

Israel Silva Maia^{1,2,3}, Aline Marcadenti¹, Fernando Godinho Zampieri^{1,3}, Lucas Petri Damiani¹, Renato Hideo Nakagawa Santos¹, Karina Leal Negrelli¹, Samara Pinheiro do Carmo Gomes¹, Jaqueline Oliveira Gomes¹, Mariana Barbosa dos Santos Carollo¹, Tamiris Abait Miranda¹, Eliana Santucci¹, Nanci Valeis¹, Ligia Nasi Laranjeira¹, Glauco Adriano Westphal¹, Jacques Gabriel Alvares Horta⁵, Uri Adrian Prync Flato⁶, Camilo Fernandes⁷, Waldemar Carlos Barros⁸, Renata S Bolan⁹, Otávio Celso Eluf Gebara¹⁰, Meton Soares de Alencar Filho¹¹, Victor Augusto Hamamoto¹², Mauro Esteves Hernandez¹³, Nicole Alberti Golin¹⁴, Ronald Torres de Olinda¹⁵, Flávia Ribeiro Machado^{3,16}, Régis Goulart Rosa^{3,17}, Viviane Cordeiro Veiga^{3,18}, Luciano César Pontes de Azevedo^{3,19}, Alvaro Avezum¹², Renato Delascio Lopes^{20,21}, Tiago Moreno L Souza^{22,23}, Otávio Berwanger²⁴, Alexandre Biasi Cavalcanti^{1,2,3} for the Coalition IX Investigators and the BRICNet

1. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
2. Divisão de Anestesiologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
3. Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet) - São Paulo (SP), Brasil.
4. Centro Hospital Unimed Joinvile - Joinvile (SC), Brasil.
5. Santa Casa de Misericórdia de Ouro Preto - Ouro Preto (MG), Brasil.
6. Universidade de Marília - Marília (SP), Brasil.
7. Hospital Nereu Ramos - Florianópolis (SC), Brasil.
8. Unimed Sul Capixaba - Cachoeiro de Itapemirim (ES), Brasil.
9. Hospital Baía Sul - Florianópolis (SC), Brasil.
10. Hospital Santa Paula - São Paulo (SP), Brasil.
11. Hospital São Vicente de Paula - Barbalha (CE), Brasil.
12. Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil.
13. Santa Casa de Votuporanga - Votuporanga (SP), Brasil.
14. Hospital Tachini - Bento Gonçalves (RS), Brasil.
15. Hospital São Francisco - Brasília (DF), Brasil.
16. Departamento de Anestesiologia, Dor e Medicina Intensiva, Universidade Federal de São Paulo (SP), Brasil.
17. Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil.
18. BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
19. Instituto de Pesquisa e Educação, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil.
20. Brazilian Clinical Research Institute (BCRI) - São Paulo (SP), Brasil.
21. Duke University Medical Center, Duke Clinical Research Institute - Durham, North Carolina, United States.
22. Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Antivirais para pacientes adultos hospitalizados com infecção por SARS-CoV-2: Um estudo de Fase II/III, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, adaptativo, com múltiplos braços e estágios. COALITION COVID-19 BRAZIL IX – REVOLUTIOⁿ: protocolo e plano de análise estatística

RESUMO

Os medicamentos reaproveitados são importantes em contextos de recursos limitados porque as intervenções estão mais rapidamente disponíveis, já foram testadas com segurança em outras populações e são, em geral, mais baratas. Os medicamentos reaproveitados são uma solução eficaz, especialmente para doenças emergentes, como a COVID-19. O estudo REVOLUTIOⁿ visa avaliar três medicamentos antivirais reaproveitados: atazanavir, daclatasvir e sofosbuvir, já utilizados em pacientes infectados pelo HIV ou pelo vírus da hepatite C, em um estudo randomizado, controlado por placebo, adaptativo, multibraco e em múltiplos estágios. Os medicamentos serão testados simultaneamente em um ensaio de Fase II para primeiro identificar se algum deles, isoladamente ou em combinação, reduz a carga viral. Se reduzirem, será iniciado um estudo de Fase III para investigar se tais medicamentos são capazes de aumentar o número de dias sem suporte respiratório. Os participantes devem ser adultos

hospitalizados com idade ≥ 18 anos com início dos sintomas ≤ 9 dias e saturação de oxigênio $\leq 94\%$ em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar para manter saturação de oxigênio $> 94\%$. O tamanho total esperado da amostra varia entre 252 e 1.005 participantes, dependendo do número de estágios que serão concluídos no estudo. Assim, o protocolo é aqui descrito em detalhes, juntamente do plano de análise estatística. Em conclusão, o estudo REVOLUTIOⁿ foi concebido para fornecer evidências se o atazanavir, o daclatasvir ou o sofosbuvir reduzem a carga viral de SARS-CoV-2 em pacientes com COVID-19 e aumentam o número de dias em que os pacientes ficam sem suporte respiratório. Neste artigo de protocolo, descrevem-se a fundamentação, o desenho e a situação do ensaio.

Descritores: COVID-19; Infecções por coronavírus; Agentes antivirais; Protocolo; Insuficiência respiratória; Daclatasvir; Sofosbuvir

Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04468087

INTRODUÇÃO

Contexto e fundamentação

A doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) atingiu um estado de pandemia, tendo sido sugeridas várias abordagens para controlar a replicação do coronavírus da



23. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças de Populações Negligenciadas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
24. Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 3 de Novembro de 2021
Aceito em 31 de Dezembro de 2021

Autor correspondente:

Israel Silva Maia
HCor-Hospital do Coração
Rua Abílio Soares, 250, 12º andar
CEP: 04005-002 - São Paulo (SP), Brasil
E-mail: ismaia@ext.hcor.com.br

Editor responsável: Felipe Dal-Pizzol

DOI: 10.5935/0103-507X.20220002-pt

síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em pacientes com casos moderados a graves. Uma dessas estratégias inclui o reaproveitamento de medicamentos antivirais utilizados para tratar as infecções do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 1 (SARS-CoV-1) e do coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV), incluindo drogas antirretrovirais.⁽¹⁾ Medicamentos como remdesivir, lopinavir e ritonavir, darunavir e cobicistat, umifenovir e oseltamivir exercem efeitos potencialmente terapêuticos contra a COVID-19.⁽²⁾ No entanto, entre esses medicamentos reaproveitados, somente o remdesivir demonstrou benefícios clínicos para o tratamento da COVID-19.⁽³⁾

Foram propostos outros antivirais específicos e não específicos para tratar a doença. Alguns baseiam-se em desfechos de estudos *in vitro* e clínicos realizados com uma pequena amostra em populações específicas. O atazanavir (ATV) bloqueou a principal atividade protease do SARS-CoV-2 em um ensaio celular sem protease.⁽⁴⁾ O sofosbuvir (SOF) mostrou valores de EC50 contra a replicação do SARS-CoV-2 de 6,2 e 9,5µM em células HuH-7 (hepatoma) e Calu-3 (pneumócitos tipo II), respectivamente.⁽⁵⁾ O daclatasvir (DCV) inibiu consistentemente a produção de partículas infecciosas do SARS-CoV-2 em células Vero, a linha de células HuH-7 e as células Calu-3, impedindo a indução da produção de interleucina (IL) 6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α).⁽⁶⁾ De acordo com uma metanálise, o SOF/DCV pode reduzir a taxa de mortalidade e a necessidade de unidade de terapia intensiva (UTI)/ventilação mecânica invasiva (VMI) em pacientes com COVID-19 enquanto aumenta a possibilidade de recuperação clínica com uma qualidade de evidência baixa a moderada.⁽⁶⁾ No entanto, não foram publicados estudos investigando apenas o DCV ou o ATV.

A implementação de estudos que permitam testar mais de um novo tratamento simultaneamente pode ser vantajosa em relação aos estudos clássicos de grupos paralelos. Os principais objetivos desse tipo de ensaio clínico são rejeitar rapidamente quaisquer novas terapias que não pareçam ser melhores do que grupos controle e identificar aquelas que são significativamente melhores em termos de desfechos clínicos.⁽⁷⁾ Assim, propomos um ensaio de Fase II, randomizado, controlado por placebo (PbO), adaptável, com múltiplos braços e estágios, para avaliar simultaneamente ATV, DCV e DCV mais SOF a fim de primeiramente identificar se algum desses medicamentos, isoladamente ou em combinação, reduz a carga viral. Se reduzirem, será iniciado um ensaio de Fase III para investigar os desfechos clínicos.

Objetivos

O principal objetivo do estudo REVOLUTION é avaliar se os medicamentos antivirais reaproveitados, isoladamente ou em combinação, são eficazes para diminuir a carga viral e aumentar o número de dias sem suporte respiratório. Os objetivos primários e secundários são descritos na tabela 1.

Projeto do estudo

Será realizado um ensaio randomizado, adaptativo, controlado por PbO, com múltiplos braços, em três estágios contínuos (Identificador do ClinicalTrials.gov: NCT04468087); versão 4.0 do protocolo de 7 de outubro de 2020. Os dois primeiros estágios são estudos de Fase II e o terceiro é um estudo de Fase III, como mostra a figura 1.

MÉTODOS

Cenário do estudo

O estudo será conduzido em cerca de 60 hospitais brasileiros.

Tabela 1 - Objectives and outcomes

Objetivo principal	Desfechos/principais variáveis
Fase II primeiro estágio (II/1): comparar o efeito do tratamento com um único antiviral com o placebo na redução da carga viral do SARS-CoV-2 em amostras de esfregaço nasofaríngeo	Taxa de decaimento (declive) do logaritmo de carga viral do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas e esfregaços avaliados em D0, D3, D6 e D10, após a randomização
Fase II segundo estágio (II/2): comparar o efeito do tratamento com as combinações de antivirais em comparação com antivirais isolados na redução da carga viral do SARS-CoV-2 em amostras de esfregaço nasofaríngeo	Taxa de decaimento (declive) do logaritmo de carga viral do SARS-CoV-2 em amostras nasofaríngeas e esfregaços avaliados em D0, D3, D6 e D10, após a randomização
Fase III: comparar a eficácia dos antivirais isoladamente ou em combinação com o placebo, para aumentar o número de dias sem suporte respiratório	Dias sem suporte respiratório, definido como o número de dias sem oxigênio, ventilação não invasiva/cânula nasal de alto fluxo ou a necessidade de ventilação mecânica no prazo de 15 dias a partir da randomização Esse parâmetro é contado da seguinte forma: - D = 0, se o paciente vier a óbito no prazo de 15 dias (no hospital ou em casa, ou permanecer em suporte respiratório com oxigênio por meio de cânula nasal, ventilação não invasiva, cânula nasal de alto fluxo, ou ventilação mecânica \geq 15 dias) 3. - D = 15 - x, se o paciente tiver alta do hospital em < 15 dias, onde x representa o número de dias com suporte respiratório durante a hospitalização
Objetivos secundários	Desfechos/variáveis secundárias
Avaliar o estado usando a escala ordinal de 7 etapas para desfechos clínicos no D15	Proporção de pacientes em vários estágios: 1. Não hospitalizado, com retomada das atividades normais 2. Não hospitalizado, mas incapaz de retomar suas atividades normais 3. Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar 4. Hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar 5. Hospitalizado, com necessidade de oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva, ou ambas 6. Hospitalizado, com necessidade de oxigenação do sangue por meio de um sistema de membranas, ventilação mecânica invasiva ou ambas 7. Óbito
Avaliar o estado usando a escala ordinal de 6 etapas para desfechos clínicos no D7	Proporção de pacientes em vários estágios: 1. Não hospitalizado 2. Hospitalizado, sem necessidade de oxigênio suplementar 3. Hospitalizado, com necessidade de oxigênio suplementar 4. Hospitalizado, com necessidade de oxigenoterapia nasal de alto fluxo, ventilação mecânica não invasiva, ou ambas 5. Hospitalizado, com necessidade de oxigenação do sangue por meio de um sistema de membranas, ventilação mecânica invasiva ou ambas 6. Óbito
Avaliar a mortalidade em 28 dias	Proporção de óbitos em 28 dias
Avaliar o número de dias sem ventilação mecânica no prazo de 28 dias	D = 28 - número de dias com ventilação mecânica D = 0, se o paciente vier a óbito ou se continuar exigindo ventilação mecânica após 28 dias
Avaliar o número de dias fora do hospital no prazo de 28 dias	D = 28 - número de dias após a admissão no hospital D = 0, se o paciente vier a óbito ou se permanecer hospitalizado após 28 dias
Avaliar o prazo de alta	Número de dias desde a randomização até a alta, no prazo de 28 dias D = 28 - número de dias desde a randomização até a alta hospitalar D = 0, se o paciente vier a óbito ou se permanecer hospitalizado após 28 dias
Avaliar o número de dias sem suporte respiratório no prazo de 15 dias para as Fases II/1 e II/2	D = 15 - número de dias com suporte respiratório na hospitalização D = 0, se ocorrer o óbito ou se o paciente permanecer hospitalizado com necessidade de suporte respiratório definido como a utilização de oxigênio de baixo fluxo, oxigênio de alto fluxo, VMI ou VM em 15 dias
Objetivo de segurança	Desfechos/variáveis de segurança
Avaliar os eventos adversos de Grau 2, 3 ou 4, que não estavam presentes na entrada do paciente, definidos pela tabela <i>Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events da Division of AIDS</i> ⁽⁸⁾	Proporção de eventos adversos dos graus 2, 3, ou 4 na tabela da <i>Division of AIDS</i>
Avaliar os eventos adversos graves	Proporção de eventos adversos graves
Avaliar a descontinuação do tratamento relacionado com as drogas em estudo	Proporção de pacientes que precisaram descontinuar a intervenção (medicamento em estudo)

D - dia; VMI - ventilação mecânica invasiva; VM - ventilação mecânica.

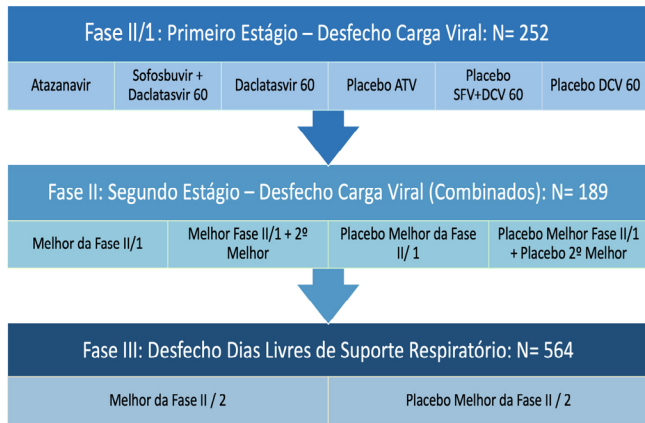


Figura 1 - Fluxograma do estudo.

ATV - atazanavir; DCV – daclatasvir; SOF - sofosbuvir.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão e exclusão são descritos na tabela 2. Os procedimentos para o diagnóstico inicial da COVID-19, coleta de material biológico, identificação viral, sequenciamento genético e isolamento viral em cultura são explicados no Material suplementar 1.

Intervenções

Medicamentos de intervenção administrados em cada estágio

Fase II, primeiro estágio - serão concebidos seis braços com seis intervenções diferentes:

1. ATV.
2. DCV.
3. SOF/DCV.
4. ATV PbO.
5. DCV PbO.
6. SOF/DCV PbO.

Fase II, segundo estágio - serão concebidos quatro braços com quatro intervenções diferentes:

1. O melhor do primeiro estágio.
2. O melhor do primeiro estágio + o segundo melhor.
3. O melhor PbO do primeiro estágio.
4. O melhor PbO do primeiro estágio + o segundo melhor PbO.

Fase III, terceiro estágio - serão concebidos dois braços com duas intervenções diferentes:

1. O melhor antiviral isolado ou em combinação (definido nos Estágios 1 ou 2).
2. O melhor PbO antiviral isolado ou em combinação.

Tabela 2 - Inclusion and exclusion criteria

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Adultos (≥ 18 anos) hospitalizados com COVID-19 com uma das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> - Teste RT-PCR positivo para o SARS-CoV-2 OU - Histórico clínico típico E TC torácica com desfechos típicos, aguardando os resultados do teste RT-PCR para o SARS-CoV-2 2. Tempo entre o aparecimento dos sintomas e a inclusão ≤ 9 dias 3. $SpO_2 \leq 94\%$ em ar ambiente ou necessidade de oxigênio suplementar para manter $SpO_2 > 94\%$ 4. O paciente consente em participar no estudo e está disposto a cumprir todos os procedimentos do estudo, incluindo a coleta de amostras virológicas 	<p>PPresença de qualquer uma das seguintes condições:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que necessitem de ventilação mecânica invasiva - Nível de ALT ou AST 5 vezes acima do limite superior do normal - Nível total de bilirrubina $> 2\text{mg/dL}$ - Contagem de plaquetas < 50.000 células/L - Contagem total de neutrófilos < 750 células/L - Falha renal (eGFR $< 30\text{mL/min/1,73m}^2$, usando o método MDRD ou CKD-EPI); e insuficiência renal predefinida Estágio 3, de acordo com a classificação AKIN,⁽⁹⁾ com um nível de creatinina sérica $> 4\text{mg/dL}$ ou paciente já em terapia de substituição renal - Histórico de doença hepática com deficiência moderada a grave (cirrose hepática com classificação de Child Pugh B e C) previamente conhecida* - Insuficiência cardíaca congestiva descompensada* - Pacientes grávidas ou lactantes - Alergia ou hipersensibilidade conhecida a qualquer medicamento em estudo - Portador de hepatite C (RNA do VHC positivo), hepatite B ativa (antígeno de superfície positivo no passado) ou HIV (ELISA e confirmação Western blot no passado) - Pacientes que estejam atualmente usando nucleosídeos ou drogas análogas a nucleotídeos para qualquer indicação - Intervalo QT corrigido > 480 no eletrocardiograma - Ritmo cardíaco < 55 bpm - Pacientes que utilizaram ou que utilizaram recentemente (< 90 dias) amiodarona - Mulheres com capacidade reprodutiva* ou homens com uma parceira com capacidade reprodutiva que NÃO concordem em utilizar dois métodos contraceptivos (incluindo o método de barreira) durante 100 dias

RT-PCR - reação em cadeia da polimerase em tempo real; TC - tomografia computadorizada; SpO_2 - saturação de oxigênio; ALT - alanina-aminotransferase; AST - aspartato aminotransferase; eGFR - taxa de filtração glomerular estimada; MDRD - *Modification of Diet in Renal Disease*; CKD-EPI - *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; AKIN - *Acute Kidney Injury Network*; VHC - vírus da hepatite C; ELISA - ensaio de imun absorção enzimática.
*Definido no Material suplementar 1.

As doses e vias de administração dos medicamentos em estudo estão descritas na tabela 3. Se a deglutição for impossível por qualquer razão, o protocolo prevê a utilização dos medicamentos em estudo por uma sonda nasogástrica ou nasoenteral. Os medicamentos em estudo serão doados por empresas farmacêuticas, sendo o ATV (e o PbO) doados pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e o DCV, SOF e respectivos PbOs doados pela Blanver Farmoquímica e Farmacêutica.

Interrupção do tratamento medicamentoso e critérios de segurança

O conjunto de análises primárias de segurança e eficácia incluirá indivíduos que receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. Os dados emergentes do tratamento serão analisados e definidos como dados obtidos desde a administração da primeira dose do medicamento em estudo até a data de administração da última dose deste medicamento mais 30 dias.

A critério médico, os medicamentos em estudo serão descontinuados se os participantes do estudo preencherem um dos seguintes critérios:

1. O investigador considera que é de interesse do participante no estudo interromper o uso do medicamento em estudo.

2. Níveis dez vezes acima do valor limite superior do normal (LSN) de alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST). As elevações nos níveis de ALT ou AST seguem frequentemente o curso clínico da COVID-19, quer sejam devidas a choque, sepse ou mesmo infecção direta do SARS-CoV-2 nas células hepáticas.⁽¹⁰⁾ Essas alterações podem ocorrer nos dois grupos do estudo: droga ativa ou PbO.

3. Níveis elevados de ALT ou AST, três vezes acima do LSN, **SEM** aumento dos níveis de fosfatase alcalina confirmados em um novo teste realizado em 48 horas **E** a presença de uma das seguintes condições:

- a. Nível total de bilirrubina duas vezes acima do LSN.
- b. Razão Normalizada Internacional (RNI) > 2.

4. Aumento dos níveis de ALT ou AST três vezes acima do LSN, acompanhada das duas seguintes condições:

- a. Início ou agravamento de fadiga, náusea, vômito, desconforto na parte superior do abdômen ou febre.
- b. Erupção e/ou eosinofilia periférica (> 5%).

5. Qualquer erupção cutânea de grau 3 ou superior acompanhada de sintomas.

6. Qualquer evento adverso (EA) de grau 4 ou alteração laboratorial considerada relacionada com o medicamento em estudo.

Interrupção de um braço do estudo por razões de segurança

Os critérios para descontinuar um braço do estudo por razões de segurança são a ocorrência de uma das três condições seguintes:

1. Presença dos componentes da lei de Hy^{(11)*}, que consiste na presença de todas as seguintes condições confirmadas por um comitê de adjudicação formado por dois avaliadores independentes.

a. O medicamento em estudo causa uma maior incidência de lesão hepatocelular confirmada por um aumento três vezes acima aos níveis LSN de ALT e AST do que o grupo PbO.

b. Aumento dos níveis de ALT ou AST três vezes acima do LSN e aumento dos níveis de bilirrubina total duas vezes acima do LSN sem sinais de colestase (níveis elevados de fosfatase alcalina).

c. Nenhuma outra explicação para a combinação das alterações descritas, como a presença de hepatite A, B, C, uso de vasopressores ou VMI, doença hepática aguda ou preexistente ou a presença de outra droga capaz de causar a lesão observada.

2. Níveis elevados de ALT e AST, cinco, dez ou 20 vezes acima do LSN, mais frequentemente no grupo tratado do que no grupo controle, após reavaliações de 48 horas.

3. Presença de EAs mais graves definidos na seção S.5 (Material suplementar 1) no braço tratamento do que no braço PbO.

Os pacientes com COVID-19 podem progredir para lesões hepáticas associadas à sepse, o que torna muito desafiante a caracterização de todos os critérios da lei de Hy nesses pacientes. Para este estudo, iremos considerar uma definição modificada da lei de Hy, que estará presente quando os três critérios descritos forem cumpridos na ausência de choque ou insuficiência respiratória aguda grave com a necessidade de ventilação mecânica.

Tabela 3 - Dosagem dos medicamentos em estudo

Medicamento	Forma farmacêutica	Via de administração/ instruções de uso	Posologia	Conservação
DCV/ placebo de DCV	Comprimidos revestidos/frasco com 28 comprimidos*	Oralmente com ou sem alimento	2 comprimidos uma vez ao dia no D1, 1 comprimido uma vez ao dia do D2 ao D10	Temperatura ambiente 15 a 30°C
SOF/placebo de SOF	Comprimidos revestidos/frasco com 28 comprimidos*	Oralmente com ou sem alimento	1 comprimido duas vezes ao dia no D1, 1 comprimido uma vez ao dia do D2 ao D10	Temperatura ambiente 15 a 30°C
ATV/placebo de ATV	Cápsulas em embalagens de 30 cápsulas*	Oralmente com alimento	2 cápsulas 2 vezes ao dia no D1, 1 cápsula 2 vezes ao dia do D2 ao d10	Temperatura ambiente 15 a 30°C

DCV - daclatasvir; SOF - sofosbuvir; ATV - atazanavir; D - dia. *Os comprimidos revestidos para o tratamento com daclatasvir e sofosbuvir e os placebos e as cápsulas para o tratamento com atazanavir e o placebo são idênticos na aparência física.

Regras para a mudança de estágio do estudo (Figura 2)

1. Se o ATV e uma apresentação apenas do DCV forem eficazes e seguras no primeiro estágio, um segundo estágio será realizado com os primeiros e segundos melhores medicamentos do estágio anterior combinados de acordo com a taxa de decaimento do logaritmo da carga viral (declive). A droga com a maior taxa de decaimento será administrada em primeiro lugar, seguida da droga com a segunda maior taxa de decaimento. A terceira fase investigará o medicamento com a maior taxa de decaimento na Fase II/1 ou Fase II/2.

2. Se apenas as apresentações de DCV forem eficazes e seguras, não será realizado um ensaio da Fase II/2, e a Fase III começará com a formulação do DCV isolado ou combinado com SOF, que produz a maior taxa de decaimento e é seguro, de acordo com a interpretação do DSMB.

3. Se apenas o ATV for eficaz e seguro, não será conduzida uma Fase II/2, e a Fase III começará apenas com o ATV.

4. Se nenhum dos medicamentos em estudo for eficaz e seguro na Fase II/1, o estudo termina sem a realização da Fase II/2 e/ou da Fase III.

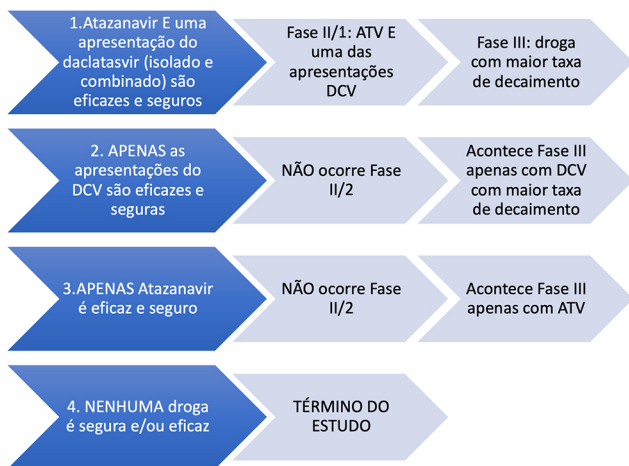


Figura 2 - Regras para mudança de fase.

ATV - atazanavir; DCV - daclatasvir; SOF - sofosbuvir.

As rotinas diárias de todos os participantes incluirão

1. Uma avaliação clínica pelo médico responsável.
2. Testes laboratoriais de rotina, a critério do médico responsável.
3. Fisioterapia respiratória e motora.
4. Monitoramento dos sinais vitais.
5. Inclusão de medidas de apoio ventilatório, como aumento do fluxo de oxigênio, uso de ventilação não invasiva ou cânula nasal de alto fluxo, conforme recomendado pelos médicos responsáveis.
6. Profilaxia de úlceras por estresse e tromboembolismo venoso, de acordo com o protocolo de cada instituição.

7. Transferência para unidades avançadas (enfermaria e UTI), de acordo com a avaliação clínica e a necessidade do paciente.

8. A adição de outras terapias, como antibióticos, corticosteroides, inibidores dos receptores de IL-6 e outros antivirais, conforme indicação do médico responsável.

Conformidade da intervenção do estudo

- **Pacientes hospitalizados:** cada dose do medicamento estudado será administrada e supervisionada por um membro da equipe de investigação clínica que tenha recebido formação adequada. A data e a hora da administração serão registradas na ficha clínica (CRF - *case report form*).

- **Pacientes extra-hospitalares:** os pacientes que tiverem alta antes do fim do tratamento terão seu medicamento dispensado para uso doméstico e serão acompanhados por entrevistas por telefone, diário de medicação e reavaliação física nas consultas de retorno no dia em falta a partir dos quatro horários preestabelecidos (início e Dias - D3, 6 e 10). Em cada visita de estudo, serão realizadas avaliações sobre o uso do medicamento em estudo. O sujeito deve ser instruído a trazer todos os medicamentos não utilizados a cada visita e quaisquer frascos vazios. As datas e o número de comprimidos dispensados e devolvidos devem ser registrados no formulário de prestação de contas dos medicamentos.

Responsabilidade pelos medicamentos

O investigador principal em cada local pode delegar a responsabilidade pela prestação de contas dos medicamentos em estudo ao farmacêutico da investigação no local participante. O farmacêutico será responsável por manter os registros e a documentação completa da recepção, prestação de contas, dispensa, condições de armazenamento e disposição final dos medicamentos em estudo. O tempo de administração do medicamento em estudo ao sujeito será registrado no CRF. Todos os medicamentos em estudo, administrados ou não, devem ser documentados no registro apropriado de prestação de contas do medicamento em estudo ou no registro de dispensa disponível na farmácia de cada centro. A equipe do centro coordenador verificará os registros de prestação de contas do medicamento em estudo e os registros de dispensação de cada centro participante.

Terapia concomitante e interação medicamentosa

A terapia administrada antes da inclusão do paciente no estudo com quaisquer outros tratamentos experimentais ou uso fora da indicação da bula deve ser descontinuada. A terapia concomitante será registrada diariamente até D10. O sujeito não pode participar de outro ensaio clínico ou receber qualquer outro tratamento experimental além dos medicamentos em estudo para o tratamento da COVID-19. Alguns medicamentos concomitantes devem ser interrompidos ou ajustados de acordo com a tabela 4, devido a interações medicamentosas.

Tabela 4 - Interações medicamentosas

Medicamento	SOF	DCV	ATV	Efeitos	Ação
Amiodarona	X	X	X	Bradicardia quando administrada com outro antiviral	Não administrar. Substituir por propafenona
Digoxina		X		↑Digoxina	Evitar a administração. Se necessário, diminuir a dose em 30%
Quinidina		X	X	↑Quinidina	Não é necessário um ajuste da dose (quando não se usa ritonavir). Evitar o uso com DCV
Lidocaína			X		Não é necessário um ajuste da dose (quando não se usa ritonavir)
Carbamazepina	X	X	X	↓Eficácia do SOF ↑Carbamazepina	Substituir por 500mg de levetiracetam 2 vezes ao dia IV ou VO
Fenitoína				↓Eficácia do ATV	
Fenobarbital				↓Fenitoína ↓Fenobarbital	
Lamotrigina			X	↓Lamotrigine se administrado com ritonavir	Não é necessário um ajuste da dose (quando não se usa ritonavir)
Rifampicina	X	X	X	↓Eficácia do SOF e DCV	Não administrar ou suspender a RMP durante 10 dias
Itraconazol		X	X	↑DCV	Substituir por anfotericina B
Cetoconazol		X	X	↑ATV	
Voriconazol		X	X	↑Itraconazol ↑Cetoconazol	
Dexametasona		X		↓Eficácia do DCV	Não ajustar a dose. Todos os pacientes utilizarão esse medicamento
Bosentana		X	X	↓Eficácia do DCV	Substituir por sildenafil na dose de 25mg a cada 2 dias
Dabigatran		X	X	↑Dabigatran	Substituir por enoxaparina
Rivaroxabana				↑Rivaroxaban	
Apixabana				↑Apixaban	
Varfarina	X	X	X	↑Varfarina	Monitorar a RNI para ajustar a dose da varfarina ou substituir a enoxaparina/heparina
Atorvastatina		X	X	↑Atorvastatina	Suspensão temporária: risco de miopatia ou redução da dose de estatina em 50%
Pravastatina				↑Pravastatina	
Sinvastatina				↑Sinvastatina	
Quetiapina			X	↑Quetiapina	Diminuir a dose de quetiapina em 50%.
Midazolam			X	↑Midazolam	Diminuir a dose de midazolam em 50%.
Derivados de ergotamina			X	↑Derivados de ergotamina	Interromper por 10 dias
Omeprazol			X	↓Eficácia do ATV	Substituir por antagonistas do receptor H2. No caso de ADH, manter com administração de omeprazol com uma diferença de 12 horas em relação à dose de ATV
Salmeterol			X	↑Salmeterol	Substituir por formoterol ou salbutamol
Sildenafil			X	↑Sildenafil	Reduzir a dose da sildenafil a 25mg a cada 2 dias
Tadalafila			X	↑Tadalafila	Reduzir a tadalafila a 10mg a cada 72 horas
Antiácidos			X	↓Eficácia do ATV	Administrar 2 horas antes ou 1 hora após o ATV
Antidepressivos tricíclicos			X	↑Antidepressivos	Diminuir as doses de antidepressivos em 50%
Trazodona				↑Trazodona	Diminuir a dose de trazodona em 50%
Colchicina		X	X	↑Colchicina	Utilizar uma dose de 0,6mg (1 cápsula) seguida de 0,3mg (meio comprimido) 1 hora mais tarde. Não voltar a administrar em menos de 3 dias
Diltiazem		X	X	↑Diltiazem e DCV	Reduzir a dose de diltiazem em 50%
Nifedipina				↑Nifedipine e DCV	Reduzir a dose de nifedipina em 50%
Verapamil				↑Verapamil e DCV	Reduzir a dose de verapamil em 50%
Famotidina			X	↓Eficácia do ATV	Administrar o ATV 10 horas mais tarde e pelo menos 2 horas antes da dose de famotidina
Ranitidina					Administrar o ATV 10 horas mais tarde e pelo menos 2 horas antes da ranitidina
Cimetidina					Administrar o ATV 10 horas mais tarde e pelo menos 2 horas antes de uma dose de cimetidina
Ciclosporina			X	↑Ciclosporina	Monitorar o nível sérico
Tacrolimus				↑Tacrolimus	
Sirolimus				↑Sirolimus	
Claritromicina		X	X	↑DCV ↑ATV ↑Claritromicina	Reduzir a dose de claritromicina em 50% (prolongamento do QTc) ou usar azitromicina
Contraceptivos orais* contendo etinilestradiol, norgestimato ou noretindrona			X	↑Etinilestradiol ↑Norgestimato ↑Noretindrona	Substituir por desogestrel
Atazanavir		X		↑DCV apenas se utilizar ritonavir	Não alterar a dose Ritonavir não será utilizado
Fluticasona			X	↑Fluticasona	Substituir por budesonide

DCV - daclatasvir; SOF - sofosbuvir; IV - via intravenosa; VO - via oral; ATV - atazanavir; RMP - rifampicina; RNI - Razão Normalizada Internacional; ADH - hormônio anti-diurético. *Contraceptivos: Aos pacientes dos grupos sofosbuvir e daclatasvir, serão fornecidos contraceptivos com etinil estradiol. Aos pacientes do grupo atazanavir serão fornecidos contraceptivos com desogestrel ou gestodeno.

Desfechos

Os desfechos primários, secundários e de segurança são descritos e definidos na tabela 1.

Tamanho da amostra

Pretendemos incluir 252 pacientes na Fase II/estágio 1 (189 nos grupos ativos e 63 no grupo PbO) e 189 pacientes na Fase II/estágio 2 (126 nos grupos ativos e 63 no grupo PbO). Para a Fase III, serão randomizados outros 564 participantes (376 no grupo ativo e 188 no grupo PbO). Assim, no final da Fase III, 314 pacientes terão sido avaliados no grupo PbO e entre 439 e 502 pacientes terão sido avaliados no grupo tratamento se o estudo durar as três fases. Mais detalhes sobre o cálculo do tamanho da amostra são descritos no Material suplementar 2 (Plano de Análise Estatística).

Recrutamento e retenção de pacientes

O recrutamento ocorrerá em todos os pacientes hospitalizados com COVID-19 triados para critérios de elegibilidade e com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) assinado. Aqueles recrutados serão seguidos por uma equipe de estudo local que tenha sido devidamente treinada até a alta. A perda de seguimento não é esperada nesse período. Se a alta hospitalar ocorrer antes de 15 dias após a data da randomização, esses pacientes serão avaliados por chamada telefônica, que será realizada pelo centro 15 dias após a randomização e 28 dias depois. Aqueles que voltam para casa antes do D10 serão avaliados diariamente até a conclusão do período de tratamento com os medicamentos em estudo (10 dias), por telefone ou pessoalmente, em D3, 6 ou 10, para coletar esfregaços nasais e avaliar a conformidade do tratamento.

Alocação sequencial

A lista de randomização será gerada eletronicamente, utilizando programas apropriados. A randomização será realizada em blocos e estratificada por centro. Na Fase II, estágio 1, os blocos terão 12 códigos (posições), com cada grupo tratamento representado por três códigos diferentes e cada PbO por um único código. Na Fase II, estágio 2, os blocos terão seis códigos; os grupos tratamento serão representados por dois códigos diferentes, e cada PbO será representado por um único código. Os tamanhos dos blocos serão adaptados se algum braço for descontinuado. Na terceira fase do estudo, os blocos terão seis códigos, quatro códigos representando o grupo tratamento e dois códigos representando o grupo PbO.

Sigilo de alocação

O sigilo da lista de randomização será mantido por meio de um sistema *on-line* de randomização centralizado, automatizado, disponível 24 horas por dia, desenvolvido por

uma equipe de programadores e investigadores do Instituto de Pesquisa do HCor-Hospital do Coração (HCor).

Cegamento

Este não é um estudo global duplo-cego nas Fases 1 e 2, pois temos três medicamentos com características físicas diferentes, tornando impossível o cegamento global. Tanto o participante como o investigador podem saber, após a randomização, a que grupo de medicamentos foi alocado o paciente. Contudo, ninguém saberá se a cápsula ou comprimido revestido a ser administrado contém o princípio ativo ou PbO, assegurando que foram cegados tanto os participantes e investigadores dentro desse grupo específico quanto aos avaliadores dos desfechos.

Na Fase III, o cegamento global do estágio é possível, uma vez que teremos apenas um grupo ativo e um PbO.

Será estabelecida uma parceria com uma farmácia de manipulação devidamente licenciada para realizar o processo de fracionamento, reembalagem, rotulagem e cegamento dos medicamentos. A farmácia entregará todos os medicamentos a um responsável pela logística, que os entregará aos centros.

Coleta, tratamento e análise dos dados

Métodos de coleta e tratamento

O sistema de coleta de dados a ser adotado no desenvolvimento deste estudo é amplamente utilizado em projetos de investigação e facilmente acessível por meio da internet com o programa REDCap[®]. Apenas os usuários qualificados pelo administrador do sistema têm acesso, cada usuário registrado tem acesso ao sistema apenas com o seu *login* e senha, sendo proibido entre os colaboradores do projeto o compartilhamento dessas informações.

Os dados coletados e a linha temporal dos participantes estão descritos na tabela 5.

Retenção

Os dados serão coletados de pacientes internados na UTI ou no hospital, o que reduz o risco de perda dos dados devido à perda de seguimento. O contato telefônico será feito de forma centralizada por profissionais que não tenham participado em outros estágios do estudo.

- **Seguimento após a alta:** os pacientes com alta menos de 15 dias após a randomização serão contatados por telefone diariamente até D10 e em D15 e D28 e entrevistados por meio de um formulário estruturado por um entrevistador que está cego para o grupo de alocação do participante da pesquisa. Neste contato, o participante ou seu familiar será questionado sobre a observação de EAs, e serão aplicadas escalas ordinais de seis e sete pontos para os desfechos secundários.

Tabela 5 - Linha temporal dos participantes e coleta de dados

		Início: abril 2021							Término: março de 2022						
Triagem	-t ₁	T ₁	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	D ₁₄	D ₁₅	D ₂₈
Seleção	x														
Histórico clínico	x														
Elegibilidade	x														
TCLE	x														
Análises de diagnóstico	x														
ECG	x				x										
Alocação		x													
Intervenções	-t ₁	T ₁	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	D ₁₄	D ₁₅	D ₂₈
Droga(s) da intervenção			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Placebo			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Coleta de dados e testes	-t ₁	T ₁	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	D ₁₄	D ₁₅	D ₂₈
Dados demográficos	x														
RT-PCR	x														
Verificações de segurança	x				x			x				x			
Dados basais			x												
Tratamentos concomitantes			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x			
Dados diários			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Desfecho primário		x			x			x				x		x	
Desfechos secundários			x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

D - dia; TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; ECG - eletrocardiograma; RT-PCR - reação em cadeia da polimerase em tempo real.

Métodos estatísticos

A principal análise dos dados deste estudo será realizada sobre os pacientes da população com intenção de tratar (ITT). A definição das populações de análise e mais detalhes sobre os métodos estatísticos estão disponíveis no Plano de Análise Estatística. As análises serão realizadas com o programa R (R Core Team, 2020).

Todos os diferentes PbO de ATV, DCV e SOF serão sempre analisados em conjunto como um único grupo PbO.

Análise dos desfechos primários

Fase II/1

Na Fase II/1, os pacientes serão distribuídos na proporção de 3:3:3:1:1:1 (três para cada grupo tratamento e um para PbO). Na Fase II/1, o parâmetro de interesse da decisão será a comparação das taxas de decaimento do logaritmo de carga viral com base na reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR) para COVID-19 aos 9 dias entre os grupos tratamento, em comparação com o controle, utilizando um modelo linear misto.

A análise interina, que está programada para começar quando os 126 pacientes forem randomizados e seguidos durante pelo menos 10 dias, será realizada exclusivamente para uma avaliação da segurança do paciente (com base nos desfechos de segurança e EAs).

No final da Fase II/1, cada grupo será comparado com o grupo PbO, considerando um nível de significância para cada comparação de 0,067 (correção de Bonferroni para comparações múltiplas), de modo que o erro global de tipo I da Fase II/1 será de 0,20. Se nenhum tratamento for significativamente diferente do grupo PbO ao nível de significância estipulado, o estudo será encerrado nessa fase.

Entre os tratamentos significativamente diferentes do grupo PbO em relação à taxa linear de decaimento da carga viral, aquele com a maior taxa de decaimento e considerado seguro pelo comitê independente de segurança do estudo será um tratamento candidato para inclusão na Fase II/2 do estudo. Será combinado com o medicamento responsável pela segunda maior taxa de decaimento linear a fim de englobar o segundo grupo de tratamento da Fase II/2.

Fase II/2

Na segunda fase, os pacientes serão distribuídos na proporção de 2:2:1:1, dois para cada braço ativo e um para cada PbO, e será utilizada a mesma estatística da Fase II/1. Os detalhes são descritos no Plano de Análise Estatística - SAP (Material suplementar 2).

Como na Fase II/1, a análise interina prevista após a inclusão e a coleta de dados de metade dos pacientes previstos apenas avaliará os dados de segurança.

Fase III

O terceiro estágio do estudo prosseguirá em uma alocação 2:1 (dois tratamentos ativos para cada PbO), com uma inclusão mínima de 189 pacientes e uma máxima de 564. O estudo realizará análises interinas que podem interromper o estudo devido à segurança, futilidade ou eficácia, utilizando todos os participantes já randomizados nas Fases II/1 e II/2, uma vez que o desfecho da eficácia primária da Fase III (tempo de uso do suporte ventilatório no prazo de 15 dias) será analisado também para todos os pacientes dessas fases anteriores.

O teste de hipóteses para o efeito do tratamento será realizado utilizando um modelo aditivo generalizado de localização e escala, considerando a distribuição de uma mistura betabinomial com zeros inflados para os dados ajustados por idade e considerando o efeito aleatório do centro para cada intercepção (modelo para a parte betabinomial e para a probabilidade de zeros).

A Fase III tem três análises interinas previstas, $m = 3$ para cada terço da amostra coletada. As análises interinas consideram os limites de parada de acordo com o critério O'Brien-Fleming, com níveis de significância de 0,06%, 1,51% e 4,71%, respectivamente, para manter o nível de significância global em 5%. Na Fase III, as interrupções devidas à futilidade serão permitidas e utilizarão os mesmos critérios de parada definidos para a eficácia.

Embora o grupo PbO seja composto por indivíduos que recebem PbO de três medicamentos diferentes (por vezes em combinação), será sempre avaliado como um único grupo após a coleta de informações de todas os "braços PbO".

Os desfechos secundários/explicativos e as análises adicionais são descritas no Material suplementar 1 (Seção S4.1).

Análises interinas

Está prevista uma análise interina na Fase II (primeiro estágio), uma na Fase II (segundo estágio) e três na Fase III, e serão realizadas três análises interinas, conforme descrito em detalhes na seção de métodos estatísticos.

A base de dados será bloqueada após a obtenção de um seguimento de 15 dias para todos os pacientes, e serão realizadas todas as medidas necessárias para obter dados de seguimento. Todas as análises interinas serão postas à disposição da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

Aspectos éticos e boas práticas clínicas

Considerações éticas e divulgação

O ensaio foi concebido de acordo com as orientações de boas práticas clínicas, segue os princípios da Declaração de Helsinque, foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep; nº 4.799.171, 23 de junho de 2021), pela Anvisa (nº 107/2020) e pelas orientações do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de cada centro.

Os pacientes são incluídos após a entrega do TCLE assinado aos investigadores que participam no estudo. Além disso, todas as eventuais alterações ao protocolo devem ser aprovadas pelo sistema CEP/Conep antes da implementação pelos centros participantes.

Resumo das versões

Versão	Data
v4.0	26 de fevereiro de 2021
v3.0	28 de dezembro de 2020
v2.0	30 de outubro de 2020
v2.0	15 de outubro de 2020
v1.0	09 de setembro de 2020
v1.0, agosto de 2020	07 de agosto de 2020
Projeto original, v1.0, julho 2020	27 de julho de 2020

O estudo será submetido para publicação após concluído, independentemente de suas conclusões. A preparação do manuscrito será de responsabilidade inalienável do Comitê Diretivo. O artigo principal será redigido pelos membros do Comitê Diretivo e pelos principais investigadores dos dez principais locais de recrutamento, que contribuirão intelectualmente para o manuscrito.

Eventos adversos

Todos os EAs serão registrados pelos investigadores nas CRFs, independentemente da gravidade, e classificados de acordo com a tabela de gravidade da *Division of AIDS* (DAIDS). A tabela 1S (Material suplementar 1) mostra os EAs conhecidos resultantes da utilização dos medicamentos em estudo e explica as principais medidas a ser implementadas no caso de EAs.

O investigador principal do centro de investigação é responsável por informar aos CEPs sobre quaisquer EAs no prazo de 24 horas, conforme exigido pelos regulamentos locais, exceto aqueles que são classificados como desfechos do estudo.

O Instituto de Pesquisa do HCor é responsável pela recepção e pelo monitoramento de todos os EAs que ocorram durante o estudo clínico. Todos os EAs classificados como graves conforme definição dada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 9, de 20 de fevereiro de 2015, da Anvisa, devem ser informados aos patrocinadores em um período máximo de 24 horas do conhecimento, através de e-mail específico. Após avaliação, a Fiocruz e a Blanver Farmoquímica e Farmacêutica devem notificar a Anvisa, dentro dos prazos previstos, de EAs graves e inesperados cuja causalidade seja possível, provável ou definida em relação ao medicamento em estudo.

Organização do estudo

Violações e desvios do protocolo

Os principais desvios relacionados com os critérios de inclusão ou exclusão, condução do estudo e manejo do paciente devem ser comunicados ao centro coordenador.

Organização e supervisão do estudo

O Comitê Diretivo compreende os investigadores do estudo e é responsável pelo desenvolvimento do protocolo do estudo, rascunhos de manuscritos e apresentação do estudo para publicação. Uma equipe do Instituto de Pesquisa do HCor coordena o estudo em associação com a Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva (BRICNet) e a Coalizão Brasil. O Instituto de Pesquisa HCor é responsável pela realização do estudo desde seu início e pelo tratamento e controle da qualidade dos dados. O Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança (DSMB - *Data Safety and Monitoring Board*) é composto de um estatístico externo e dois outros pesquisadores especialistas em medicina de cuidados críticos. O DSMB é responsável pela análise interina e pelo fornecimento de orientações ao Comitê Diretivo sobre a continuação e a segurança do ensaio após as análises interinas.

Situação atual

Randomizamos 256 pacientes entre abril e julho de 2021. A primeira reunião do DSMB ocorreu em maio e junho de 2021. Após a análise de dados de acordo com a Cartilha do DSMB, o DSMB recomendou a continuação do ensaio como programado.

Política de divulgação

Os desfechos do estudo serão divulgados em apresentações em congressos e submetidos para publicação em revistas científicas de grande importância.

DISCUSSÃO

Este artigo descreve o protocolo do ensaio REVOLUTION, que é randomizado, controlado por PbO, adaptativo, com múltiplos braços e estágios, para avaliar a eficácia do ATV, DCV e SOF simultaneamente, em comparação com os seus PbOs. Pretende-se principalmente identificar se algum desses medicamentos, isoladamente ou em combinação, é capaz de reduzir a carga viral e, em caso afirmativo, investigar o desfecho clínico do aumento do número de dias livres de suporte respiratório numa população maior.

Ensaio clínico rápido e metodologicamente rígidos são necessários para identificar tratamentos seguros e eficazes. No entanto, a rápida identificação e o abandono de abordagens nocivas ou ineficazes são igualmente importantes, especialmente durante uma pandemia. O principal objetivo do ensaio REVOLUTION é ajudar no reconhecimento de qualquer um desses três antivirais reaproveitados como tratamentos para a COVID-19. O desenho em múltiplos braços e estágios ajuda a identificar rapidamente a eficácia desses medicamentos de maneira contínua e ao mesmo tempo começar com um ensaio clínico de Fase II centrado na segurança e concluir com um ensaio de Fase III capaz de responder a questões clinicamente importantes. Os medicamentos

reaproveitados são importantes em contextos de recursos limitados porque as intervenções estão mais rapidamente disponíveis, já foram testadas com segurança em outras populações e são acessíveis.

As limitações do protocolo são descritas a seguir. Em primeiro lugar, as decisões relacionadas com a mudança de estágios dependem de uma carga viral decrescente nas fases iniciais, apesar do extenso debate sobre a associação da carga viral com desfechos clínicos piores.⁽¹²⁾ Em segundo lugar, o início tardio do recrutamento de participantes na linha temporal da pandemia diminuiu a nossa taxa de recrutamento, uma vez que os casos de pandemia foram diminuindo paulatinamente após o início da vacinação e, em terceiro lugar, a publicação tardia do protocolo, embora o conteúdo deste artigo de protocolo seja absolutamente consistente com o protocolo submetido e aprovado pelo CEP nacional/local, a nossa agência reguladora nacional (Anvisa) e a ClinicalTrials.gov.

CONCLUSÃO

O protocolo do estudo REVOLUTION explica o desenho e a finalidade do estudo, que visa responder se os medicamentos antivirais reaproveitados são tratamentos eficazes e seguros para a COVID-19 em um desenho adaptativo, de múltiplos braços e estágios, iniciando com um ensaio clínico de Fase II e terminando com um ensaio de Fase III.

Financiamento

O REVOLUTION foi financiado por:

Iniciativa Privada: Clamed Farmácias Cia Latino-Americana de Medicamentos, Ciser Fixadores e GP2U TeleHealth Australia, HCor São Paulo, Blanver Farmoquímica, Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da FioCruz.

Poder Público: Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação (MCTI) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ).

Funções dos colaboradores do protocolo:

I.S. Maia é o investigador principal; T. M. L. Souza e A. B. Cavalcanti conceberam o estudo, lideraram a proposta e o desenvolvimento de protocolo. A. Marcadenti, F. G. Zampieri, L. P. Damiani e A. B. Cavalcanti contribuíram para o desenho do estudo e para o desenvolvimento da proposta. I. S. Maia e A. B. Cavalcanti foram os metodologistas do ensaio. Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

Comissões, Liderança e Coligação de Pesquisadores COVID-19 Brasil:

A Coligação COVID-19 Brasil é uma aliança de pesquisa coordenada pelas seguintes instituições: Hospital Israelita Albert Einstein, HCor-Hospital do Coração, Hospital Sírio-Libanês, Hospital Moinhos de Vento, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, BP - A Beneficência

Portuguesa de São Paulo, Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica e *Brazilian Research in Intensive Care Network* (BRICNet).

Comitê Executivo: Alexandre Biasi Cavalcanti^{1,2}, Regis Goulart Rosa^{2,3}, Luciano César Pontes de Azevedo^{2,4}, Alvaro Avezum⁵, Viviane Cordeiro Veiga^{2,6}, Renato Delascio Lopes^{7,9}, Flávia Ribeiro Machado², Otavio Berwanger⁸

Comitê Diretivo: Alexandre Biasi Cavalcanti^{1,2}, Fernando Godinho Zampieri, Thiago Lisboa^{1,2}, Israel Silva Maia, Aline Marcadenti, Thiago Moreno L. Souza

SPIRIT - Este protocolo foi redigido de acordo com as normas SPIRIT (Apêndice 1 - Material suplementar)

Afiliações

1. Instituto de Pesquisa HCor, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil
2. Rede Brasileira de Pesquisa em Terapia Intensiva - São Paulo (SP), Brasil
3. Hospital Moinhos de Vento - Porto Alegre (RS), Brasil
4. Instituto de Pesquisa e Educação, Hospital Sírio-Libanês - São Paulo (SP), Brasil
5. Centro Internacional de Pesquisa, Hospital Alemão Oswaldo Cruz - São Paulo (SP), Brasil
6. BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil
7. Instituto Brasileiro de Pesquisa Clínica - São Paulo (SP), Brasil
8. *Organização Acadêmica de Pesquisa*, Hospital Israelita Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil
9. Centro Médico da Universidade de Duke, Duke Clinical Research Institute - Durham, Carolina do Norte, Estados Unidos
10. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Inovação em Doenças de Populações Negligenciadas, Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz - Rio de Janeiro (RJ), Brasil

Centro de Coordenação do Estudo: Instituto de Pesquisa HCor - Alexandre Biasi Cavalcanti, Fernando Godinho Zampieri, Aline Marcadenti, Israel Silva Maia, Ligia Nasi Laranjeira, Lucas Petri Damiani, Nanci Valeis, Tamiris Abait, Karina L. Negrelli, Eliana V. Santucci, Samara Pinheiro do Carmo Gomes, Jackeline Oliveira Gomes, Mariana Barbosa dos Santos Carollo. Todos do Instituto de Pesquisa HCor.

Seguimento após a alta: Hospital Moinhos de Vento - Denise de Souza, Régis Goulart Rosa.

Comitê de monitoramento dos dados: Otavio Ranzani PhD, ISGlobal, Barcelona; Morten Hylander Moller, Professor Associado, MD, PhD, EDIC, Rigshospitalet Hospital Universitário de Copenhagen; Zheng, H Pesquisador Bolsista

Associado Sênior na Unidade de Bioestatística do MRC, Universidade de Cambridge.

REFERÊNCIAS

1. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, Al-Dawood A, AlJohani S, Al Harbi S, Kojan S, Al Jeraisy M, Deeb AM, Assiri AM, Al-Hameedi F, AlSaedi A, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sherbeen NM, Elzein FE, Memon J, Taha Y, Almotairi A, Maghrabi KA, Qushmaq I, Al Bshabshe A, Kharaba A, Shalhoub S, Jose J, Fowler RA, Hayden FG, Hussein MA; And the MIRACLE trial group. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2018;19(1):81.
2. Saber-Ayad M, Saleh MA, Abu-Gharbieh E. The rationale for potential pharmacotherapy of COVID-19. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(5):96.
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
4. Fintelman-Rodrigues N, Sacramento CQ, Ribeiro Lima C, Souza da Silva F, Ferreira AC, Mattos M, et al. Atazanavir, alone or in combination with ritonavir, inhibits SARS-CoV-2 replication and proinflammatory cytokine production. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(10):e00825-20.
5. Sacramento CQ, Fintelman-Rodrigues N, Temerozo JR, Da Silva AP, Dias SD, da Silva CD, et al. In vitro antiviral activity of the anti-HCV drugs daclatasvir and sofosbuvir against SARS-CoV-2, the aetiological agent of COVID-19. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(7):1874-85.
6. Zein AF, Sulistiyana CS, Raffaello WM, Wibowo A, Pranata R. Sofosbuvir with daclatasvir and the outcomes of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis with GRADE assessment. *Postgrad Med J*. 2021 Jun 8;postgradmedj-2021-140287.
7. Royston P, Parmar MK, Qian W. Novel designs for multi-arm clinical trials with survival outcomes with an application in ovarian cancer. *Stat Med*. 2003;22(14):2239-56.
8. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH). Division of AIDS (DAIDS). Regulatory Support Center (RSC). DAIDS Adverse Event Grading Tables. DAIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Corrected Version 2.1 - July 2017 [cited 2022 Feb 2]. Available from: <https://rsc.niaid.nih.gov/clinical-research-sites/daids-adverse-event-grading-tables>
9. Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: a report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31.
10. Wang Y, Liu S, Liu H, Li W, Lin F, Jiang L, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807-16.
11. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009 [cited 2022 Feb 2] Available from: <https://www.fda.gov/media/116737/download>
12. Shenoy S. SARS-CoV-2 (COVID-19), viral load and clinical outcomes; lessons learned one year into the pandemic: a systematic review. *World J Crit Care Med*. 2021;10(4):132-50.