoV-2 através de teste de PCR positivo.

Se um participante for retirado do estudo devido a um evento adverso, o mesmo deverá ser documentado, bem como sua relação de causalidade com a medicação do estudo.

O estudo se dará por finalizado após a última visita protocolar do estudo do último participante incluído, de acordo com o cronograma do estudo ou quando as autoridades sanitárias decretaram o surto finalizado.

8. TRATAMENTO PESQUISADO

8.1. Identidade do produto medicinal em estudo:

A cloroquina possui atividade antimalárica conhecida e é usada na profilaxia para esta condição.

Originalmente usada como agente antimalárico, verificou-se posteriormente que a cloroquina possui atividade antiinflamatória. Seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas se concentra nos lisossomos e parece estabilizar as membranas lisossômicas, inibindo a fagocitose e liberando enzimas e citocinas pró-inflamatórias lisossômicas.

Os efeitos colaterais comuns incluem dores de cabeça, tontura, distúrbio gastrointestinal e erupção cutânea. A retinopatia é um sério efeito colateral da cloroquina e recomenda-se o monitoramento oftalmológico regular para participantes em terapia prolongada.

A cloroquina é registrada no Brasil para o tratamento da malária.

APRESENTAÇÃO: Farmanguinhos Cloroquina 150 mg é apresentado em embalagem contendo 50 cartelas com 10 comprimidos cada.

COMPOSIÇÃO: Cada comprimido contém 150mg de difosfato de cloroquina.

Excipiente: amido de milho, estearato de magnésio, talco 325 mesh, manitol oral em pó e água purificada.

8.2. Justificativa da dose a ser administrada

O produto em estudo será administrado seguindo esquema profilático em dose semanal e a duração da fase de tratamento será de 90 dias.

- CQ 600 mg/semana durante 90 dias

A cloroquina demonstrou ser eficaz *in vitro* contra o SARS-CoV-2, bloqueando a infecção de células Vero tanto no estágio de entrada quanto no pós-entrada com baixas concentrações micromolares (6) e evidências pré-clínicas e clínicas existentes, o CDC chinês começou a recomendar fosfato de cloroquina no tratamento de casos leves, moderados e graves de pneumonia por COVID-19, sugerindo alguma efetividade clínica (9).

Foram realizadas simulações de concentrações plasmáticas de cloroquina vs tempo de 20.000 indivíduos para os dois regimes de dose diferentes. Ademais, assumimos a premissa que as concentrações plasmáticas de cloroquina na dose proposta deveria estar acima do threshold plasmático de 1,2 – 24,06 ng/mL para atingir concentrações pulmonares acima do intervalo de EC50 e EC90 = 320 – 6400 ng/mL para COVID-19. O threshold plasmático foi calculado utilizando todos os dados de EC50 e EC90 de cloroquina frente ao COVID-19 disponíveis na literatura (Vicent et al., 2005; Barnard et al., 2006; Biot et al., 2006; Fenollar et al., 2007; de Wilde et al., 2014; Wang et al., 2020; Colson et al., 2020; Yao et al., 2020; Liu et al., 2020), considerando o valor de coeficiente de partição plasma - pulmões por difusão passiva de 226 (Popert, 1976; Adelusi e Salanko, 1982; Yao et al., 2020; Liu et al., 2020).

A partir da simulação do tratamento profilático de 600 mg de cloroquina uma vez por semana pode ser observado que em 100% dos indivíduos as concentrações plasmáticas se mantêm acima ou dentro do threshold plasmático durante todo o tratamento. (Figura 1). As concentrações pulmonares se elevam 226 vezes em relação às concentrações plasmáticas de cloroquina, mantendo-se sempre acima ou dentro do intervalo de EC50, e segue da mesma maneira nas semanas seguintes com a administração das próximas doses (Figura 2). Portanto, a administração de 600 mg de cloroquina uma vez por semana mantém 100 % dos indivíduos simulados expostos às concentrações plasmáticas de cloroquina capazes de atingir a concentrações pulmonares efetivas para a profilaxia do COVID-19. Vale ressaltar que a meia-vida de eliminação da dose de 600 mg de cloroquina em voluntários sadios está em torno de 10 dias (Höglund et al., 2016), e considerando que para o delineamento de um regime de dose a frequência de tomada é regida pela meia-vida de eliminação, o tratamento de 600 mg de cloroquina uma vez por semana aparenta-se adequado para a manutenção de concentrações plasmáticas e pulmonares terapêuticas e ao mesmo tempo não expõe os pacientes a altas concentrações de cloroquina desnecessariamente.

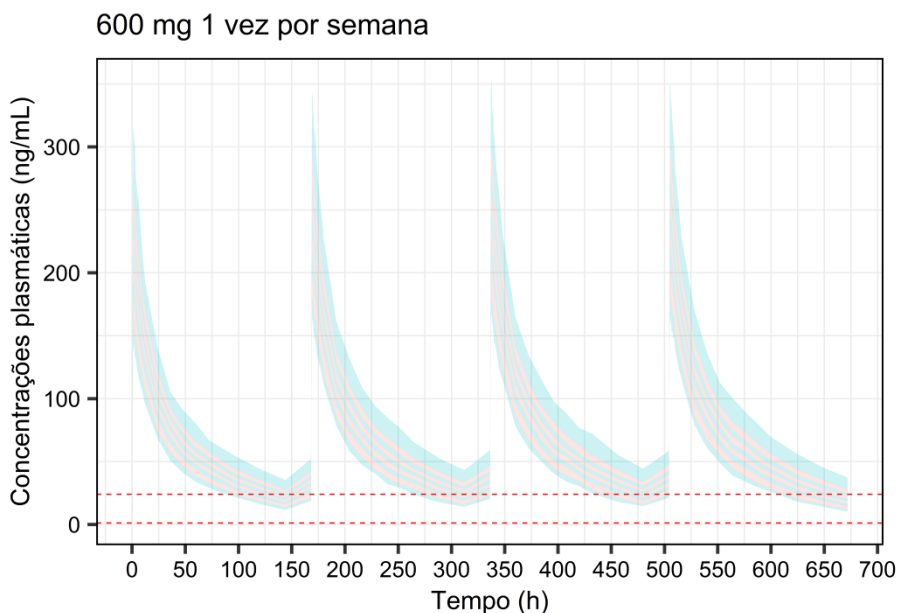


Figura 1: Simulação de concentração plasmática de cloroquina vs tempo de tratamento profilático de 600 mg de cloroquina uma vez por semana. Cada faixa azul e rosa correspondem a 10% dos 20000 indivíduos simulados. Linha vermelha: threshold plasmático (6 – 47 ng/mL) para atingir o EC50 e EC90 no pulmão para COVID-19.

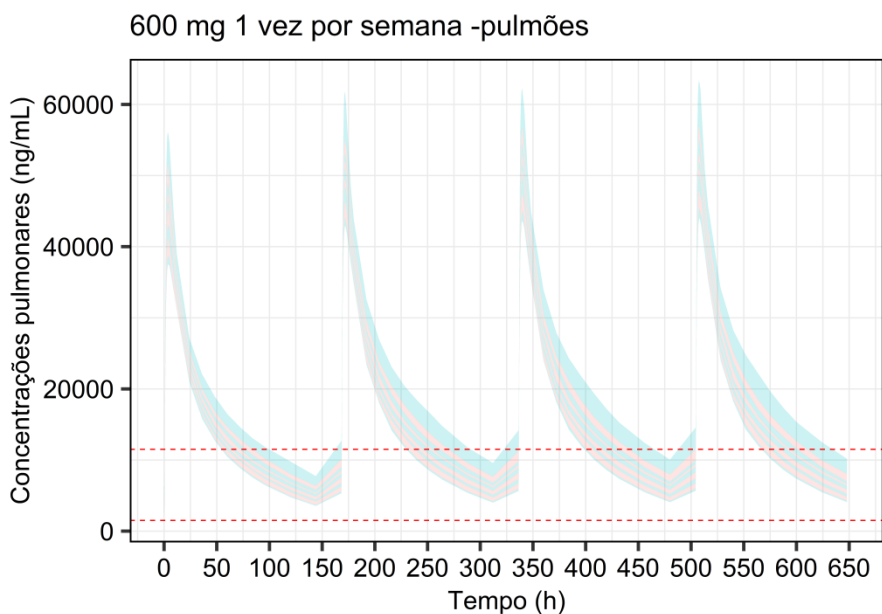


Figura 2: Simulação de concentração pulmonar de cloroquina vs tempo do tratamento profilático de 600 mg de cloroquina uma vez por semana. Cada faixa azul e rosa correspondem a 10% dos 20000 indivíduos simulados. Linha vermelha: intervalo de EC50 e EC90 no pulmão para COVID-19 (1500 – 11500 ng/mL).

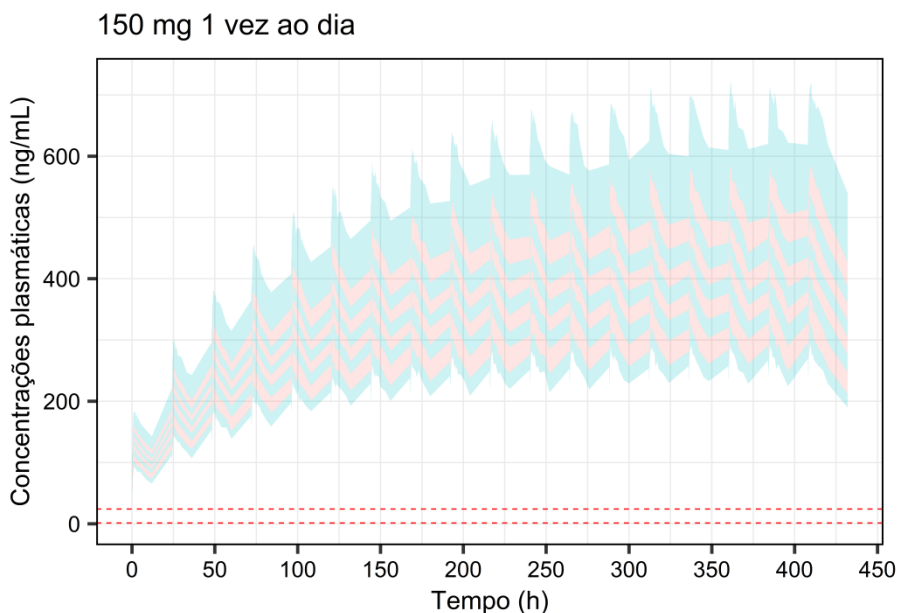


Figura 3: Simulação de concentração plasmática de cloroquina vs tempo do tratamento profilático de 150 mg de cloroquina uma vez ao dia. Cada faixa azul e rosa correspondem a 10% dos 20000 indivíduos simulados. Linha vermelha: Linha vermelha: threshold plasmático (6 – 47 ng/mL) para atingir o EC50 e EC90 no pulmão para COVID-19.

Metodologia: O programa NONMEN versão 7.4.3 com compilador GNU Fortran 4 e interface PsN version 4.9.0 foi utilizado para realizar simulações dos 2 regimes de dose com cloroquina como tratamento profilático do COVID-19. As simulações foram realizadas utilizando o valor típico dos parâmetros, da variabilidade inter-individual (VII) e da variabilidade residual encontrados no modelo de farmacocinética populacional de Zhao et al., 2014. Como se segue: clearance aparente = 59.1 L/h com VII = 0.093; Volume de distribuição central aparente = 2870 L com VII = 0,217; volume de distribuição periférico aparente = 1890 L, constante de absorção = 6.12 h⁻¹; lag time de absorção = 0.397 h; clearance intercompartimental = 61.4 L/h, em que a VII segue distribuição log-normal. A variabilidade residual foi medida por modelo de erro proporcional (com variância de 0.249).

8.3. Administração do medicamento do estudo

O medicamento será fornecido pelos investigadores na primeira visita e uma vez por mês na farmácia de cada hospital. Será auto administrado pelos participantes por via oral.

A apresentação do tratamento do estudo será em embalagens de medicamentos adequadamente etiquetados.

Será aconselhado tomar os comprimidos durante uma refeição, ou com um copo de leite.

A duração do tratamento será de 12 semanas.

8.4 Armazenamento do medicamento

Os comprimidos de Farmanguinhos Cloroquina são estáveis a temperatura ambiente (15 - 30 °C). Sendo assim, o fármaco do ensaio pode ser enviado em condições normais e mantido a temperatura ambiente (proteger da luz e umidade).

Os medicamentos do ensaio devem ser mantidos em uma sala trancada com chave e o acesso deve ser restrito apenas à equipe do estudo.

8.5 Randomização e mascaramento.

Este é um estudo randomizado aberto para os investigadores e participantes e cego para os estatísticos.

Cada participante receberá um código de randomização que corresponderá ao regime de tratamento.

Para evitar distorções na alocação dos grupos de tratamento, a randomização será centralizada e os investigadores não terão acesso à sequência de atribuição.

Os participantes serão randomizados a cada um dos grupos de tratamento:

- Cloroquina 600 mg / semana durante 12 semanas + cuidado padrão: 500 participantes;
- Cuidado padrão (que incluem orientações de prevenção à infecção pelo SARS-CoV-2 e uso dos respectivos EPIs recomendados): 500 participantes.

8.6. Reações adversas do produto em estudo

A cloroquina é um medicamento amplamente usado com uma elevada experiência acumulada no mundo inteiro. Porém, o risco de efeitos adversos nunca é zero.

A toxicidade aguda por cloroquina é mais frequente quando administrada muito rapidamente por via parenteral. As doses terapêuticas usadas no tratamento oral podem causar cefaleia, irritação do trato gastrointestinal, distúrbios visuais e urticária. Doses diárias altas resultando em doses cumulativas de mais de 1 g/kg de cloroquina base, podem resultar em retinopatia e ototoxicidade irreversíveis. O tratamento prolongado com altas doses também pode causar miopatia tóxica, cardiopatia e neuropatia periférica, visão borrada, diplopia confusão, convulsões, erupções, alargamento do complexo QRS e anormalidade da onda T, porém com a interrupção do fármaco estas reações diminuem. Em casos raros pode ocorrer hemólise e discrasias sanguíneas.

Nas dosagens habituais, os efeitos adversos da cloroquina são geralmente leves e reversíveis. Inclusões ou depósitos na córnea podem ser encontrados em (30 a 70) % dos pacientes. O uso prolongado e altas doses podem resultar em toxicidade grave, às vezes irreversível, incluindo retinopatia.

Sistema Nervoso Central:

- Mais comuns: transtorno da acomodação visual, visão turva, cefaleia, fadiga, nervosismo, ansiedade, apatia.
- Raras: irritabilidade, agitação, agressividade, confusão, alteração da personalidade, depressão e estimulação psíquica, neurite periférica, neuromiopia.

Aparelho cardiovascular:

- Raras: alterações do eletrocardiograma, como inversão da onda T e alargamento do complexo QRS, bloqueio AV, cardiomiopia.

Aparelho digestivo:

- Mais comuns: irritação gastrointestinal, náuseas, vômitos, estomatite.
- Raras: insuficiência hepática fulminante.

Hematológicas:

- Raras: neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica, trombocitopenia.

Renais:

- Raras: insuficiência renal em pacientes com deficiência de G-6-PD.

Dermatológicas:

- Mais comuns: prurido, coloração azul-escura da boca, pele e unhas, branqueamento dos cabelos, queda de cabelos, exantema cutâneo.

Outros:

- Mais comuns: opacidade da córnea, ataque agudo de porfíria e psoríase em pessoas susceptíveis.

- Raras: ototoxicidade, fraqueza muscular.

Em caso de reações adversas leves ou moderadas, será analisada a possibilidade de suspender de maneira transitória a administração do medicamento.

Para avaliação dos eventos adversos será utilizada a escala CTCAE versão 5.

8.7. Critérios de Retirada e interrupção da medicação em estudo

8.7.1 Critérios de Retirada

Consideraremos que o participante finalizou o estudo quando este tiver concluído a fase de tratamento e acompanhamento.

8.7.2 Critérios de Interrupção da Medicação do Estudo

- Sempre que os participantes decidirem fazê-lo.
- No caso de ocorrência de uma reação adversa que, na opinião do investigador, seja aconselhada a descontinuação do tratamento.
- Se ocorrerem violações significativas do protocolo ou por outros motivos devidamente justificados.
- Se, a critério clínico, pudesse se beneficiar de outro tratamento.
- A interrupção do tratamento não implica em sua retirada do estudo. Estes participantes devem continuar com as visitas dos ensaios e avaliações como planejados, mas os motivos para a interrupção do tratamento devem ser registrados no documento fonte e no CRF.
- Caso as correspondentes autoridades sanitárias considerem que o risco de infecção tenha diminuído não se justificando uso de medicação profilática.
-

8.8. Outros tratamentos permitidos e não permitidos

Não será permitido uso de tratamento com medicamentos que podem prolongar o intervalo QT ou aumentar o número de eventos adversos no último mês antes da randomização por mais de 7 dias, incluindo: azitromicina, clorpromazina, cisaprida, claritromicina, domperidona, droperidol, cimetidina, eritromicina, halofantrina, haloperidol, lumefantrina, mefloquina, metadona, pentamidina, procainamida, quinidina, quinina, sotalol, sparfloxacin, tioridazina, amiodarona, Dapsona: alopurinol ou antifúngicos (cetoconazol, itraconazol e posaconazol).

O participante será informado que, durante o período de estudo, todos os medicamentos por ele utilizados deverão ser notificados à equipe do centro de pesquisa.

8.9. Adesão ao tratamento

O medicamento será entregue ao participante pela farmacêutica ou outro membro da equipe delegada pelo pesquisador principal. Em cada visita, um questionário dirigido sobre o cumprimento do tratamento será realizado durante o período de seguimento.

O participante receberá medicação suficiente até a próxima visita programada. Além disso, nas visitas de seguimento, os participantes deverão trazer todas as embalagens/frascos vazios e restantes dos medicamentos do estudo para verificação da adesão ao medicamento. A equipe do estudo é responsável por realizar a contagem e anotar o número de comprimidos tomados/restantes na história clínica e no documento fonte.

Os medicamentos restantes deverão ser armazenados até que o monitor do estudo os revise e os envie à farmácia para destruição.

Será considerado como aceitável o cumprimento da tomada da medicação superior a 80%. Percentuais mais baixos serão considerados como desvios de protocolo e, portanto, o participante só será avaliado dentro da análise por Intenção de Tratamento.

Além disso, dentro dos objetivos secundários, está previsto a determinação de níveis de CQ para poder definir o efeito da dosagem nos eventos clínicos. Aproveitaremos a coleta feita ao final do estudo e da visita de desfecho clínico como marcador indireto da adesão ao tratamento.

9. PROGRAMA DE VISITAS

Os períodos do estudo contemplam as fases de triagem, randomização, intervenção e acompanhamento.

9.1. Fase de triagem e basal.

Antes de qualquer procedimento do estudo o pesquisador deve concluir o processo de consentimento com a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Os indivíduos serão questionados sobre:

- Antecedentes pessoais;
- Lugar de trabalho e risco de contato com pacientes com COVID19;
- Predisposição para participar no estudo;
- Medicação concomitante em uso no último mês;

Serão realizados:

- Exame físico com dados vitais e medidas de temperatura.
- Um exame de sangue para hemograma completo (Hematócrito; Hemoglobina; VCM; Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos; Eosinófilos; Basófilos; Plaquetas) e bioquímica (AST, ALT, glicose, ureia e creatinina e potássio).
- Eletrocardiograma.
- Coleta de sangue para a determinação da sorologia basal anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG.

Nesta visita, o participante será informado de possíveis eventos secundários da medicação, bem como da necessidade de consultar o médico da pesquisa diante do eventual aparecimento de qualquer um deles ou de algum evento clínico compatível com infecção por SARS-CoV-2 (ver síndrome gripal nas definições).

Durante esta visita também será apresentado o diário do participante, onde serão recolhidos os dados relativos a atividade diária. Será solicitado o descarregar o aplicativo “MyCap” no celular do participante, com instruções e simulação de uso pela equipe da pesquisa durante a visita, assim como será fornecido QRcode para login individualizado no mesmo.

Ao final desta avaliação, se o participante não apresentar nenhum dos critérios de exclusão, será iniciada a fase de tratamento.

9.2 Fase de tratamento e acompanhamento:

A duração da fase do tratamento e acompanhamento será de 12 semanas.

Na visita basal, serão realizados:

- Randomização do participante a um dos grupos de tratamento.
- Anamnese dirigida, exame físico e exames laboratoriais.

9.2.1 Visitas de tratamento / seguimento:

Será realizada uma visita presencial ao final da 4ª, 8ª e 12ª semanas. Os participantes serão perguntados sobre a ocorrência de eventos adversos ou eventos clínicos relevantes. Se o investigador avaliar que tais sinais e sintomas estejam relacionados ao medicamento (CQ), todas as medidas que o investigador julgue necessário serão tomadas, avaliando cada caso individualmente e, dependendo da gravidade e causalidade delas, suspender o medicamento de forma definitiva. Durante essa visita será realizado um ECG para monitorar possíveis eventos adversos (em especial o alargamento do intervalo QT). A medicação será suspensa em definitivo caso o QTc > 500 ms e/ou o escore de Tisdale > 11.

Os participantes em uso da medicação do estudo deverão retornar a medicação não usada e/ou as embalagens vazias para avaliação da adesão. Neste momento receberão medicação para o mês seguinte.

9.2.2 Visita de reação adversa:

Durante a fase de tratamento, qualquer participante poderá consultar o médico, de forma espontânea sempre que julgar necessário. Nesse momento, será realizado anamnese dirigida e exame físico, com coleta analítica segundo critério clínico individualizado (hematologia e bioquímica).

Avaliação de eventos adversos e alterações na medicação concomitante, quando possível e necessário.

Os critérios para a retirada da medicação ficarão a cargo do médico que trata o participante, tendo em conta a gravidade, a intensidade e a extensão das lesões. Além disso, o participante poderá optar unilateralmente por suspender ou não a medicação em qualquer momento do tratamento ou diante do surgimento de qualquer reação adversa.

Se, finalmente, decidir-se por retirar definitivamente o medicamento devido a uma reação adversa, o participante voltará a ser contactado 14 dias após a conclusão do evento adverso (presencialmente ou por telefone) e interrogado novamente sobre a possibilidade da ocorrência de reações adversas tardias.

9.2.3 Visita de evento clínico:

Durante toda a fase de acompanhamento os participantes podem apresentar quadros clínicos de síndrome gripal (ver definições). Os participantes deveram consultar com seu médico responsável da pesquisa para a avaliação.

Nesse momento serão colhidas amostras nasal e faríngea para swab e realização de PCR para SARS-CoV-2 seguindo as recomendações do manual de laboratório. O resultado será disponibilizado em até 48h.

Configurando-se a suspeita de COVID19 com coleta de swab, os participantes serão instruídos manter isolamento domiciliar e seguir as diretrizes atuais para profissionais de saúde com sintomas após a exposição à SARS-CoV-2.

A cada participante será entregue um kit de swabs para determinação seriada da carga viral, diariamente durante os 10 primeiros dias, no dia 15, dia 25 e dia 30. Os swabs serão armazenados em casa, seguindo as recomendações do manual de laboratório. Posteriormente, o material coletado será entregue no momento em que o trabalhador complete os dias de quarentena domiciliar e retorne ao trabalho.

Caso o exame inicial de PCR para SARS-CoV-2 mostre-se negativo ou não esteja disponível nesse momento, tal resultado será confirmado com novo swab para PCR 48h após o exame inicial e, se negativo, o participante será reavaliado para eventual retorno ao trabalho (conforme normas da saúde ocupacional da instituição) e manutenção de uso da profilaxia com CQ (se inicialmente alocado no grupo intervenção), assim como serão interrompidas as coletas de swab seriados supradescritas para cinética viral.

Caso o exame inicial de PCR para SARS-CoV-2 mostre-se positivo, o participante será mantido em isolamento domiciliar por pelo menos 7 dias, sendo monitorado por telefone diariamente. O evento Clínico será acompanhado até a sua resolução ou desfecho e o participante poderá realizar visitas presenciais caso julgue necessário. Sempre que houver internação, haverá acompanhamento clínico da equipe de pesquisa em conjunto à equipe assistencial do hospital. Ao final do seguimento necessário aos participantes com PCR positivo para SARS-CoV-2, será considerado que terminaram sua participação no estudo e serão analisados os swabs seriados supracitados para cinética viral.

9.2.4. Visita de final do estudo:

Ao final do acompanhamento de cada participante, e coincidindo com 12ª semana após o início do tratamento, o participante deverá ir ao ambulatório para realizar a última avaliação presencial, quando será realizada a avaliação médica, hemograma completo (Hematócrito; Hemoglobina; VCM; Leucócitos; Neutrófilos; Linfócitos; Monócitos; Eosinófilos; Basófilos; Plaquetas) e bioquímica (AST, ALT, glicose, ureia e creatinina) Eletrocardiograma e sorologia anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG. O pesquisador deverá confirmar a situação dos eventos adversos e das medicações concomitantes.

9.3 Sorologia e PCR para SARS-CoV-2

Serão coletadas amostras para sorologia na visita basal e na visita do final de seguimento com 12 semanas, além de PCR como descrito na seção 9.2.3.

A validação será centralizada e realizada pelo laboratório de Imunologia de Doenças Virais da Fiocruz Minas. Sendo assim, as amostras não poderão ser objeto direto de atividades com fins lucrativos. Contudo, as informações geradas a partir dos estudos realizados sobre as amostras podem ser fonte de benefícios comerciais. Em tal caso, pretende-se que estes benefícios se revertam à saúde da população, ainda que não seja de forma individual, nem nos doadores das amostras e nem em seus familiares.

As amostras permanecerão sob a custódia da Hospital das Clínicas durante o tempo que for necessário.

Além disso, as amostras serão removidas da coleta a qualquer momento em que o doador de qualquer uma delas decidir retirar o seu consentimento para a Hospital das Clínicas, solicitando a sua destruição.

A detecção de SARS-CoV-2 nas amostras será realizada pelo método de RT-qPCR, utilizando-se o protocolo estabelecido pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC - EUA). As amostras de swab nasal e/ou de orofaringe serão coletadas nos hospitais por pessoal treinado e devidamente paramentado. Após a coleta, o swab será acondicionado em um tubo contendo 1,0mL de tampão de lise com guanidina (Isotiocianato de

Guanidina 4M, Citrato de Sódio 25mM, pH 7,4). As amostras serão enviadas em caixa térmica para extração de RNA no laboratório. As amostras de PCR seriadas, serão colhidas em domicílio pelo próprio participante após treinamento adequado, seguirão o mesmo padrão de acondicionamento e serão recolhidas por profissional especializado contratado pela equipe do estudo em até 24h para serem encaminhadas à testagem na Fiocruz.

Para a extração de RNA será utilizado o Kit QIAmp® Viral RNA (QIAGEN®, E.U.A). Cerca de 140µL de amostra serão adicionados a 560 µL de Tampão AVL e posteriormente aplicados a uma coluna com afinidade para o RNA e submetidas a uma centrifugação de 8.000 x g por 1 min. Em seguida, as amostras serão lavadas duas vezes: a primeira com a solução tampão AW1 e a segunda com a solução tampão AW2. Após o processo de lavagem, o RNA será eluído da coluna, pela solução AVE e estocado a -70°C.

Todo o procedimento será feito de acordo com o protocolo estabelecido pelo CDC (CDC 2019-Novel Coronavirus Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel – Instructions for use). Será utilizado o GoTaq® Probe 1-Step RT-qPCR System (Promega). O mix de reação será constituído de GoTaq® Probe qPCR Master Mix with dUTP (10,0µL), GoScript™ RT Mix for 1-Step RT-qPCR (0,4µL), iniciadores senso e antissenso (1,0µL cada – 500nM), sonda (0,2µL – 100nM), amostra de RNA (5,0µL) e água livre de nucleases q.s.p 20,0µL. Para cada amostra, o mesmo mix será feito três vezes, já que são dois alvos no gene N (N1 e N2) mais a reação de controle interno (RNase P). As condições de termociclagem serão as seguintes: transcrição reversa (45°C por 5 min); inativação da transcriptase reversa e ativação da Taq polimerase (95°C por 2 min); 40 ciclos de desnaturação (95°C por 15 s) e pareamento/extensão (60°C por 1min). A interpretação dos resultados será feita de acordo com a tabela a seguir.

Tabela 1. Interpretação dos resultados do painel diagnóstico de COVID-19 por RT-qPCR

SARS-CoV-2 N1	SARS-CoV-2 N2	RNase P	Interpretação do Resultado
+	+	±	SARS-CoV-2 detectado
Se apenas um dos dois alvos for positivo		±	Resultado Inconclusivo
-	-	+	SARS-CoV-2 não detectado
-	-	-	Resultado Inválido

10. FARMACOVIGILÂNCIA

10.1. Definições

Evento Adverso (EA): é qualquer incidência prejudicial à saúde em um participante ou indivíduo do ensaio clínico tratado com um medicamento (pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencional, incluindo uma descoberta laboratorial anormal, sintoma ou doença temporariamente associada ao uso de um medicamento experimental), mas que não tenha necessariamente uma relação causal com este tratamento.

Reação Adversa (RA): é toda reação prejudicial e não intencional do medicamento em estudo, independentemente da dose administrada. Ao contrário de uma EA, no caso de uma RA, há a suspeita de uma relação causal entre o medicamento em estudo e o EA.

Evento Adverso Grave (EAG) e Reação Adversa Grave (RAG): qualquer EA ou RA que, em qualquer dose: provoque a morte, ameace a vida do indivíduo, exija a hospitalização do participante ou prolongue a hospitalização existente, provoque invalidez ou incapacidade permanente ou significativa, ou dê origem a uma anomalia ou malformação congênita. O conceito de "ameaçar a vida do indivíduo" na definição se refere, na opinião do investigador, que o participante está em risco real de morte no momento do EA ou RA.

Para efeitos de sua notificação, também serão tratadas como graves as suspeitas de EA ou RA que são consideradas significativas do ponto de vista médico, embora não cumpram os critérios anteriores, incluindo os

eventos médicos importantes que necessitam de intervenção para evitar uma das consequências descritas acima. Da mesma forma, serão notificadas como graves todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento.

Reação Adversa Inesperada (RAI): qualquer RA cuja natureza, intensidade ou consequências não correspondem às informações de referência para o medicamento (manual do investigador, no caso de um medicamento em estudo não aprovado para comercialização, ou ficha técnica do produto, no caso de um medicamento já aprovado).

10.2 Parâmetros de segurança avaliados

A segurança durante o estudo será avaliada com o monitoramento clínico/laboratorial nas diferentes visitas. Todos os participantes do estudo serão submetidos a um exame médico antes da administração do medicamento (V. Basal). Nesse momento, eles serão informados como o medicamento deve ser utilizado, a relação de sinais e sintomas comumente associados à CQ e como eles devem proceder na sua ocorrência. Os participantes deverão ser igualmente comunicados que, em caso de quaisquer eventos adversos, deverão entrar em contato com a equipe de pesquisa, por telefone ou presencialmente. Os participantes também serão informados que a equipe de estudo dispõe no hospital de um serviço de atendimento de urgência 24 horas por dia.

Em paralelo, e seguindo as recomendações da prática clínica habitual, uma coleta para hemograma e bioquímica será realizada antes de administrar o medicamento (V. de triagem) e na visita da 12ª semana.

Os parâmetros avaliados são: Hematócrito; hemoglobina; VCM; leucócitos; neutrófilos; linfócitos; monócitos; eosinófilos; plaquetas; AST; ALT; Creatinina e potássio.

10.3 Superdose, Sinais e sintomas

O envenenamento por cloroquina é extremamente perigoso e a ingestão de uma única dose de 1.500 mg pode ser fatal em poucas horas. O principal efeito de superdosagem é a toxicidade cardiovascular, com hipotensão arterial, arritmia cardíaca e parada cardíaca irreversível. A overdose pode provocar raramente distúrbios neuropsiquiátricos.

No caso de superdosagem, poucas horas após a administração excessiva oral, esvaziar o estômago por indução de vômitos ou por lavagem gástrica, o mais rápido possível. Caso contrário, se o atendimento médico não for imediato, o tratamento deve ser sintomático e dirigido particularmente para manter as funções cardiovasculares e respiratórias, podendo-se administrar líquidos intravenosos vasopressores para a hipotensão.

Todos os efeitos secundários derivados do tratamento serão avaliados e tratados, quando acontecerem, por um médico. A classificação e quantificação dos eventos adversos serão realizadas seguindo os critérios do CTCAE versão 5:

https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf

10.4 Detecção e notificação de Eventos Adversos (EA)

Método de detecção e registro: os eventos adversos serão coletados a partir da observação clínica cuidadosa do participante, análise laboratorial, comunicação espontânea do participante ou de seu representante legal, e através de um questionário estruturado.

De cada evento, serão coletadas a intensidade, duração (início e remissão), relação com a medicação do estudo, necessidade de tratamento ou medidas terapêuticas adotadas (nenhuma, interrupção do tratamento, tratamento específico), evolução (hospitalização, morte, remissão completa, sequelas, persistência ou não após a interrupção da administração).

Todos os EAG, RAG ou RAI que ocorrerem, considerados ou não como relacionados ao medicamento em ensaio, devem ser comunicados ao monitor do estudo dentro de 24 horas de seu conhecimento. O monitor do estudo os comunicará ao Gerente de Projeto e ao departamento de farmacovigilância do patrocinador.

O departamento de farmacovigilância do patrocinador revisará os eventos adversos graves comunicados, e aqueles que geram suspeita de serem reações adversas graves serão notificados ao responsável médico pelo estudo para sua devida avaliação.

Todos os eventos adversos devem ser registrados tanto nas várias seções do documento fonte quanto no histórico médico do participante.

As informações sobre os eventos adversos que não são graves ou inesperados serão recolhidas em forma tabulada ao final do ensaio clínico ou coincidindo com as análises intercaladas, quando estiverem previstas.

Promotor:

Instituto René Rachou (Fiocruz Minas)

Avenida Augusto de Lima, 1.715, Barro Preto, Belo Horizonte/ MG, CEP: 30.190-009

Telefone: 55(31) 3349-7700

Assessor médico do patrocinador:

Dr. Israel Molina Romero.

Telefone de contato 55(31) 3349-7700. E-mail: israel.molina@fiocruz.br

Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas da UFMG

Responsáveis: Prof. Unai Tupinambás e Prof. Mateus Rodrigues Westin

10.5 Notificação imediata da RAG e RAI:

A notificação das RAG e RAI será feita de acordo com a legislação aplicada ao Brasil.

10.6 Notificação expeditiva de outras informações de segurança relevantes:

O patrocinador notificará rapidamente qualquer informação que possa mudar a relação de risco/benefício do medicamento em pesquisa, ou determinará mudanças no esquema de administração ou na condução do estudo, como por exemplo:

- Uma mudança qualitativa ou um aumento no percentual de aparecimento da RAG esperada, que seja considerada clinicamente importante.
- As RAG que ocorrem após a conclusão de um ensaio clínico e são notificadas pelo investigador ao patrocinador.
- Novos eventos relacionados com a condução do estudo ou o desenvolvimento do medicamento em estudo e que provavelmente afetam a segurança dos indivíduos (como EAG que podem estar associadas aos procedimentos do ensaio e que possam modificar a realização deste); um risco significativo para os indivíduos, como a falta de eficácia de um medicamento em estudo usado para o tratamento de uma doença que ameaça a vida; novos achados importantes de segurança procedentes de novos estudos em animais (como a carcinogenicidade); qualquer finalização prematura ou suspensão temporária de um ensaio clínico com o mesmo medicamento em estudo por razões de segurança, realizado em outro país e pelo mesmo patrocinador,

as RAG relacionadas apenas a um medicamento não em estudo que sejam consideradas relevantes, uma vez que elas não estão sujeitas às regras gerais de notificação expeditiva dos casos individuais da RAG.

Essas informações deverão ser comunicadas o mais rapidamente possível e o mais tardar em 15 dias após o patrocinador obter ciência delas. Além disso, se a informação adicional relevante obtida for relevante, esta deve ser notificada o mais rapidamente possível, se possível dentro de 24 horas após seu conhecimento.

Cada centro do estudo terá de notificar os seus órgãos regulatórios pertinentes, mas deve notificar paralelamente o patrocinador.

10.7 Comunicação aos investigadores:

O patrocinador deverá informar o investigador principal qualquer informação que possa afetar a segurança dos participantes no ensaio, o mais rapidamente possível.

Recomenda-se, quando oportuno, que as informações sobre as RAG sejam apresentadas de forma agregada em uma lista junto com uma breve análise dos dados fornecidos.

Os investigadores também deverão ser informados das questões de segurança que impactam a realização do ensaio clínico ou o desenvolvimento do produto, incluindo a interrupção do programa de desenvolvimento ou alterações ao protocolo relacionadas à segurança.

10.8 Gravidez

Gravidez ou qualquer suspeita de gravidez que ocorram em uma participante com capacidade de gestação são eventos de notificação imediata.

Mulheres com capacidade de gestação: Gravidez ou suspeitas de gravidez (incluindo β HCG elevado ou o teste de gravidez positivo em uma participante com potencial para engravidar, independentemente da idade) que ocorram enquanto a participante está utilizando o medicamento em investigação, ou até 28 dias após a última dose do medicamento de investigação, são considerados eventos de comunicação imediata. O medicamento em estudo deve ser interrompido imediatamente e a participante deve retornar todos os medicamentos não utilizados para o investigador.

Gravidez / suspeita de gravidez deve ser imediatamente comunicado ao patrocinador por e-mail, enviando o Formulário de Comunicação de Gravidez preenchido ou um modelo semelhante aprovado pelo patrocinador.

Pode-se encaminhar a participante para um obstetra/ginecologista, ou outro profissional de saúde pertinente para uma avaliação posterior caso seja necessário.

Serão assegurados o acompanhamento e a assistência integral e gratuita, pelo tempo que for necessário: 1- das participantes que engravidarem, 2- das parceiras grávidas dos participantes, quando for o caso e do concepto, se for o caso.

O investigador deverá acompanhar a participante até que a gravidez termine e deverá imediatamente comunicar o seu resultado (normal ou anormal) ao patrocinador por e-mail, enviando o Formulário de Comunicação de Gestações Concluídas preenchido ou um modelo semelhante aprovado pelo patrocinador.

Se o resultado da gravidez é anormal (por exemplo, aborto espontâneo ou terapêutico), o investigador deve ser comunicado como um EA. Se o resultado anormal cumpre um dos critérios de gravidade, deve ser classificado como EAG ao patrocinador, utilizando o Formulário de Comunicação de EAG no prazo de 24 horas a partir do conhecimento do evento pela equipe.

Qualquer morte neonatal que ocorrer dentro de 28 dias após o nascimento, independente da causalidade deve ser reportada como EAG. Além disso, qualquer caso de morte de uma criança, mesmo após o prazo de 28 dias decorrido, e se o investigador acredita que ligados à exposição do medicamento em estudo durante a gravidez,

também devem ser comunicados ao patrocinador como EAG, utilizando o Formulário de Comunicação de EAG no prazo de 24 horas a partir do conhecimento do evento pela equipe.

11. ESTATÍSTICA

11.1. Cálculo do tamanho de amostra.

Assumimos que os profissionais de saúde estejam em risco cumulativo de 0,32 (32x maior risco em profissionais de saúde).

Considerando uma margem de erro de 5% com índice de confiança de 95% um poder de 80%, e risco cumulativo de 20% (14) uma redução relativa do risco prevista de 35% (redução absoluta do risco de 7%), acrescentando um 15% por eventuais abandonos e casos com sorologia positiva no momento da inclusão, calculou-se a necessidade de **500 participantes em cada grupo** usando as recomendações de Hajian-Tilaki (15).

11.2 Randomização

A atribuição do grupo de tratamento será feita de forma aleatória. Os participantes serão randomizados depois de verificar se eles cumprem os critérios de inclusão/exclusão e antes de iniciar o tratamento. Para evitar erros, a randomização será centralizada. Os participantes serão randomizados na proporção de 1:1: em cada um dos grupos.

A equipe terá uma lista de randomização (gerado pelo promotor) no Arquivo do Investigador que compreendem o número de randomização / tratamento a ser atribuído a cada paciente. Além disso, o investigador registrará o paciente no CRF da visita basal. O sistema irá indicar o tratamento investigador para ser entregue ao participante.

11.3. Plano de análise estatística

O nível de significância para comparações será um erro alfa de 0,05. Os dados categóricos são apresentados em números absolutos e proporções, e as variáveis contínuas são expressas como mediana e intervalo interquartil ou médias e desvio padrão (SD), se for demonstrada uma distribuição normal (por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov).

O teste X^2 ou o teste exato de Fisher será utilizado para comparar a distribuição das variáveis categóricas e o teste de Mann-Whitney ou o teste-t de Student para variáveis contínuas.

A análise da proporção de participante s com casos de infecção por COVID-19 será feita e expressada mediante uma curva de sobrevida. Será realizada uma análise comparativa da principal variável entre os dois grupos. A significância estatística será ajustada para comparações múltiplas. Além disso, será feita uma análise do tempo até a positividade.

As diferenças na taxa de positividade na sorologia serão avaliadas com pares de teste-t ou teste de Wilcoxon, dependendo da distribuição.

A análise de eficácia será realizada mediante uma análise por intenção de tratamento. O grupo de participantes analisados serão todos os participantes atribuídos aleatoriamente a cada um dos grupos. Os casos perdidos durante o acompanhamento e os abandonos serão considerados como falhas de tratamento.

Além disso, será feita uma análise "por protocolo", definida como todos os participante s que recebem tratamento aleatório, que cumprem os principais critérios, que não abandonaram de forma permanente a

administração do tratamento e que não apresentam qualquer outra violação de protocolo. Se o participante abandonar o estudo, mas antes disso apresentar uma PCR positiva para COVID-19, este será incluído na análise.

Todas as análises de segurança serão realizadas no conjunto de todos os participantes tratados, entendidos como todos os participantes que receberam pelo menos uma dose do tratamento.

Está prevista a realização de uma análise intermediária ao final da 4ª semana de estudo.

Os resultados serão analisados com o uso do software SPSS para Windows (versão 19.0; SPSS Inc, Chicago, IL, EUA).

11.4. Critérios para a finalização do ensaio

Se na análise intermediária se conseguir demonstrar a superioridade da intervenção, procederemos a finalização do ensaio.

11.5. Procedimento de comunicação de todos os desvios do plano estatístico original

Qualquer desvio do plano estatístico original será descrito e justificado no relatório final.

11.6. Triagem dos indivíduos que serão incluídos em cada análise

Na análise, serão introduzidos os dados de todos os participantes avaliáveis, aqueles que concluíram todos os procedimentos do estudo.

Os participantes retirados do estudo pelos motivos comentados não serão substituídos. Está previsto cerca de 10% de perdas de acompanhamento para manter a potência estatística do conceito inicial.

12. COLETA E GESTÃO DOS DADOS E DOCUMENTOS

12.1. Coleta dos dados

As informações sobre as notas de progresso do estudo e outros documentos fontes são inseridos na ficha clínica eletrônico com um máximo de 15 dias desde a sua obtenção para a transmissão ao patrocinador do estudo.

Qualquer mudança nas informações nas notas de progresso do estudo e em outros documentos fontes será assinada e datada no dia em que a mudança é feita por um membro do pessoal do estudo autorizado a fazer a mudança. Além disso, o motivo da mudança será indicado, quando for o caso.

12.2. Documentos fonte

Os documentos fonte neste estudo são definidos como sendo os resultados das observações e atividades de uma pesquisa clínica original. Os documentos fonte incluem, entre outros, as notas de progresso, os dados eletrônicos, registros de detecção e os dados registrados por instrumentos automatizados.

Todos os documentos fonte relacionados a este estudo serão mantidos pelos investigadores por 05 anos e disponibilizados para a inspeção direta de pessoas autorizadas, do patrocinador e das autoridades reguladoras.

12.3. Acesso direto aos documentos fonte

O investigador e a instituição permitirão o acesso direto aos dados ou documentos fonte para realizar a monitoria, a auditoria, a revisão pelo CEP e a inspeção do ensaio pelas autoridades regulatórias de saúde. O acesso será restrito ao patrocinador, monitor, médicos do estudo e sua equipe de apoio, autoridades reguladoras, CEP e pessoal autorizado pelo patrocinador, quando for necessário verificar os dados e os procedimentos do estudo.

12.4. Confidencialidade e proteção dos dados

A coleta e o tratamento de dados pessoais dos indivíduos incluídos neste estudo serão limitados aos dados necessários para pesquisar a eficácia, a segurança, a qualidade e a utilidade do produto utilizado neste estudo.

Estes dados devem ser coletados e processados com as precauções adequadas para garantir a confidencialidade e a conformidade com as leis e normas aplicáveis de proteção de privacidade de dados.

O participante será identificado unicamente por um código no caderno de coleta de dados.

O nome do participante não aparecerá em nenhuma publicação ou comunicação dos resultados do estudo.

A participação no ensaio será incluída no prontuário médico de cada participante.

O investigador preencherá uma lista que contém os nomes dos participantes, seu código de inclusão no mesmo e no seu prontuário médico. Esta lista será custodiada pelo investigador.

12.5. Documentação do estudo

É responsabilidade do investigador principal de cada centro participante garantir que os arquivos do estudo sejam mantidos de acordo com a Seção 8 da Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH), Guia para Boas Práticas Clínicas (BPC) (CPMP/ICH/135/95).

13. CONTROLE E GARANTIA DE QUALIDADE

O Patrocinador tem as obrigações éticas, legais e científicas para acompanhar de perto este estudo de forma detalhada e ordenada, de acordo com os princípios de pesquisa estabelecidos e regulamentos das diversas agências reguladoras dos países participantes. Para cumprir estas obrigações (manter o conhecimento atualizado sobre o progresso do estudo), os monitores indicados pelo Patrocinador visitarão o Centro durante o estudo e manterão uma comunicação telefônica e escrita frequente.

O investigador principal é responsável para que o presente estudo clínico não se inicie em seu centro até que ele tenha todas as autorizações para o fazer.

Os investigadores terão a tarefa de avaliar a elegibilidade do participante, informá-los e aos seus representantes, solicitar o consentimento por escrito, avaliar a eficácia e a segurança do tratamento, preencher e assinar os documentos fonte e acompanhar os eventos adversos.

O monitor garantirá que os dados incluídos na ficha clínica correspondem com os do histórico médico e que os participantes foram adequadamente informados e incluídos no grupo de tratamento atribuído de forma aleatória. Para cumprir estas obrigações (manter o conhecimento atualizado sobre o progresso do estudo), os monitores do Patrocinador visitarão o Centro durante o estudo e também manterão uma comunicação telefônica e escrita frequente.

O Patrocinador e/ou uma pessoa designada por ele pode realizar auditorias no local do estudo. As auditorias incluirão, entre outros, a administração do medicamento em estudo, a presença dos documentos requeridos, o processo de consentimento informado, e a comparação da ficha clínica com os documentos fonte. O investigador se compromete a participar das auditorias realizadas em um prazo razoável.

As autoridades reguladoras também podem inspecionar o centro durante ou depois do estudo. O investigador principal deve entrar em contato imediatamente com o Patrocinador se isso ocorrer e deve cooperar plenamente com as inspeções realizadas em um prazo e maneira razoáveis.

14. ASPECTOS ÉTICOS

14.1. Considerações gerais

Este estudo será desenvolvido de acordo com o protocolo com a legislação local seguindo as diretrizes da Resolução 466/12 do CNS do Ministério da Saúde.

O investigador concorda, com a assinatura deste protocolo, em seguir as instruções e procedimentos aqui descritos e, portanto, cumprirá os princípios de Boas Práticas Clínicas nos quais ele se baseia.

14.2. Termo de Consentimento livre e esclarecido

O investigador deve explicar a cada participante (ou representante legalmente autorizado) a natureza do estudo, seus objetivos, procedimentos, duração prevista e os possíveis riscos e benefícios relacionados à participação no estudo, assim como qualquer inconveniente que possa resultar. Cada um dos participantes deve ser advertido de que sua participação no estudo é voluntária e que pode abandonar o estudo em qualquer momento sem que isso afete o seu tratamento médico posterior, nem a sua relação com o médico responsável. O consentimento informado será proporcionado mediante uma conversa explicativa e a leitura de um documento escrito padrão, em linguagem facilmente compreensível para o participante. O participante tem que escrever o seu nome e do pesquisador que aplicou o TCLE com caligrafia e letras próprias, datar e assinar o consentimento informado, bem como receber uma cópia do documento assinado. Se o indivíduo não puder ler ou assinar os documentos, é possível realizar uma apresentação oral ou obter a assinatura do representante legal autorizado do indivíduo, sempre que houver uma testemunha imparcial e o fato seja mencionado no mesmo documento e/ou histórico médico.

14.3 Riscos e benefícios para os participantes

Os riscos ao participar do projeto estão relacionados ao uso da medicação em estudo – cloroquina. No entanto é uma das medicações mais utilizadas em todo mundo para tratamento da malária e outras condições crônicas como Lupus e artrite reumatoide. Suas reações adversas já são bem conhecidas bem como suas contraindicações. Serão realizados exames para avaliar os níveis de hemoglobina, leucócitos e hemácias antes iniciar o tratamento bem como a realização provas de função renal e os exames de TGO e TGP. ECG será realizado para avaliar a presença de alterações eletrofisiológicas do sistema de condução do coração. Efeito idiossincrásico pode sempre ocorrer em qualquer terapia. Os participantes serão orientados sobre o uso cuidadoso da medicação e orientado sobre uso de outros medicamentos que devem ser evitados quando estiverem usando a medicação do estudo. Como será estudo de curta duração acreditamos que estes riscos serão minimizados.

Os benefícios para participar do estudo será o de colaborar para esclarecimento sobre a eficácia do uso de cloroquina na prevenção do COVID-19 ou de sua forma mais grave. O participante poderá ter benefícios caso a medicação mostre ser eficaz no controle do COVID-19. Temos uma janela de oportunidade para demonstrar cientificamente com dados robustos se seu uso poderá ou não trazer benefícios. Como na Europa bem como na China/Ásia seu uso profilático foi utilizado de forma errática e muitas vezes automedicação dos profissionais de saúde, acreditamos que este estudo poderia preencher esta lacuna do conhecimento.

Nenhum participante pode ser incluído no estudo sem ter assinado o TCLE. Qualquer alteração ao consentimento informado proposta pelo investigador deverá ser aprovada pelo Patrocinador antes do envio para o CEP, e uma cópia da versão aprovada será entregue ao monitor do Patrocinador após a aprovação do CEP.

14.4. Confidencialidade

Ao assinar o protocolo, o investigador concorda em manter todas as informações fornecidas pelo Patrocinador em estrita confidencialidade e assegurar que ele seja feito por sua equipe. Os documentos do estudo fornecidos pelo Patrocinador (protocolos, manual do investigador, fichas clínicas e outros materiais) deverão ser guardados de forma a garantir a confidencialidade. As informações fornecidas pelo Patrocinador ao investigador não podem ser divulgadas a terceiros sem a autorização direta por escrito do primeiro, exceto na medida do necessário para obter o consentimento informado dos participantes que queiram participar do ensaio.

14.4. Finalização do estudo

O ensaio se dará por finalizado quando o último participante incluído conclua a última visita prevista. No entanto, o ensaio pode terminar prematuramente se os dados surgidos durante o seu desenvolvimento colocarem em dúvida a relação de risco/benefício ou se houver conhecimento de quaisquer novos dados científicos e/ou clínicos que afetem o valor ético e científico desta pesquisa. O ensaio também pode terminar a qualquer momento se o comitê de ética e/ou agências reguladoras revogarem as licenças para a realização do ensaio.

Além disso, o Patrocinador se reserva o direito de suspender qualquer estudo sob as condições especificadas no acordo do ensaio clínico.

15. FINANCIAMENTO E SEGUROS

Este estudo será financiado de maneira conjunta pela Fiocruz, Ministério da Saúde e FAPEMIG.

Os aspectos econômicos do ensaio clínico serão refletidos em um contrato entre o patrocinador e o centro participante no ensaio. O relatório econômico do estudo será disponibilizado ao CEP correspondente para avaliação.

Será contratado um seguro para cobrir possíveis prejuízos aos participantes pela participação no ensaio, tendo em conta os requisitos da normativa vigente em cada um dos países onde o estudo será realizado.

16. POLÍTICA DE PUBLICAÇÕES

O patrocinador se compromete a publicar os resultados do ensaio, tanto se forem positivos como se forem negativos.

Todas as informações relacionadas aos participantes e ao estudo são consideradas confidenciais e de propriedade do patrocinador até a sua publicação. O investigador aceita manter estas informações de forma confidencial e não as utilizar para nenhum outro propósito sem a autorização escrita do patrocinador. Além disso, antes da publicação dos resultados, será exigida a autorização dos investigadores participantes no estudo.

17. BIBLIOGRAFIA

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) situation reports [Internet]. [citado 15 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

2. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. 2020;20.
3. Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Clinical presentation and virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019 in a travel-associated transmission cluster [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mar [citado 19 de março de 2020]. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.05.20030502>
4. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* [Internet]. 16 de março de 2020 [citado 19 de março de 2020]; Disponível em: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/13/science.abb3221>
5. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. *Int J Antimicrob Agents*. 16 de março de 2020;105945.
6. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. março de 2020;30(3):269–71.
7. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 11 de março de 2020;105938.
8. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 22 de agosto de 2005;2:69.
9. multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. 20 de fevereiro de 2020;43(0):E019.
10. Al-Bari MAA. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(6):1608–21.
11. Zhou D, Dai S-M, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 20 de março de 2020;
12. Kupferschmidt K, CohenMar. 22 J, 2020, Pm 3:28. WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments [Internet]. *Science | AAAS*. 2020 [citado 25 de março de 2020]. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments>
13. Chang D, Xu H, Rebaza A, Sharma L, Dela Cruz CS. Protecting health-care workers from subclinical coronavirus infection. *Lancet Respir Med*. março de 2020;8(3):e13.
14. WHO | Health worker Ebola infections in Guinea, Liberia and Sierra Leone [Internet]. WHO. World Health Organization; [citado 20 de março de 2020]. Disponível em: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/health-worker-infections/en/>

15. Hajian-Tilaki K. Sample size estimation in epidemiologic studies. *Casp J Intern Med.* 2011;2(4):289–98.

15. ANEXOS

15.1 Escore de Tisdale

Escore de risco para prolongamento de QTc induzido por droga

Fatores	Pontos
Idade maior ou igual a 68 anos	1 ponto
Sexo feminino	1 ponto
Diurético de alça (furosemida)	1 ponto
K + menor ou igual 3,5 mEq/L	2 pontos
Qtc basal > ou igual a 450 ms	2 pontos
Infarto agudo do miocárdio	2 pontos
Insuficiência cardíaca	3 pontos
Sepse	3 pontos
Uso de uma medicação* que prolonga QTc	3 pontos
Uso de duas ou mais medicações* que prolongam Qtc	6 pontos
Total	21 pontos

*Medicamentos que podem prolongar o intervalo QT (considerar uso atual e há mais de 7 dias): azitromicina , clorpromazina, cisaprida, claritromicina, domperidona, droperidol, eritromicina, halofantrina, haloperidol, lumefantrina, mefloquina, metadona, pentamidina, procainamida, quinidina, quinina, sotalol, sparfloxacina, tioridazina, amiodarona, Dapsona.

Definição do risco (Qtc + Tisdale):

Baixo risco:

Qtc <470 ms (homens > 15 anos)
 Qtc < 480 ms (mulheres > 15 anos)
 OU
 Tisdale < ou igual a 6

Risco intermediário:

Qtc 470-500 ms (homens > 15 anos)
 Qtc 480-500 ms (mulheres > 15 anos)
 OU
 Tisdale 7 a 10

Alto risco:

Qtc > ou igual a 500 ms

Protocolo: CLOVID-BH

OU
Tisdale > ou igual a 11