



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DR. HEITOR VIEIRA DOURADO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL  
MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS E INFECCIOSAS**

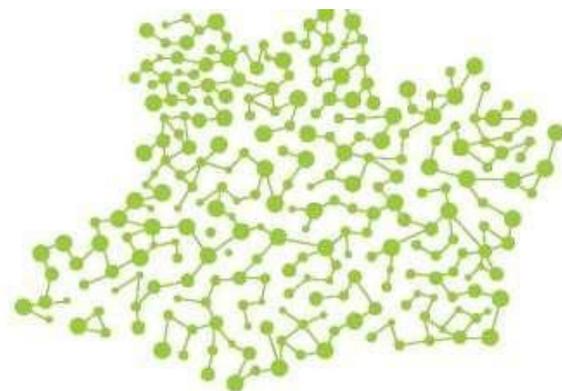


**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE G6PD NA  
GRAVIDADE E PROGRESSÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM  
COVID-19**

**MARIA GABRIELA DE ALMEIDA RODRIGUES**

**MANAUS**

**2020**



**MARIA GABRIELA DE ALMEIDA RODRIGUES**

**AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE G6PD  
NA GRAVIDADE E PROGRESSÃO CLÍNICA DE  
PACIENTES COM COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado, para obtenção do grau de *Mestre em Doenças Tropicais e Infeciosas*.

Orientador: **Prof. Dr. Vanderson de Souza Sampaio**

Co-orientador: **Prof. Dr. Wuelton Marcelo Monteiro**

**MANAUS**

**2020**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

Rodrigues, Maria Gabriela de Almeida

Avaliação da influência da deficiência de G6PD na gravidade e progressão clínica de pacientes com COVID-19. Maria Gabriela de Almeida Rodrigues. - Manaus, 2020.  
xviii. 119f.

Dissertação (Mestrado) - Pós Graduação em Medicina Tropical – Mestrado em Doenças Tropicais e Infeciosas  
Universidade do Estado do Amazonas, Manaus, 2020.  
Orientador: Sampaio, Vanderson de Souza  
Coorientador: Monteiro, Wuelton Marcelo

1. COVID-19. 2. SARS-CoV-2. 3. Deficiência de G6PD. 4. Saúde Pública.  
I. Sampaio, Vanderson de Souza (Orient.). II. Monteiro, Wuelton Marcelo (Coorient.).  
III. Universidade do Estado do Amazonas.  
IV. Avaliação da influência da deficiência de G6PD na gravidade e progressão clínica de pacientes com COVID-19.

**FOLHA DE JULGAMENTO****AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE G6PD NA GRAVIDADE E PROGRESSÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM COVID-19****MARIA GABRIELA DE ALMEIDA RODRIGUES**

**“Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre em Doenças Tropicais e Infecciosas, aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade do Estado do Amazonas em convênio com a Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado”.**

**Banca Julgadora:**

---

**Prof. Dr. Vanderson de Souza Sampaio**

---

**Prof. Dr. Marcelo Cordeiro dos Santos**

---

**Prof<sup>a</sup>. Dra. Djane Clarys Baia da Silva**

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Marta e Damasio, que nunca mediram esforços para fornecer o melhor para suas filhas, sempre mostrando que a vida poderia ser difícil, mas que com garra, determinação, humildade e respeito ao próximo, conseguiríamos alcançar nossos objetivos. A vocês, minha eterna gratidão e admiração.

## AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida e por toda a força a mim concedida durante esses anos. Aos meus pais, Marta e Damasio por todo apoio, amor e esforço para chegar até aqui, se não fosse por vocês, eu não teria conseguido. A minha irmã Mariana por todo carinho e apoio.

A toda a minha família por todo auxílio e estímulo a mim concedido, em especial as minhas avós Caroline Rodrigues e Amara Almeida por serem exemplos de força e determinação.

Aos amigos/irmãos de vida, em especial Luiz Henrique, Jailton Santos, Thays Ingride, Maury Lima, Kássia Nascimento, Simonchele Moura, Ermuzeide Ramos, Eunice Pedrosa, Maria Lima e Mikylândia Oliveira por todo apoio, motivação e momentos de confraternização.

Aos amigos que fiz em Manaus, Juliana Neves, Fábio Magalhães, Linnek Rocha e Luciano Martins, por todo apoio, incentivo e carinho, vocês foram essenciais nessa jornada.

Aos amigos e colegas que fiz durante o mestrado, por todos os momentos de comunhão, ajuda e apoio.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical (PPGMT) que contribuíram de alguma forma para minha formação acadêmica e profissional.

Ao meu professor orientador e amigo Vanderson Sampaio que me apresentou o mundo da ciência e a sua grande importância na sociedade, obrigada pela oportunidade, por toda dedicação, paciência, conhecimento compartilhado e por acreditar em mim até mesmo quando eu duvidei.

Ao professor coordenador do PPGMT e co-orientador, Wuelton Monteiro por sempre estar à disposição para auxiliar os alunos e procurar a melhoria do curso dentro da instituição.

A secretaria do PPGMT, em especial a Iza e Jordania por sempre serem prestativas e por toda ajuda e orientação em relação ao curso concedidas.

A todos os colaboradores que de forma direta e indireta contribuíram para a execução deste trabalho.

Aos pacientes que aceitaram participar de forma voluntária dos estudos que foram a base deste trabalho, pela sua disponibilidade e consentimento, sem os quais os trabalhos não seriam possíveis.

A Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD) e a Universidade do Estado do Amazonas (UEA) pela oportunidade e estrutura.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro.

## **DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS**

- Superintendência da Zona Franca de Manaus (SUFRAMA).
- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).
- Departamento de Ciência e Tecnologia/Ministério da Saúde (DECIT).
- Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações (MCTI).
- Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).
- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM).
- Governo do Estado do Amazonas.
- Farmanguinhos (Fiocruz).

## EPÍGRAFE

“Posso todas as coisas em Cristo que me  
fortalece”.

Filipenses 4:13

“Eles pensaram que eu era uma  
surrealista, mas eu não era, eu nunca  
pintei sonhos, eu pintei minha própria  
realidade”.

Frida Kallo

## RESUMO

A doença provocada pelo novo coronavírus (COVID-19) é um sério problema de saúde pública e pode apresentar espectro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros graves, podendo evoluir ao óbito. Vários grupos de risco estão sendo associados a complicações e gravidade da COVID-19. No entanto, ainda são poucas as informações sobre a associação entre alterações genéticas, como a deficiência da enzima G6PD (dG6PD) e a susceptibilidade a infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2) e a parâmetros de gravidade da doença. Desta forma, o projeto teve como objetivos descrever a frequência e a influência da dG6PD na gravidade e progressão clínica em pacientes com COVID-19. O estudo foi do tipo coorte prospectivo com uso de dados de três projetos maiores realizados no município de Manaus – AM. Foram incluídos no estudo pacientes que tivessem suspeita clínica e/ou radiológica de COVID-19 com 18 anos ou mais no momento da inclusão. Os pacientes foram divididos em três grupos: G6PD deficiente, G6PD intermediário e G6PD normal e foram acompanhados por 28 dias. Foram considerados como parâmetros de gravidade: valores mínimos de hemoglobina e linfócitos; e valores máximos de proteína C reativa, bilirrubina total, direta, indireta, AST, ALT e LDH do seguimento. As proporções entre os grupos foram comparadas por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Média e desvio padrão, bem como mediana e intervalo interquartil foram calculados para as variáveis contínuas e analisados por meio dos testes de ANOVA e Kruskal-Wallis, respectivamente. A análise de variância entre os grupos utilizando os parâmetros de gravidade foi realizada por meio de teste ANOVA com teste *post hoc* Bonferroni. A análise de associação foi realizada por meio de regressão logística e linear, sendo variáveis clínicas e laboratoriais dependentes e dG6PD como variável independente. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico Stata (v.13). No total foram incluídos 801 pacientes, sendo 668 (83%) classificados como G6PD normal, 101 (13%) como G6PD intermediário e 32 (4%) como G6PD deficiente. A maioria dos pacientes era do gênero masculino (61%) com idade média de 51 anos. Na inclusão, houve diferença entre os grupos em relação à média de hemoglobina ( $p=0.001$ ), leucócitos ( $p=0.001$ ), linfócitos ( $p=0.001$ ) e neutrófilos ( $p=0.001$ ). Também houve diferença na proporção de óbitos, sendo maior no grupo G6PD deficiente (34%;  $p=0.008$ ). Foi visualizada uma queda maior da hemoglobina no grupo G6PD deficiente que utilizou cloroquina e antibiótico. A dG6PD apresentou uma associação positiva com a máxima de bilirrubina total ( $\beta=0.883$ ;  $p=0.030$ ) e direta ( $\beta=0.577$ ;  $p=0.026$ ). A frequência da dG6PD foi alta entre os pacientes com COVID-19, sugerindo uma maior susceptibilidade dos pacientes deficientes a infecção pelo SARS-CoV-2. A utilização de cloroquina e antibiótico em pacientes G6PD deficiente deve ser monitorada, devido à queda da hemoglobina. A dG6PD está relacionada com o aumento da bilirrubina total e direta em pacientes com COVID-19.

**Palavras Chaves:** COVID-19, SARS-CoV-2, deficiência de G6PD, Saúde Pública.

## ABSTRACT

The disease caused by the new coronavirus (COVID-19) is a serious public health problem and can present a clinical spectrum that ranges from asymptomatic infections to severe conditions, which can progress to death. Several risk groups are being associated with complications and severity of COVID-19. However, there is still little information on the association between genetic alterations, such as deficiency of the G6PD enzyme (dG6PD) and susceptibility to infection by the new coronavirus (SARS-CoV-2) and parameters of disease severity. Thus, we aimed to describe the frequency and influence of dG6PD on severity and clinical progression in patients with COVID-19. The study was a prospective cohort study using data from three major projects carried out in the city of Manaus - AM. The study included patients with clinical and / or radiological suspicion of COVID-19 aged 18 years or older at the time of inclusion. Patients were divided into three groups: deficient G6PD, intermediate G6PD and normal G6PD and were followed for 28 days. Severity parameters were considered: minimum values of hemoglobin and lymphocytes; and maximum values of C-reactive protein, total, direct, indirect bilirubin, AST, ALT and LDH of the follow-up. The proportions between groups were compared using the chi-square test for categorical variables. Mean and standard deviation, as well as median and interquartile range were calculated for continuous variables and analyzed using ANOVA and Kruskal-Wallis, respectively. The analysis of variance between the groups using the severity parameters was performed using ANOVA test with Bonferroni post hoc test. The association analysis was performed using logistic and linear regression, with clinical and laboratory dependent variables and dG6PD as an independent variable. All analyzes were performed using the Stata statistical package (v.13). In total, 801 patients were included, with 668 (83%) classified as normal G6PD, 101 (13%) as intermediate G6PD and 32 (4%) as deficient G6PD. Most patients were male (61%) with an average age of 51 years. On inclusion, there was a difference between the groups regarding the mean hemoglobin ( $p = 0.001$ ), leukocytes ( $p = 0.001$ ), lymphocytes ( $p = 0.001$ ) and neutrophils ( $p = 0.001$ ). There was also a difference in the proportion of deaths, being greater in the deficient G6PD group (34%;  $p = 0.008$ ). A greater drop in hemoglobin was seen in the G6PD deficient group that used chloroquine and antibiotics. The dG6PD showed a positive association with the maximum total bilirubin ( $\beta = 0.883$ ;  $p = 0.030$ ) and direct ( $\beta = 0.577$ ;  $p = 0.026$ ). The frequency of dG6PD was high among patients with COVID-19, suggesting a greater susceptibility of disabled patients to SARS-CoV-2 infection. The use of chloroquine and antibiotics in G6PD deficient patients should be monitored, due to the drop in hemoglobin. DG6PD is related to the increase in total and direct bilirubin in patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, G6PD deficiency, Public Health.

## RESUMO LEIGO

A COVID-19 é uma doença em que as pessoas podem apresentar sinais e sintomas leves e graves, podendo até morrer. Vários grupos de risco estão sendo associados a complicações e gravidade da COVID-19. No entanto, ainda são poucas as informações sobre a associação entre alterações genéticas, como a deficiência da enzima G6PD (dG6PD) e a facilidade a infecção pelo novo coronavírus e a gravidade da doença. Desta forma, o projeto teve como objetivos descrever a frequência e a influência da dG6PD na gravidade e piora clínica em pacientes com COVID-19. O estudo ocorreu com uso de dados de três projetos maiores realizados no município de Manaus – AM. Foram incluídos no estudo pacientes que tivessem suspeita clínica e/ou radiológica de COVID-19 com 18 anos ou mais no momento da inclusão. Os pacientes foram divididos em três grupos: G6PD deficiente, G6PD intermediário e G6PD normal e foram acompanhados por 28 dias. Exames de sangue foram realizados para avaliar a gravidade. No total foram incluídos 801 pacientes, sendo 668 (83%) classificados como G6PD normal, 101 (13%) como G6PD intermediário e 32 (4%) como G6PD deficiente. A maioria dos pacientes eram homens (61%) com idade média de 51 anos. Na inclusão, houve diferença entre os grupos em relação à média de hemoglobina, que mede a anemia, e leucócitos, linfócitos e neutrófilos, que são células de defesa do organismo. Também houve diferença na proporção de óbitos, sendo maior no grupo G6PD deficiente (34%). Foi visualizada uma queda maior da hemoglobina no grupo G6PD deficiente que utilizou cloroquina e antibiótico. A dG6PD apresentou uma relação positiva com os valores máximos de bilirrubina total e direta, que pode deixar as pessoas amareladas. A frequência da dG6PD foi alta entre os pacientes com COVID-19, sugerindo uma maior facilidade dos pacientes deficientes a infecção pelo novo coronavírus. A utilização de cloroquina e antibiótico em pacientes G6PD deficiente deve ser cuidadosa, devido à queda da hemoglobina. A dG6PD está relacionada com o aumento da bilirrubina total e direta em pacientes com COVID-19.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Taxonomia do SARS-CoV-2.....	2
<b>Figura 2.</b> Casos de COVID-19 por um milhão de habitantes relatados entre os dias 7 e 13 de setembro de 2020.. ..	3
<b>Figura 3.</b> Representação esquemática da transmissão do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 ao humano do morcego através de hospedeiros intermediários.....	4
<b>Figura 4.</b> Resumo das etapas para realização de RT-PCR e sorologia.. ..	7
<b>Figura 5.</b> via das pentoses-fosfato.....	11
<b>Figura 6.</b> Localização do gene G6PD no cromossomo X.. ..	12
<b>Figura 7.</b> Prevalência média da dG6PD .....	13
<b>Figura 8.</b> A) Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz. B) Unidade de Pronto Atendimento (UPA) Campos Sales.....	18
<b>Figura 9.</b> Distribuição da média e desvio padrão dos parâmetros laboratoriais no seguimento.....	26
<b>Figura 10.</b> Parâmetros laboratoriais de gravidade.....	27
<b>Figura 11.</b> Parâmetros laboratoriais de gravidade em relação a utilização de cloroquina e antibiótico.....	28

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas e clínicas.....	24
<b>Tabela 2.</b> Características clínicas no seguimento.....	25
<b>Tabela 3.</b> Medicções utilizadas previamente e nos estudos maiores. ....	25
<b>Tabela 4.</b> Análise de associação da dG6PD com parâmetros laboratoriais de gravidade e fatores clínicos.....	29
<b>Tabela 5.</b> Análise de associação da dG6PD com a progressão clínic de pacientes com COVID-19.....	30

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Classificação dos casos de COVID-19 em leve, moderado e grave de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde .....	8
<b>Quadro 2.</b> Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais. ....	20
<b>Quadro 3.</b> Classificação dos casos considerando a atividade de G6PD. ....	21
<b>Quadro 4.</b> Estudos maiores e seus respectivos números de CAAE. ....	22

**LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA**

%	Porcentagem
$\beta$	Coeficiente
AHA	Anemia Hemolítica Aguda
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	Doença provocada pelo novo coronavírus
CoVs	Coronavírus
dG6PD	Deficiência de G6PD
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ESPII	Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional
FA	Fosfatase Alcalina
FMT-HVD	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado
G-CSF	Fator estimulador de colônias granulocitárias
GGT	Gamaglutamiltransferase
GSH	Glutaciona reduzida
GSSG	Glutaciona oxidada
G6P	Glicose-6-fosfato
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
g/dL	Grama por decilitro
HCoVs	Coronavírus humanos
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Peróxido de hidrogênio
IL-6	Interleucina 6
IPCCB	Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema
LDH	Lactato desidrogenase
MERS-CoV	Vírus da síndrome respiratória do Médio Oriente
mg/dL	Miligrama por decilitro

mg/L	Miligrama por litro
mm <sup>3</sup>	Milímetros cúbicos
NADP	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato
NADPH	Nicotina adenina dinucleotídeo hidrogenado
PCR	Proteína C reativa
pg/dL	picograma por decilitro
RT-qPCR	Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida de Transcrição Reversa
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SARS-CoV	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave
SARS-CoV-2	Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
TP	Tempo de protrombina
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
U/L	Unidade por litro
VHS	Velocidade de Hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
1.1. COVID-19.....	1
1.2. Epidemiologia da COVID-19.....	2
1.3. Origem e transmissão .....	4
1.4. Características clínicas e laboratoriais .....	5
1.5. Diagnóstico laboratorial .....	6
1.6. Gravidade e fatores de risco.....	7
1.7. Tratamento .....	9
1.8. Glicose-6-Fosfato Desidrogenase .....	10
1.9. A Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase .....	12
1.10. Epidemiologia da Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase .....	13
1.11. Manifestações Clínicas da Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase 14	
1.12. Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase e coronavírus.....	14
1.13. Justificativa.....	16
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	17
2.1. Objetivo Geral.....	17
2.2. Objetivos Específicos .....	17
<b>3. MÉTODOS</b> .....	18
3.1. Desenho de estudo .....	18
3.2. População, local e período de estudo .....	18
3.3. Critérios de inclusão e exclusão .....	19
3.4. Dosagem da atividade da enzima G6PD.....	19
3.5. Procedimentos.....	19
3.6. Análise estatística.....	21
3.7. Aspectos éticos .....	22
<b>4. RESULTADOS</b> .....	23
4.1. Características demográficas, laboratoriais e clínicas.....	23
4.2. Características laboratoriais no seguimento.....	25
4.3. Parâmetros laboratoriais de gravidade.....	27
4.4. Associação da dG6PD com parâmetros laboratoriais e clínicos .....	29
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	31
<b>6. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS</b> .....	34
<b>7. CONCLUSÕES</b> .....	35
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	36

<b>9. ANEXOS E APÊNDICES</b> .....	45
9.1. Procedimento Operacional Padrão (POP) para triagem de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase utilizando o SD Biosensor.....	45
9.2. Instrumentos de coleta de dados.....	60
9.2.1. Questionário da inclusão.....	60
9.2.2. Ficha laboratorial.....	65
9.2.3. Questionário do Seguimento.....	69
9.2.4. Ficha laboratorial do seguimento .....	75
9.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) .....	81
9.3.1. Estudo 1 .....	81
9.3.2. Estudo 2 .....	92
9.3.3. Estudo 3 .....	104
9.4. Parecer Ético.....	114
9.4.1. Estudo 1 .....	114
9.4.2. Estudo 2 .....	116
9.4.3. Estudo 3.....	118

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. COVID-19

A doença provocada pelo novo coronavírus (COVID-19) teve os primeiros casos relatados no final de 2019 em Wuhan na China. Inicialmente surgiram casos com quadros de pneumonia de etiologia desconhecida em que a maioria dos pacientes trabalhavam ou frequentavam o mercado de frutos do mar de Huanan (1,2).

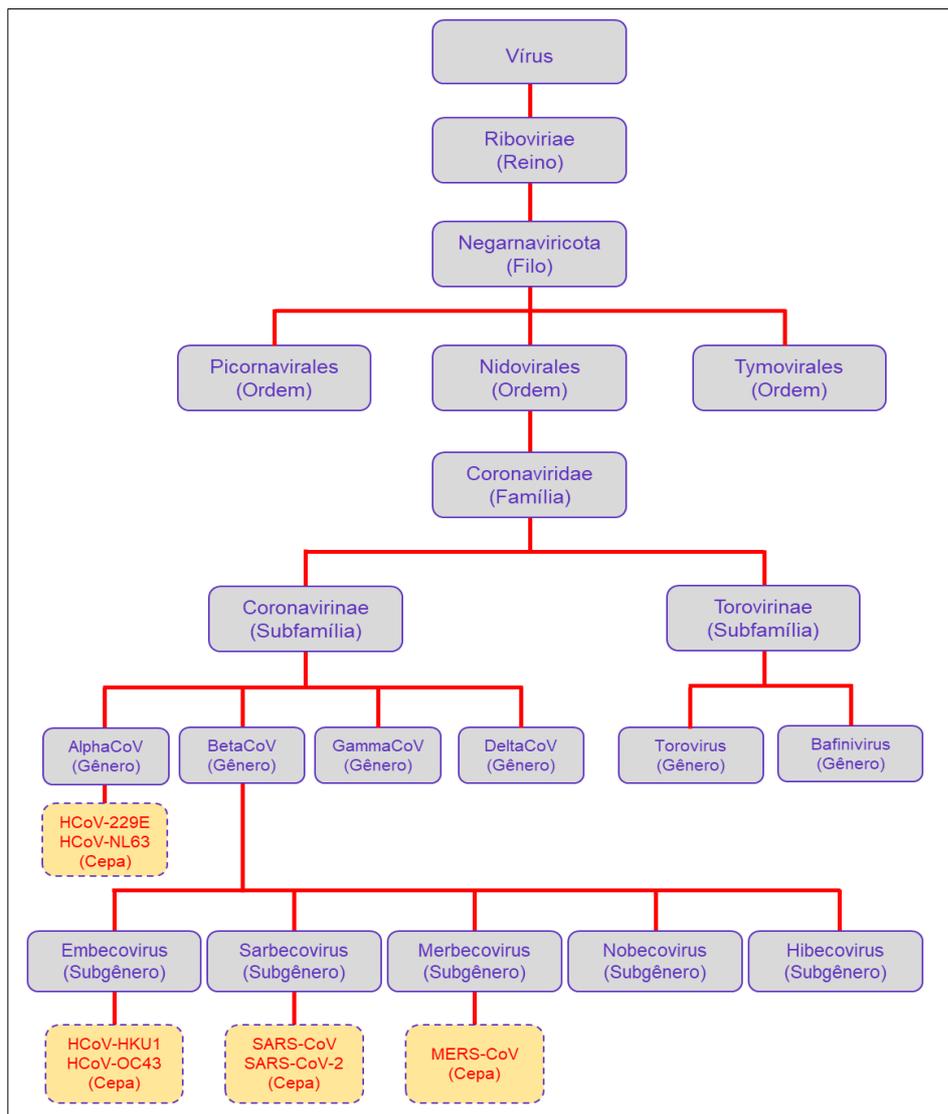
Em janeiro de 2020 as autoridades chinesas identificaram um novo tipo de coronavírus (SARS-CoV-2) que foi atribuído como causa do surto presente em Wuhan, rapidamente a doença se espalhou para outras províncias da China e outros países (2–7). Ainda em janeiro de 2020 a Organização Mundial de Saúde decretou a epidemia de COVID-19 como Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (ESPII) com o objetivo de interromper a propagação do vírus (8).

Os coronavírus humanos (HCoVs) são vírus de RNA fita simples com sentido positivo e membros dos coronavírus (CoVs). Os HCoVs pertencem a subfamília *Coronavirinae* da família *Coronaviridae* e atualmente são distribuídos em quatro gêneros diferentes: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* e *Deltacoronavirus*, sendo o SARS-CoV-2, causador da COVID-19 pertencente ao gênero *Betacoronavirus* (Figura 1) (9).

A infecção pelo SARS-CoV-2 em humanos apresenta espectro clínico que varia de infecções assintomáticas até ao óbito, podendo a gravidade clínica da doença ser dividida em cinco grupos: assintomático, leve, moderado, grave e crítico. Em casos críticos, a mortalidade pode chegar a ser maior que 50% em adultos (10).

Os fatores de risco para COVID-19 não são totalmente conhecidos. No entanto, vários grupos e condições estão sendo associados a complicações e gravidade pela doença, por exemplo, pacientes com doenças de base e/ou comorbidades (11).

A pandemia da COVID-19 tem afetado todos os setores da sociedade no mundo, de forma que não é possível calcular com exatidão a perda global causada (12). Ainda não se sabe do impacto social, psicológico e clínico a longo prazo provocado pela pandemia da COVID-19, reforçando a importância da pesquisa científica e clínica para o desvendamento dessa doença em todos os seus aspectos.

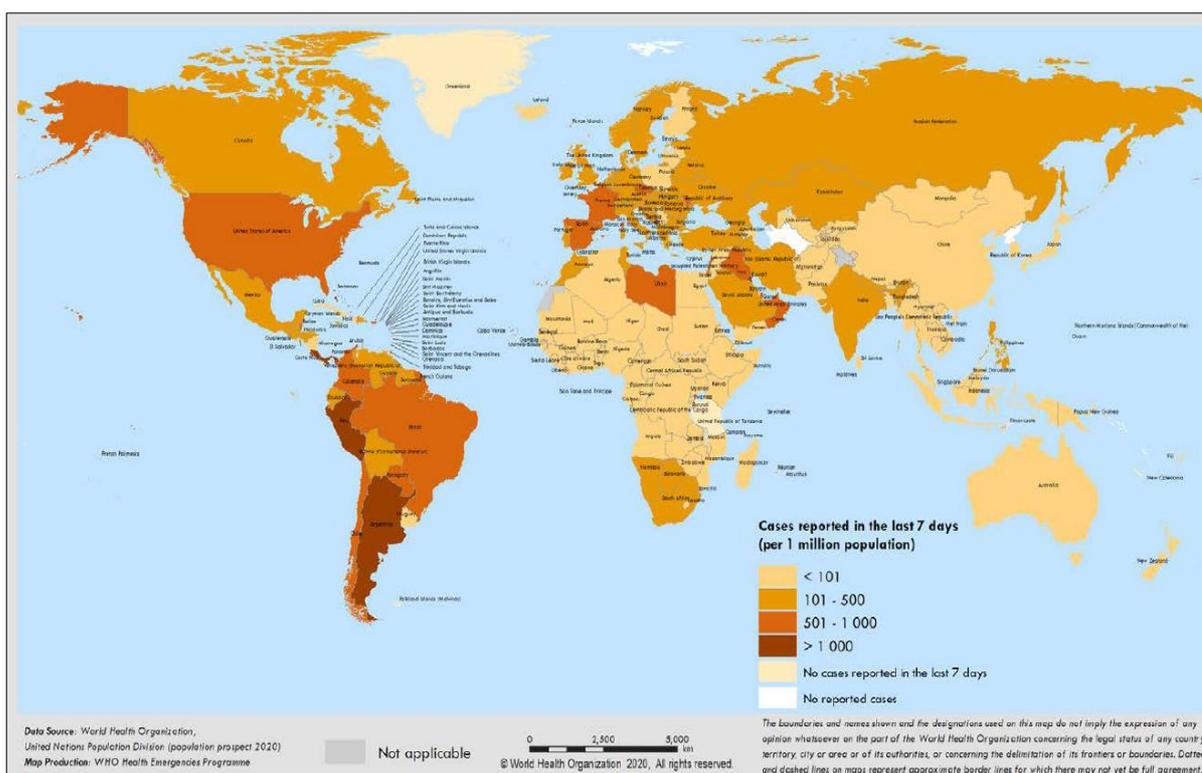


**Figura 1.** Taxonomia do SARS-CoV-2. Fonte: Kirtipal et al. (9).

## 1.2. Epidemiologia da COVID-19

A COVID-19 é um grave problema de saúde pública que tem causado uma grande crise sanitária mundial. Até 13 de setembro de 2020 foram reportados a Organização Mundial de Saúde aproximadamente 29 milhões de casos de COVID-19 no mundo, do qual destes cerca de 2 milhões ocorreram apenas entre os dias 7 e 13 de setembro de 2020 (13).

A região das Américas é responsável por metade do total do número de casos, com cerca de 15 milhões (51%) de registros da COVID-19, sendo os Estados Unidos, Brasil, Peru, México, Colômbia e Argentina os países com os maiores números de casos (13).



**Figura 2.** Casos de COVID-19 por um milhão de habitantes relatados entre os dias 7 e 13 de setembro de 2020. Fonte: Organização Mundial de Saúde (13).

O Brasil, ocupava a segunda posição em número de casos (4.123.000) e óbitos (126.203) acumulados de COVID-19 no mundo até 05 de setembro de 2020. As regiões sudeste (1.432.882), nordeste (1.191.103) e norte (558.595) foram as que apresentaram os maiores números de casos, sendo a região norte a de maior incidência (3.030,7 casos/100 mil hab.) (14).

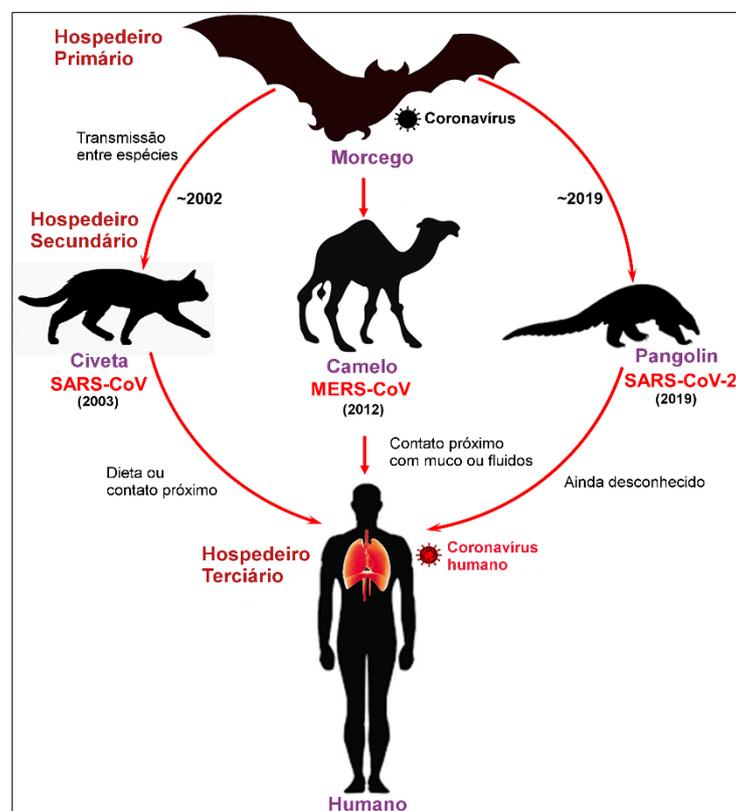
Na região norte, os estados que apresentaram os maiores números de casos foram Pará (206.864), Amazonas (123.726), Rondônia (57.865) e Tocantins (55.075), sendo a maior incidência no estado de Roraima (7.424,50 casos/100 mil hab.), seguido do Amapá (5.283,20 /100 mil hab.) (14).

No Amazonas, segundo a Fundação de Vigilância em Saúde (FVS-AM), 82.615 casos de COVID-19 foram confirmados no interior e 46.236 em Manaus até 16 de setembro de 2020. Atualmente a taxa de mortalidade é maior em Manaus (111,78 casos/100 mil hab.) quando comparada com o interior (75,44 casos/100 mil hab.). As regiões do Alto Rio Solimões (1.591) e Alto Rio Negro (1.422) são as que apresentam os maiores número de casos confirmados em populações indígenas (15).

### 1.3. Origem e transmissão

A maioria das infecções por HCoV são de origem zoonótica, sendo os morcegos provavelmente os hospedeiros naturais para todas as linhagens de CoVs conhecidas até o momento (16). Os morcegos também foram apontados como hospedeiros naturais dos HCoV responsáveis pela Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) descobertos em 2003 e 2012, respectivamente (17–19). O SARS-CoV-2 demonstrou uma alta identidade de sequências com alguns CoVs de morcegos detectado anteriormente na província de Yunnan, indicando que o SARS-CoV-2 se originou de morcegos (20).

Apesar dos morcegos serem hospedeiros naturais, seus habitats estão longe das áreas de atividades humanas, sugerindo que a transmissão para humano ocorra através de hospedeiros intermediários (20). Na epidemia de SARS-CoV foi identificado cepa viral em civetas, enquanto MERS-CoV foi detectado em camelos dromedários e em pangolins foram observados CoVs com 99% de homologia genética ao SARS-CoV-2 (Figura 3) (9,21).



**Figura 3.** Representação esquemática da transmissão do SARS-CoV, MERS-CoV e SARS-CoV-2 ao humano do morcego através de hospedeiros intermediários. Fonte: Kirtipal et al.(9)

Após infecção dos HCoV's em humanos a transmissão ocorre de pessoa a pessoa (9). A transmissão de SARS-CoV-2 pode ocorrer por meios diretos (gotículas respiratórias e contato próximo pessoa a pessoa) como também por contato indireto (objetos contaminados e contágio pelo ar) (22).

A disseminação de pessoa a pessoa do SARS-CoV-2 ocorre principalmente através de gotículas respiratórias quando um indivíduo infectado tosse, espirra, fala ou canta. O contato indireto acontece quando uma pessoa toca em uma superfície contaminada com SARS-CoV-2 e leva as mãos em contato com as membranas mucosas, como os olhos, nariz ou boca (22,23).

Estudos relataram a presença de RNA do SARS-CoV-2 e o vírus vivo em amostras de fezes de pacientes com COVID-19 (24,25). No entanto, não é possível afirmar a transmissão fecal-oral até que o vírus viável seja detectado em amostras de fezes (10).

#### 1.4. Características clínicas e laboratoriais

A COVID-19 apresenta espectro clínico que varia de infecções assintomáticas até ao óbito. Nos pacientes sintomáticos, os sinais e sintomas mais frequentes são febre, fadiga e tosse. No entanto, alguns pacientes podem apresentar falta de ar, dores, congestão nasal, dor de cabeça, tosse com sangue, dor de garganta, dor no peito, diarreia, perda de paladar ou olfato (1,26–31).

O curso clínico da doença pode ser dividido em cinco grupos:

**Infecção assintomática:** Sem qualquer sintoma clínico, mas com o teste de RT-PCR positivo para SARS-CoV-2.

**Leve:** Sintomas de infecção aguda do trato respiratório superior, incluindo febre, fadiga, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza e espirros sem pneumonia.

**Moderado:** com pneumonia, febre e tosse frequente, a hipoxemia não é óbvia, como falta de ar.

**Grave:** progressão rápida em torno de 1 semana, dispneia com cianose central, saturação de oxigênio inferior a 92%, com outras manifestações de hipoxemia.

**Crítico:** Pacientes com Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) ou insuficiência respiratória, choque e disfunção orgânica múltipla. Em casos críticos, a mortalidade pode chegar a ser maior que 50% em adultos (10).

As características clínicas da COVID-19 são inespecíficas e podem ser semelhantes as infecções causadas por outros vírus respiratórios que circulam de forma concomitante no Brasil, tais como influenza, parainfluenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório, adenovírus, entre outros (32).

Os parâmetros laboratoriais têm auxiliado no prognóstico da COVID-19, sendo as alterações laboratoriais mais frequentes a linfopenia, presente em 35-75% dos casos. Cerca de 75-93% dos pacientes apresentaram valores aumentados de proteína C reativa (PCR), 27-92% de lactato desidrogenase (LDH), 85% na velocidade de hemossedimentação (VHS) e 36–43% de dímero D. Também foi observado que 50–98% dos casos apresentaram baixas concentrações de albumina sérica e 41–50% de hemoglobina (33,34).

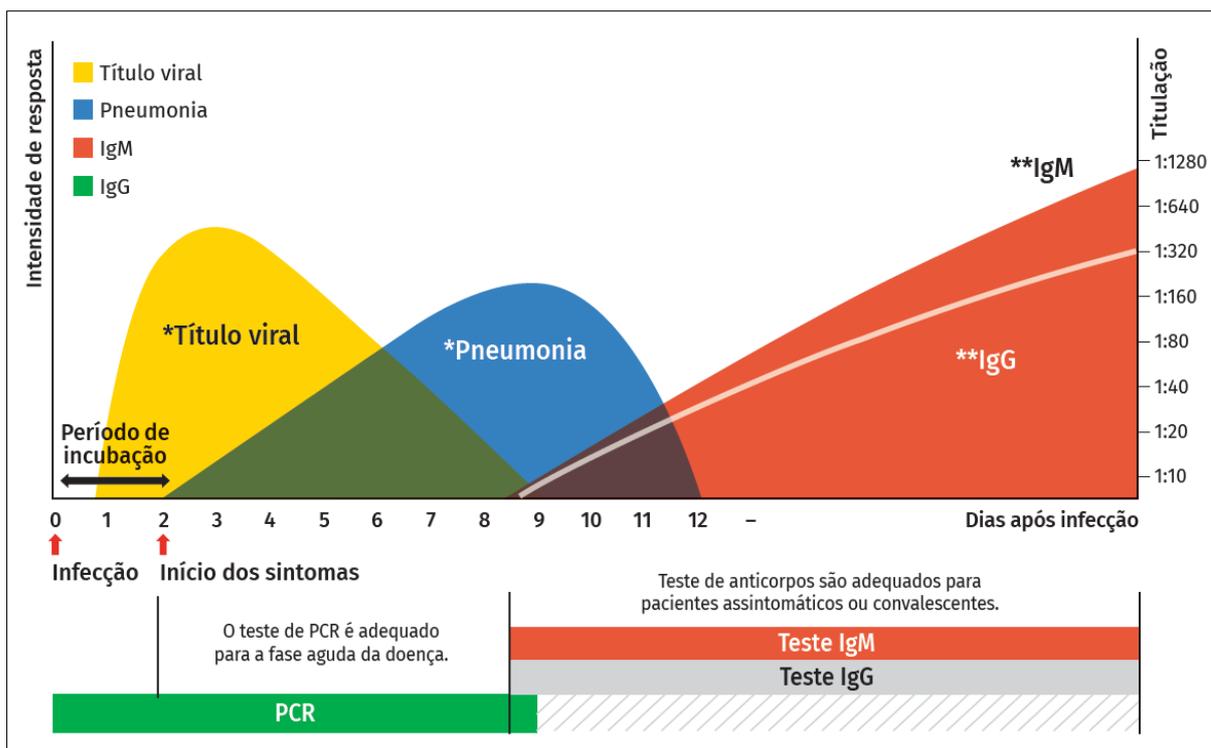
As principais alterações laboratoriais em pacientes com progressão desfavorável da COVID-19 são: aumento da contagem de glóbulos brancos, neutrófilos, LDH, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total, creatinina, troponina cardíaca, dímero D, tempo de protrombina (TP), procalcitonina e PCR; e diminuição da contagem de linfócitos e albumina (33).

### **1.5. Diagnóstico laboratorial**

O diagnóstico laboratorial da COVID-19 pode ser realizado por meio de técnicas de biologia molecular (RT-qPCR) para detecção de RNA do SARS-CoV-2 principalmente em amostras de nasofaringe ou por testes imunológicos (ELISA, quimioluminescência e imunocromatográficos) para detecção de anticorpos no sangue ou antígenos virais nas secreções respiratórias (35,36).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a realização da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real precedida de Transcrição Reversa (RT-qPCR) até o 8º dia do início dos sintomas, preferencialmente entre o 3º e 7º dia em pacientes sintomáticos (37).

Para realização dos testes imunológicos, recomenda-se a coleta de amostra a partir do 8º dia de início dos sintomas em pacientes sintomáticos (Figura 3). Em relação aos assintomáticos, os testes imunológicos podem ser realizados em toda população, principalmente em inquéritos sorológicos para detectar a presença de anticorpos específicos contra o SARS-CoV-2 (37).



**Figura 4.** Resumo das etapas para realização de RT-PCR e sorologia. Fonte: Ministério da Saúde (37).

## 1.6. Gravidade e fatores de risco

A gravidade clínica da COVID-19 geralmente é caracterizada pelo desenvolvimento de SRAG ou insuficiência respiratória, hipoxemia, choque, disfunção orgânica múltipla, arritmia, lesão cardíaca e renal aguda (10,38). No Brasil, a classificação de caso em leve, moderado e grave sugerida pelo Ministério da Saúde leva em consideração a faixa etária e os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes (Quadro 1) (39).

Alguns parâmetros laboratoriais estão sendo descritos como potenciais biomarcadores de gravidade para COVID-19, dentre eles está o aumento nos níveis de PCR, interleucina 6 (IL-6), LDH, dímero D, neutrófilos, troponina cardíaca e biomarcadores renais como ureia e creatinina, além da diminuição de linfócitos e plaquetas (40).

Pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam mais anormalidades laboratoriais quando comparados com pacientes não internados na UTI, além de maior concentração de fator estimulador de colônias granulocitárias (G-CSF), IP10, MCP-1, MIP-1a e TNF- $\alpha$  (38).

**Quadro 1.** Classificação dos casos de COVID-19 em leve, moderado e grave de acordo com os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde. Fonte: Ministério da Saúde (39).

Classificação dos sinais e sintomas por grupo	Leve	Moderado	Grave
<b>Adultos e gestantes</b>	<p><i>Síndrome Gripal:</i> tosse, dor de garganta ou coriza seguido ou não de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Anosmia (disfunção olfativa)</li> <li>- Ageusia (disfunção gustatória)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tosse persistente + febre persistente diária <b>OU</b></li> <li>- Tosse persistente + piora progressiva de outro sintoma relacionado à COVID-19 (adinamia, prostração, hiporexia, diarreia) <b>OU</b></li> <li>- Pelo menos um dos sintomas acima + presença de fator de risco</li> </ul>	<p>Síndrome respiratória aguda grave</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Síndrome gripal que apresente: Dispneia/desconforto respiratório <b>OU</b> Pressão persistente no tórax <b>OU</b> Saturação de O<sub>2</sub> menor que 95% em ar ambiente <b>OU</b> Coloração azulada de lábios ou rosto</li> </ul> <p><b>*Importante: em gestantes, observar hipotensão.</b></p>
<b>Crianças</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coriza</li> <li>- Diarreia</li> <li>- Dor abdominal</li> <li>- Febre</li> <li>- Calafrios</li> <li>- Mialgia</li> <li>- Fadiga</li> <li>- Cefaleia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquipneia: ≥ 70 rpm para menores do que 1 ano; ≥ 50 rpm para crianças maiores do que 1 ano;</li> <li>- Hipoxemia;</li> <li>- Desconforto respiratório;</li> <li>- Alteração da consciência;</li> <li>- Desidratação;</li> <li>- Dificuldade para se alimentar;</li> <li>- Lesão miocárdica;</li> <li>- Elevação de enzimas hepáticas</li> <li>- Disfunção da coagulação;</li> <li>- Rabdomiólise;</li> <li>- Qualquer outra manifestação de lesão em órgãos vitais</li> </ul>	

A gravidade e letalidade da COVID-19 geralmente está associada a grupos de risco, tais como: idosos a partir dos 60 anos de idade, gestantes de alto risco e pessoas com comorbidades variadas, como doença crônica relacionada aos pulmões, asma, tuberculose vigente ou sequelas de doença pregressa, diabetes, hipertensão, obesidade grave, doenças renais crônicas, doenças hepáticas, imunodeficiência e problemas cardíacos. A diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença cerebrovascular e idade estão sendo relacionadas como fatores de risco mais contundentes em relação à internação em UTI e ao óbito (41).

Um estudo brasileiro demonstrou que doenças cardiovasculares (66,5%) e diabetes (54,5%) foram as comorbidades mais frequentes em pacientes hospitalizados com COVID-19 e foi observada uma proporção maior de comorbidades em grupos de idade mais avançada do que em grupos de idade mais jovem (42).

### **1.7. Tratamento**

Atualmente, ainda não existe medicamentos registrados para tratamento da COVID-19 e uma vacina não está disponível. O manejo clínico é baseado principalmente na terapia de suporte, no tratamento de sintomas e na tentativa de prevenir insuficiência respiratória (43).

A prevenção é alcançada através da lavagem regular das mãos, evitando tocar no rosto e adotando o distanciamento social, onde os indivíduos devem manter uma distância de pelo menos um metro uns dos outros (44). Para casos leves, recomenda-se o auto-isolamento em casa, mantendo hidratação e nutrição adequadas, além de monitorar e controlar a febre e/ou a tosse. Desta forma, os leitos hospitalares estarão disponíveis para casos graves (43,45).

As drogas disponíveis utilizadas para o tratamento de pacientes com COVID-19 são agentes antivirais, como remdesivir, cloroquina, tocilizumabe, hidroxicloroquina, umifenovir, lopinavir, oseltamivir e favipiravir, e agentes adjuvantes, como zinco, vitamina D, azitromicina, ácido ascórbico óxido, corticosteróides e antagonistas de IL-6 (46).

No Brasil, o Ministério da Saúde recomenda a utilização de cloroquina e hidroxicloroquina juntamente com azitromicina para tratamento de casos com COVID-19 de acordo com a classificação de gravidade dos sintomas, faixa etária e gravidez,

apesar dessas drogas já terem sua eficácia clínica descartada para COVID-19 (47,48).

A cloroquina e a hidroxicloroquina são utilizadas no tratamento de malária e de amebíase e apresentam efeitos antivirais, antiinflamatórios e imunomoduladores (49). Sua eficácia antiviral parece ser explicada por um aumento no pH endossomal, que é necessário para a fusão entre o vírus e a célula hospedeira e parecem interferir com o receptor ACE2 da célula (43).

A cloroquina e a hidroxicloroquina demonstraram ser promissoras contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, sendo a hidroxicloroquina mais do que a cloroquina (50,51). No entanto, a eficácia clínica de ambas não foi comprovada. Uma abrangente revisão sistemática com metanálise recentemente publicada mostrou que além da ausência de eficácia, o risco aumentado de óbito em paciente que usam cloroquina ou hidroxicloroquina é maior quando comparados a pacientes que não utilizaram as drogas (48).

Embora a cloroquina e a hidroxicloroquina sejam consideradas drogas seguras, possuem efeitos adversos associados a sintomas gastrointestinais, retinopatia e surdez/zumbido, bem como toxicidade com risco de vida, incluindo cardiomiopatia, arritmias e metemoglobinemia (49).

A cloroquina é contraindicada para portador de psoríase ou outra doença esfoliativa, para portador de porfiria, para portador de epilepsia, para portador de miastenia gravis, para pacientes com problemas graves no fígado (insuficiência hepática avançada) e para portador de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, podendo causar hemólise no último (52).

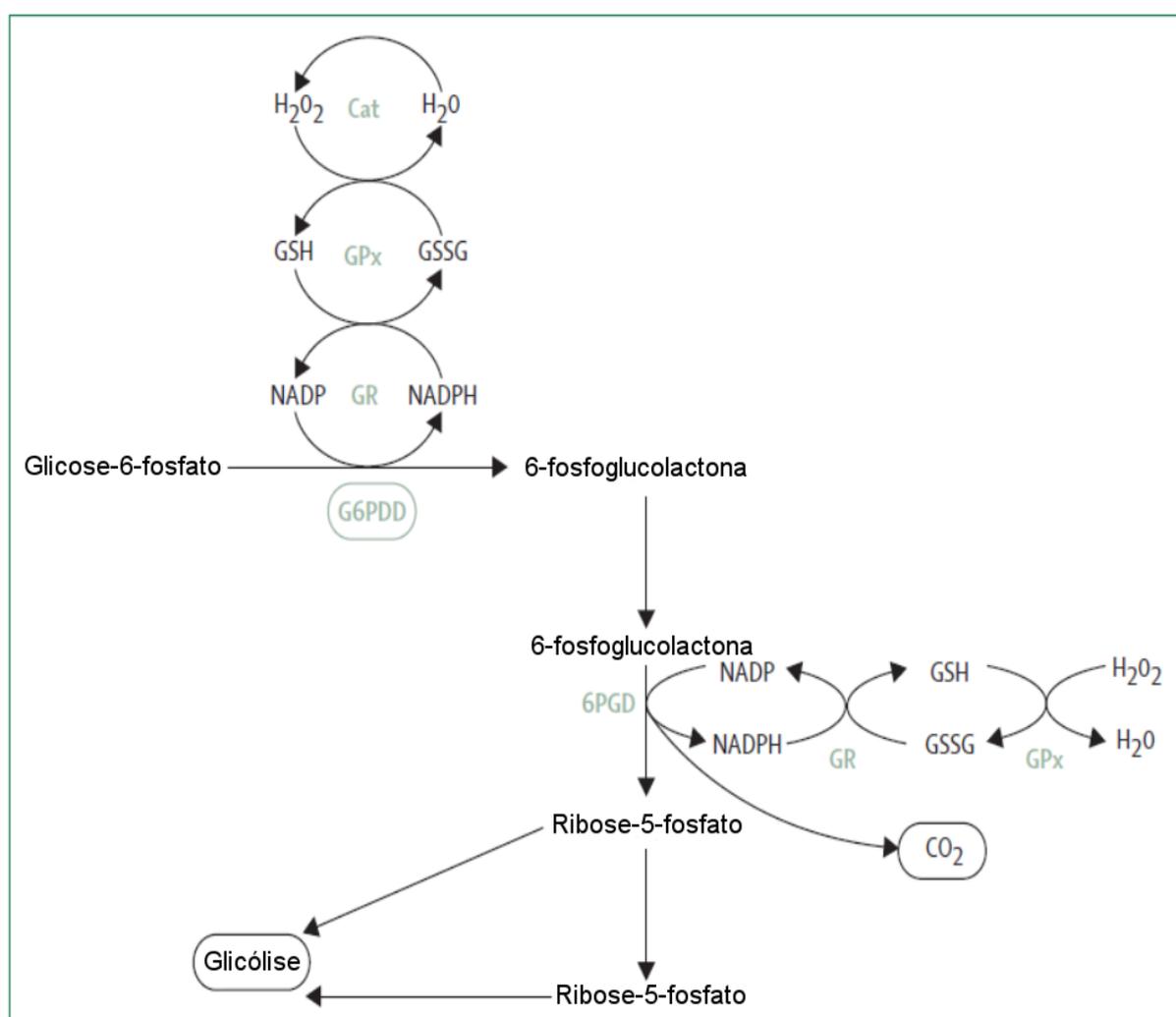
### **1.8. Glicose-6-Fosfato Desidrogenase**

A glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma enzima presente em todas as células, importante no metabolismo redox das células aeróbias. Catalisa a primeira reação da via das pentoses-fosfato, que ao final resulta na síntese de NADPH (nicotina adenina dinucleotídio hidrogenado) e disponibiliza ribose para a produção de nucleotídeos, síntese e replicação de ácidos nucleicos e divisão celular (53).

A G6PD age convertendo Glicose-6-fosfato (G6P) em 6-fosfoglucolactona pela retirada dos hidrogênios. Estes hidrogênios são transferidos a NADP (nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fosfato), que pela ação da G6PD é reduzida a NADPH (Figura

5). Os produtos finais desta via são a pentose ribose-5-fosfato, utilizada na síntese de nucleotídeos e a coenzima NADPH que é necessária para uma variedade de reações biossintéticas e de desintoxicação (54,55).

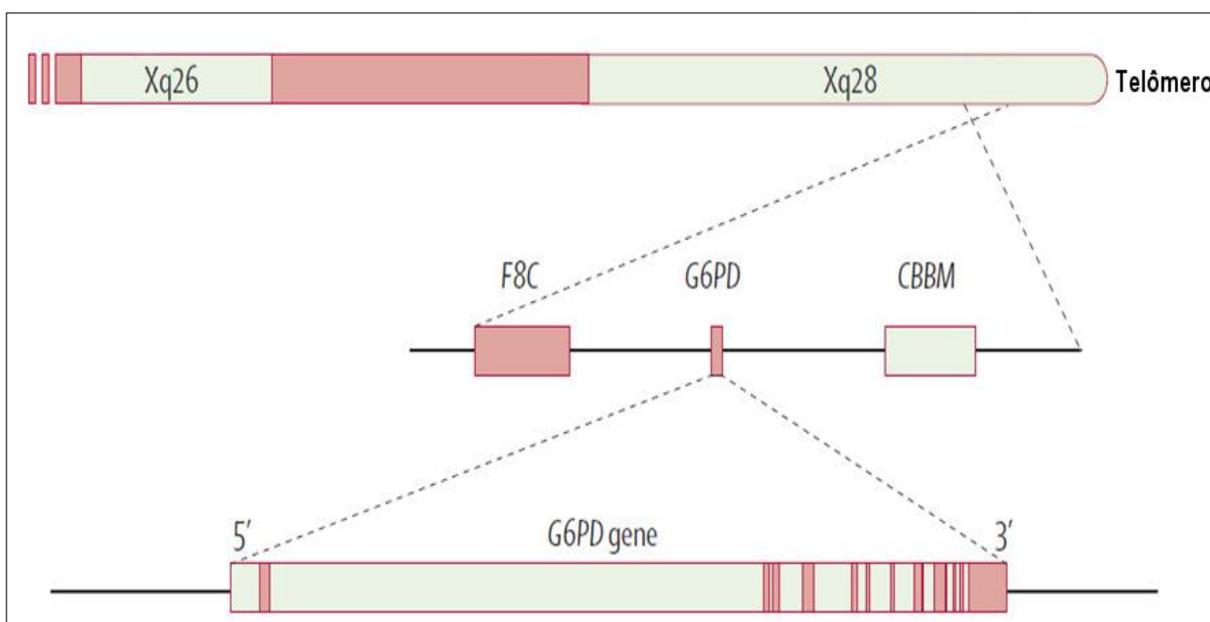
O NADPH tem como função doar o hidrogênio a glutatona oxidada (GSSG), para convertê-la em glutatona reduzida (GSH). O composto GSH é responsável pela regeneração dos grupos sulfidrilas da cadeia  $\beta$  da hemoglobina, que foram oxidados durante o transporte do oxigênio. O GSH pode também remover os peróxidos ( $H_2O_2$ ), produzidos pela ação de drogas, por exemplo e que podem ser tóxicos para as células (55,56).



**Figura 5.** via das pentoses-fosfato. O NADPH é produzido pela ação da G6PD e da 6-fosfogluconato desidrogenase. Ele serve como um doador de prótons para a regeneração da glutatona reduzida e como um ligante da catalase. NADPH também atua como um doador de elétrons para muitas outras reações enzimáticas essenciais na biossíntese redutiva. Fonte: Cappellini (55).

### 1.9. A Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

A deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) deriva de mutações no gene da G6PD que causa diminuição de sua atividade ou estabilidade. O gene codificador da G6PD está localizado na região telomérica do braço longo do cromossomo X (banda q28) que codifica uma proteína de 515 aminoácidos (Figura 6) (55,57,58).



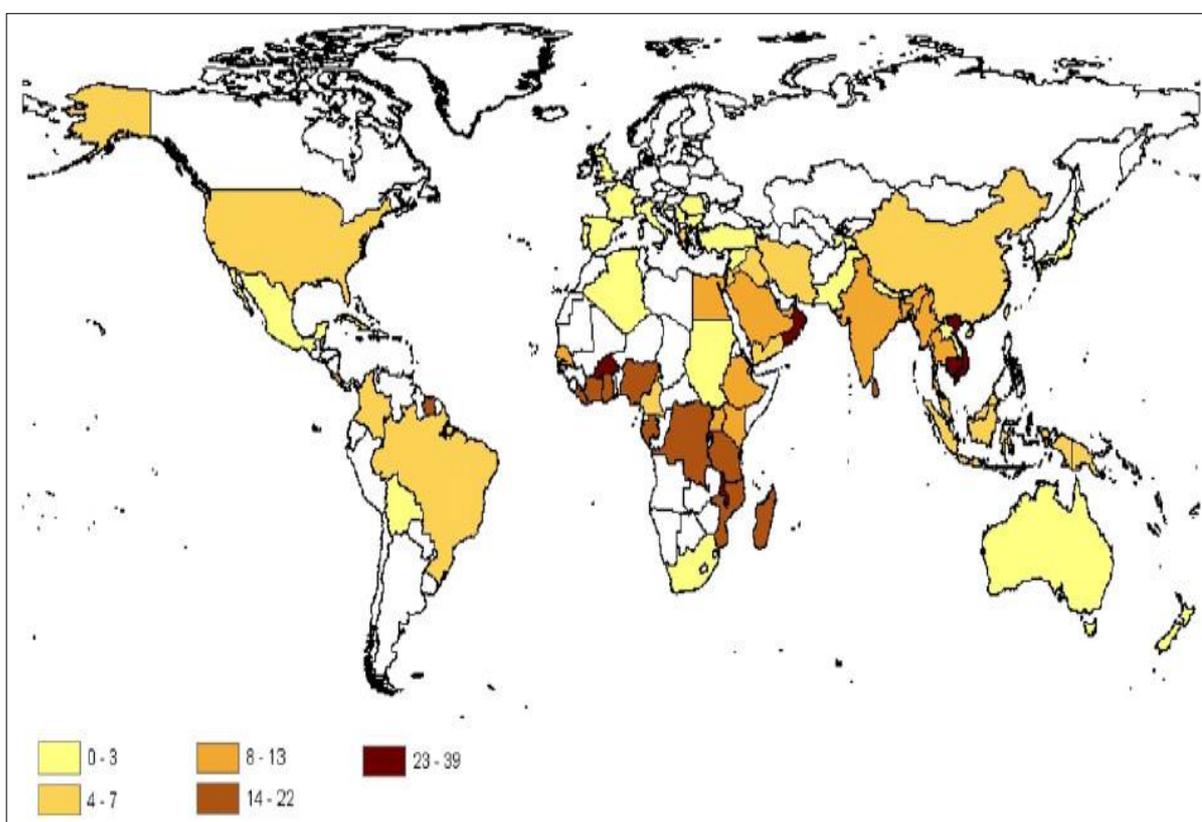
**Figura 6.** Localização do gene G6PD no cromossomo X. Fonte: Cappellini (55).

A dG6PD é a doença genética hereditária ligada ao cromossomo X e portanto mais frequente em homens do que em mulheres. Os homens são hemizigóticos para o gene G6PD e podem ter expressão gênica normal ou ser deficientes em G6PD. As mulheres que possuem duas cópias do gene G6PD em cada cromossomo X, podem ter expressão gênica normal, deficiente ou heterozigotas. Embora a dG6PD seja mais comum em homens, em algumas populações onde a frequência do alelo deficiente em G6PD é muito alta, mulheres homozigotas não são raras (55,58).

Embora mulheres heterozigotas, em média, tenham manifestações clínicas menos graves do que homens com deficiência de G6PD, algumas podem desenvolver anemia hemolítica aguda grave (55).

### 1.10. Epidemiologia da Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase

A dG6PD é distribuída em todo mundo com uma estimativa de que pelo menos 400 milhões de pessoas carregam uma mutação no gene da G6PD, causando deficiência. A maior prevalência é na África, Ásia, Mediterrâneo e Oriente Médio, no entanto, devido ao processo de migração, a dG6PD é bastante prevalente na América do Norte e do Sul (55,59,60).



**Figura 7.** Prevalência média da dG6PD. Fonte: Nkhoma et al. (60).

Um estudo que avaliou a distribuição espacial de variantes de dG6PD em regiões endêmicas de malária, verificou que uma diversidade relativamente baixa de variantes de G6PD foram relatadas em populações das Américas e regiões da África, a variante Mediterrânea foi predominante na Ásia Ocidental, e uma alta diversidade de variantes no leste da Ásia e na região do Pacífico asiático foi observada, sem nenhuma variante predominante (61).

### **1.11. Manifestações Clínicas da Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase**

Apesar da dG6PD ser presente em todas as células, nos eritrócitos a via das pentoses-fosfato é a única fonte de NADPH, ou seja, a principal proteção da célula contra o estresse oxidativo (62). Em circunstâncias normais a dG6PD resulta em pouco ou nenhum efeito clínico, entretanto sob estresse oxidativo a atividade da G6PD aumenta, assim como a capacidade de redução da célula e em indivíduos com dG6PD os eritrócitos são desprotegidos do estresse oxidativo, podendo resultar em hemólise aguda (63).

A maioria dos indivíduos com dG6PD são assintomáticos ao longo da vida e desconhecem seu status (55). A condição geralmente é caracterizada por quadro de hemólise aguda induzida por drogas, infecção ou ingestão de favas (64). As manifestações clínicas mais frequentes da dG6PD são: anemia hemolítica aguda (AHA) induzida por drogas ou por infecções; favismo; icterícia neonatal e anemia hemolítica crônica não-esferocítica (55,59,62).

A dG6PD é caracterizada clinicamente por fadiga, dor nas costas, anemia e icterícia, independentemente da causa da hemólise aguda. O aumento da bilirrubina indireta, LDH e reticulocitose são marcadores da doença (55).

### **1.12. Deficiência da Glicose-6-Fosfato Desidrogenase e coronavírus**

Atualmente ainda não há estudos que comprovem a associação entre dG6PD e aumento da suscetibilidade e gravidade da doença com a infecção por SARS-CoV-2. No entanto, manifestações clínicas de hemólise aguda e metemoglobinemia estão sendo relatadas em casos graves de COVID-19 de indivíduos com dG6PD. Tais manifestações estão sendo relacionadas a infecção pelo SARS-CoV-2 e ao uso de hidroxicloroquina e cloroquina nesses pacientes (65–68).

Wu *et al.* (2008) relataram que células com dG6PD *in vitro* apresentaram maior expressão do gene viral de coronavírus humano 229E (HCoV 229E) e produção de partículas virais ao longo do tempo, indicando que a atividade de G6PD modula essa produção. Além disso, as células deficientes em G6PD eram mais suscetíveis à morte celular mediada por HCoV 229E (69). O mesmo pode acontecer com SARS-CoV-2 nas células de pacientes com deficiência de G6PD.

Em março de 2020, Itália, Espanha, Estados Unidos, Alemanha, França e Irã foram os países que apresentaram os surtos mais graves de COVID-19, sendo as taxas de letalidade mais altas encontradas na Itália, Irã e Espanha (20). A região do mediterrâneo apresenta uma alta frequência da dG6PD, onde apenas na ilha de Sardenha, na Itália a prevalência varia de 10 a 15%, sendo a variante Mediterrânea comum nessa região (70). A variante mediterrânea geralmente está relacionada a apresentações fenotípicas mais significativas e embora outros fatores possam ser responsáveis pela gravidade da doença nesses países, a dG6PD deve ser considerada (71).

No Reino Unido foi verificado que maioria dos profissionais de saúde que morreram devido a COVID-19 eram negros, asiáticos ou de etnia minoritária. Enquanto nos Estados Unidos, a doença afetou indivíduos afro-americanos de forma mais significativa do que outras raças. A dG6PD é comum em negros e asiáticos e pode desempenhar papel na gravidade da doença e morte de COVID-19 nesses grupos (71).

A Coagulopatia e disfunção endotelial vascular foram propostas como complicações da COVID-19, sendo a coagulopatia também visualizada em indivíduos com dG6PD. Um exemplo é o caso de um jovem africano com dG6PD que apresentou uma crise hemolítica grave fatal com obstrução pulmonar. Desta forma, a infecção por SARS-CoV-2 pode ser um estímulo para hemólise e coagulopatia em indivíduos com dG6PD (71–73).

Jamerson *et al.* (2020) recomendaram a adição da dG6PD à lista de triagem em uma investigação para suspeitos de COVID-19, alegando que o não reconhecimento da dG6PD pode estar associado a casos graves de COVID-19 e piores resultados, tais como:

- O não reconhecimento da dG6PD na infecção viral pode causar crise hemolítica e pior resultado.
- O não reconhecimento da dG6PD pode ser um fator de risco para complicações não associada à crise hemolítica, mas associada à trombose venosa.
- A administração de hidroxicolorquina para o tratamento da COVID-19 em pacientes com dG6PD que não foi reconhecida pode levar a piores desfechos associados à crise hemolítica (74).

### **1.13. Justificativa**

A COVID-19 é um problema de saúde pública que apresenta amplo espectro clínico, variando de infecções assintomáticas até ao óbito. Grupos de riscos estão sendo associados a gravidade e ao óbito da doença. No entanto, ainda são poucas as informações sobre a relação de portadores de alterações genéticas e moleculares tais como a dG6PD com a progressão clínica da COVID-19. Tais informações podem auxiliar na tomada de decisões em relação a conduta médica nesses pacientes, a fim de diminuir desfechos negativos como óbito e internação na UTI.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Avaliar a influência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) na gravidade e progressão clínica de pacientes com COVID-19.

### **2.2. Objetivos Específicos**

- Descrever a prevalência da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) em pacientes com COVID-19.
- Avaliar se a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) está associada a parâmetros laboratoriais de gravidade em pacientes com COVID-19.
- Avaliar se a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (dG6PD) está associada a desfechos clínicos importantes em pacientes com COVID-19.

### 3. MÉTODOS

#### 3.1. Desenho de estudo

Trata-se de uma coorte prospectiva realizada com dados de três estudos maiores (Quadro 4) para avaliar a influência da dG6PD em pacientes com COVID-19.

#### 3.2. População, local e período de estudo

A população do estudo foi composta por indivíduos com suspeita clínica, epidemiológica e/ou radiológica de COVID-19 que procuraram atendimento no Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz (Figura 8A) e na Unidade de Pronto Atendimento (UPA) Campos Sales (Figura 8B) localizados no município de Manaus – AM, no período de 23 de março a 24 de maio de 2020.

Manaus é considerado o município mais populoso do Amazonas, com sua população estimada em 2,1 milhões de habitantes, superfície total de 11.458,5km<sup>2</sup>, equivalendo a 0,73% do território do estado do Amazonas e tornou-se um importante local de transmissão da SARS-CoV-2 no Brasil em poucas semanas.



**Figura 8.** A) Hospital e Pronto-Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz. B) Unidade de Pronto Atendimento (UPA) Campos Sales. Fonte: <http://www.amazonas.am.gov.br>.

### **3.3. Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos indivíduos com suspeita clínica de COVID-19 considerando critérios clínicos, epidemiológicos, e/ou radiológicos com 18 anos ou mais no momento da inclusão.

Foram excluídos indivíduos com história de hipersensibilidade, HIV/AIDS, que faziam uso crônico de corticosteroides ou agentes imunossupressores ou medicamentos que reconhecidamente prologam QTc, grávidas ou lactantes, com cirrose descompensada ou insuficiência renal crônica.

### **3.4. Dosagem da atividade da enzima G6PD**

A dosagem da atividade da enzima G6PD ocorreu através da utilização do SD Biosensor. O biosensor STANDARD G6PD foi projetado para medir e determinar quantitativamente a concentração total de hemoglobina e a atividade enzimática da G6PD em amostras de sangue total humano fresco com base em ensaios de refletometria. O biosensor foi utilizado com o dispositivo de teste STANDARD G6PD e o STANDARD Fita de verificação G6PD fabricada pela SD BIOSENSOR.

### **3.5. Procedimentos**

Os pacientes foram acompanhados durante 28 dias ou até ao óbito. Os parâmetros clínicos foram medidos diariamente pela equipe clínica do hospital desde o dia 1 até a alta ou morte. Os testes laboratoriais foram realizados de acordo com a rotina do hospital e a critério do médico. Os dados foram registrados eletronicamente no documento de origem e, em seguida, transferido para um banco de dados eletrônico (REDCap). Para realização do estudo foram utilizadas variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais (Quadro 2).

**Quadro 2.** Variáveis demográficas, clínicas e laboratoriais.

Variáveis	Classificação
Gênero Idade em anos Raça/Cor	Demográficas
Presença de diabetes Presença de insuficiência renal aguda Necessidade de transfusão Uso de insulina Uso de medicação prévia Tempo de internação na enfermaria Tempo de internação na unidade de terapia intensiva Tempo até a internação na unidade de terapia intensiva Óbito	Clínicas
Hemoglobina (g/dL) Hematócrito (%) Plaquetas (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) Creatinina (mg/dL) Bilirrubina total (mg/dL) Bilirrubina indireta (mg/dL) Bilirrubina direta (mg/dL) Glicose (mg/dL) Lactato desidrogenase (U/L) IL-6 (pg/mL) Ferritina Proteína C reativa (mg/L) Leucócitos (mm <sup>3</sup> ) Linfócitos (%) Neutrófilos (%) Alanina aminotransferase (U/L) Aspartate aminotransferase (U/L)	Laboratoriais

A Ventilação Mecânica Invasiva (VMI) foi recomendada quando  $PaO_2 / FiO_2 < 150$ , conforme protocolo hospitalar.

De acordo com a atividade da enzima G6PD, os pacientes foram divididos em três grupos: G6PD deficiente, G6PD intermediário e G6PD normal (Quadro 3).

**Quadro 3.** Classificação dos casos considerando a atividade de G6PD.

<b>Classificação G6PD</b>	<b>Atividade de G6PD</b>
G6PD normal	>6
G6PD intermediário	4-6
G6PD deficiente	<4

Foram considerados como parâmetros laboratoriais de gravidade os valores mínimos de hemoglobina e linfócitos; e os valores máximos de proteína C reativa, bilirrubina total, direta, indireta, AST, ALT e LDH do seguimento.

A progressão clínica da COVID-19 foi avaliada considerando internação na enfermaria e UTI após D1, tempo de internação na enfermaria e UTI, tempo até a internação na UTI e óbito em qualquer momento do seguimento.

### **3.6. Análise estatística**

As proporções entre os grupos foram comparadas por meio do teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Média e desvio padrão, bem como mediana e intervalo interquartil foram calculados para as variáveis contínuas e analisados por meio de ANOVA e Kruskal-Wallis, respectivamente. A análise de variância entre os grupos utilizando os parâmetros de gravidade foi realizada por meio de teste ANOVA com teste *post hoc* Bonferroni. A análise de associação foi realizada por meio de modelos de regressão logística e linear, sendo variáveis clínicas e laboratoriais dependentes e dG6PD como variável independente. Todas as análises foram realizadas no pacote estatístico Stata (v.13).

### 3.7. Aspectos éticos

Os três projetos maiores coordenados pelo pesquisador Dr. Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HDV), sendo seus respectivos números de CAAE listados no Quadro 4.

**Quadro 4.** Estudos maiores e seus respectivos números de CAAE.

Nome do estudo	Número de CAAE
<i>Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado</i>	30152620.1.0000.0005
<i>Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado</i>	30615920.2.0000.0005
<i>Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado</i>	30504220.5.0000.0005

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características demográficas, laboratoriais e clínicas

No total foram incluídos 801 pacientes, sendo 668 (83%) classificados como G6PD normal, 101 (13%) como G6PD intermediário e 32 (4%) como G6PD deficiente. A maioria dos pacientes eram do gênero masculino (61%), de raça/cor parda (75%) com idade média de 51 anos (Tabela 1).

Na admissão, a média de hemoglobina foi 12,7 mg/ dL, bilirrubina total foi 0,4 mg/ dL, bilirrubina direta e indireta foi 0,2 mg/dL e linfócitos foi 15,6%. LDH apresentou uma mediana de 716,5 U/L, PCR de 77, 6 mg/L, ALT de 48,5 U/L e AST de 41,7 U/L. O grupo de G6PD intermediário apresentou diferenças significativas na média de hemoglobina ( $p=0.001$ ), leucócitos ( $p<0.001$ ), linfócitos ( $p<0.001$ ) e neutrófilos ( $p<0.001$ ). A frequência de insuficiência renal aguda foi de 57% (249/437) e 26% (187/708) eram diabéticos (Tabela 1).

A proporção de óbitos foi de 30% no geral e maior no grupo G6PD deficiente ( $p= 0.008$ ). A frequência de internação na enfermaria após D1 foi de 3%, enquanto na UTI foi de 26%. O tempo médio de internação na enfermaria e UTI foi de 11 dias, e de 3 dias até a internação na UTI (Tabela 2).

A frequência de uso prévio de medicamentos foi de 93% (739/797), sendo antibiótico (71%), azitromicina (76%) e inibidor de ECA (31%) os mais utilizados. Nos estudos maiores, 42% dos pacientes utilizaram cloroquina combinada com antibiótico (Tabela 3).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas.

Variáveis	Total N=801	Normal N=668	Deficiente N=32	Intermediário N=101	P
Gênero, %					0.98
Masculino	489/801 (61,0)	407/668 (60,9)	20/32 (62,5)	62/101 (61,4)	
Feminino	312/801 (39,0)	261/668 (39,1)	12/32 (37,5)	39/101 (38,6)	
Idade, anos, média (DP)	51.1 (15.5)	51.2 (15.6)	53.2 (14.4)	49.8 (14.7)	0.51
Raça/cor, %					0.65
Branca	125/801 (15,6)	104/668 (15,6)	7/32 (21,9)	14/101 (13,9)	
Parda	597/801 (74,5)	499/668 (74,7)	21/32 (65,6)	77/101 (76,2)	
Preta	44/801 (5,5)	33/668 (4,9)	3/32 (9,4)	8/101 (7,9)	
Amarela	15/801 (1,9)	14/668 (2,1)	0/32 (0,0)	1/101 (1,0)	
Indígena	20/801 (2,5)	18/668 (2,7)	1/32 (3,1)	1/101 (1,0)	
Hemoglobina, g/dL, média (DP)	12.7 (1.9)	12.6 (1.9)	12.8 (1.9)	13.3 (1.8)	<b>0.001</b>
Hematócrito, % , média (DP)	40.3 (8.0)	40.1 (8.2)	40.2 (5.2)	41.8 (7.6)	0.14
Plaquetas, 103/mm <sup>3</sup> , média (DP)	277.3 (111.9)	280.4 (111.2)	274.6 (157.2)	258.5 (99.7)	0.19
Creatinina, mg/dL, mediana (IQR)	0.9 (0.8-1.3)	0.9 (0.8-1.4)	0.9 (0.8-1.2)	0.9 (0.7-1.1)	0.57
Bilirrubina total, mg/dL, mediana (IQR)	0.4 (0.3-0.6)	0.4 (0.3-0.6)	0.3 (0.2-0.8)	0.3 (0.3-0.5)	0.27
Bilirrubina indireta, mg/dL, mediana (IQR)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.4)	0.2 (0.1-0.5)	0.2 (0.2-0.3)	0.88
Bilirrubina direta, mg/dL, mediana (IQR)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.3)	0.2 (0.1-0.2)	0.15
Glicose, mg/dL, mediana (IQR)	174.5 (134.0-232.0)	174.0 (135.0-234.5)	131.0 (127.0-178.0)	183.0 (123.0-241.0)	0.055
Lactato desidrogenase, U/L, mediana (IQR)	716.5 (432.0-1030.5)	721.5 (437.0-1040.0)	772.0 (628.0-999.0)	632.5 (350.0-902.5)	0.38
IL-6, pg/mL, mediana (IQR)	74.6 (19.7-184.8)	73.4 (19.7-185.8)	106.9 (48.0-195.0)	74.6 (11.9-146.7)	0.51
Ferritina, mediana (IQR)	936.5 (528.0-1650.0)	936.5 (528.0-1680.0)	948.5 (457.5-1260.0)	901.5 (529.0-1255.0)	0.94
Proteína C reativa, mg/L, mediana (IQR)	77.6 (57.4-97.6)	78.5 (58.5-99.9)	76.7 (67.6-84.1)	75.2 (37.3-89.9)	0.14
Leucócitos, mm <sup>3</sup> , média (DP)	10.7 (8.6)	11.3 (9.2)	8.5 (4.4)	7.7 (4.5)	<b>&lt;0.001</b>
Linfócitos, %, média (DP)	15.6 (11.7)	14.5 (11.0)	15.3 (10.2)	22.8 (13.6)	<b>&lt;0.001</b>
Neutrófilos, %, média (DP)	76.6 (15.6)	77.8 (15.4)	76.8 (12.9)	68.8 (15.7)	<b>&lt;0.001</b>
Alanina aminotransferase, U/L, mediana (IQR)	48.5 (30.9-78.4)	49.1 (30.3-78.4)	43.3 (22.8-55.2)	47.2 (33.9-78.8)	0.31
Aspartato aminotransferase, U/L, mediana (IQR)	41.7 (27.6-65.1)	42.7 (27.2-66.8)	40.4 (29.6-63.4)	38.5 (28.2-62.8)	0.84
Insuficiência Renal Aguda, %	249/437 (57,0)	225/384 (58,6)	10/18 (55,6)	14/35 (40,0)	0.10
Transfusão, %	3/795 (0,4)	2/663 (0,3)	0/31 (0,0)	1/101 (1,0)	0.54
Diabetes, %	187/708 (26,4)	157/589 (26,7)	4/30 (13,3)	26/89 (29,2)	0.22
Uso de insulina, %	100/552 (18,1)	92/476 (19,3)	1/20 (5,0)	7/56 (12,5)	0.14

**Tabela 2.** Características clínicas no seguimento.

Variáveis	Total N=801	Normal N=668	Deficiente N=32	Intermediário N=101	P
Óbito, %	240/801 (30,0)	212/668 (31,7)	11/32 (34,4)	17/101 (16,8)	<b>0.008</b>
Internação após D1, %	6/233 (2,6)	5/181 (2,8)	0/7 (0,0)	1/45 (2,2)	0.89
Internação na UTI após D1, %	54/205 (26,3)	50/178 (28,1)	1/9 (11,1)	3/18 (16,7)	0.33
Tempo de Internação, Média (DP)	10.5 (5.9)	10.4 (5.9)	11.9 (6.3)	10.5 (6.0)	0.76
Tempo de Internação na UTI, Média (DP)	10.7 (7.0)	11.3 (7.2)		6.3 (2.5)	0.26
Tempo até a Internação na UTI, Média (DP)	3.4 (2.7)	3.4 (2.7)	6.0 (.)	2.7 (1.5)	0.57

**Tabela 3.** Medicações utilizadas previamente e nos estudos maiores.

Variáveis	Total N=801	Normal N=668	Deficiente N=32	Intermediário N=101	P
Medicação utilizada nos estudos, %					0.44
Cloroquina	59/801 (7,4)	48/668 (7,2)	2/32 (6,3)	9/101 (8,9)	
Cloroquina+Antibiótico	340/801 (42,4)	290/668 (43,4)	15/32 (46,9)	35/101 (34,7)	
Antibiótico	74/801 (9,2)	63/668 (9,4)	4/32 (12,5)	7/101 (6,9)	
Controle	48/801 (6,0)	36/668 (5,4)	2/32 (6,3)	10/101 (9,9)	
Medicação prévia, %	280/801 (35,0)	231/668 (34,6)	9/32 (28,1)	40/101 (39,6)	0.94
Hidrocloroquina ou cloroquina nos últimos 30 dias, %	739/797 (92,7)	616/664 (92,8)	30/32 (93,8)	93/101 (92,1)	0.56
Ibuprofeno, %	71/769 (9,2)	62/643 (9,6)	3/30 (10,0)	6/96 (6,3)	0.87
Corticóide, %	19/737 (2,6)	15/614 (2,4)	1/30 (3,3)	3/93 (3,2)	0.39
Antibiótico, %	69/738 (9,3)	61/615 (9,9)	1/30 (3,3)	7/93 (7,5)	0.41
Azitromicina, %	524/740 (70,8)	443/617 (71,8)	20/30 (66,7)	61/93 (65,6)	0.72
Broncodilatador, %	370/486 (76,1)	315/412 (76,5)	13/19 (68,4)	42/55 (76,4)	0.30
Inibidor da ECA,	47/740 (6,4)	43/617 (7,0)	1/30 (3,3)	3/93 (3,2)	0.11
Bloqueador de Cálcio, %	226/739 (30,6)	195/616 (31,7)	11/30 (36,7)	20/93 (21,5)	0.20
Estatina, %	22/739 (3,0)	21/616 (3,4)	1/30 (3,3)	0/93 (0,0)	0.81
Imunobiológico, %	32/739 (4,3)	26/616 (4,2)	2/30 (6,7)	4/93 (4,3)	0.90
Antirretroviral, %	1/739 (0,1)	1/616 (0,2)	0/30 (0,0)	0/93 (0,0)	0.58

#### 4.2. Características laboratoriais no seguimento

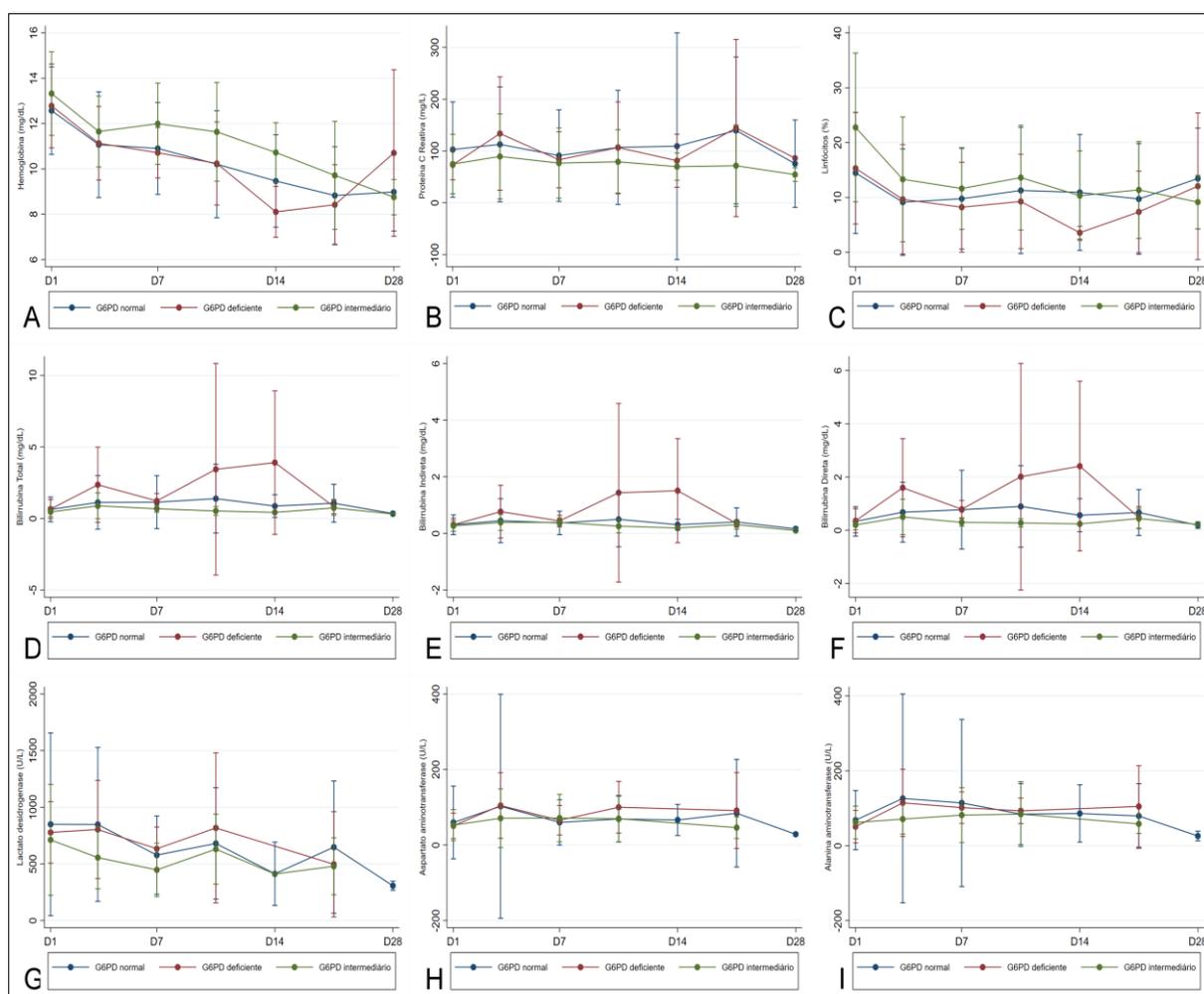
A média de hemoglobina apresentou pequena variação ao longo do seguimento, sendo o grupo de G6PD intermediário o que apresentou as médias de hemoglobina mais altas. O grupo de G6PD deficiente mantém o perfil de declínio da média ao longo do tempo, com uma queda mais acentuada no D14, voltando a subir até o D28 (Figura 9A).

O grupo de G6PD deficiente foi o que apresentou maior variação na média de PCR, no entanto quando comparada com os grupos de G6PD normal e intermediário, quase não houve diferença entre as médias (Figura 9B).

A média de linfócitos demonstrou variação parecida ao longo do seguimento nos três grupos, sendo o grupo de G6PD deficiente o que apresentou as menores médias, com uma maior queda no D14 (Figura 9C).

Em relação a bilirrubina total, indireta e direta, foi observado que a média manteve um padrão semelhante entre elas, sendo o grupo de G6PD deficiente o que apresentou as maiores médias ao longo do seguimento com um pico no D14 (Figura 9D-F).

As médias de LDH, AST e ALT não apresentaram grandes variações ao longo do seguimento e entre os grupos de G6PD normal, deficiente e intermediário (Figura 9G-I). Apesar das médias de alguns parâmetros se destacarem no seguimento, em todos eles os desvios padrões se sobrepuseram (Figura 9).



**Figura 9.** Distribuição da média e desvio padrão dos parâmetros laboratoriais no seguimento.

### 4.3. Parâmetros laboratoriais de gravidade

A hemoglobina mínima do seguimento foi maior no grupo G6PD intermediário quando comparada com o grupo G6PD deficiente ( $p=0.033$ ) e G6PD normal ( $p=0.000$ ) (Figura 10A). Os valores mínimos de linfócitos também foram maiores no grupo G6PD intermediário quando comparados com o grupo G6PD deficiente ( $p=0.000$ ) e G6PD normal ( $p=0.000$ ) (Figura 10C). A bilirrubina total máxima foi maior no grupo G6PD deficiente quando comparada ao G6PD intermediário ( $p=0.011$ ), assim como os valores máximos de bilirrubina direta que também foram maiores no grupo G6PD deficiente em relação ao grupo G6PD intermediário ( $p=0.006$ ) (Figura 10D,F). Os valores máximos de PCR ( $p=0.068$ ), bilirrubina indireta ( $p=0.065$ ), LDH ( $p=0.350$ ), AST ( $p=0.614$ ) e ALT ( $p=0.435$ ) não foram significativamente diferentes (Figura 10B,E,G-I).

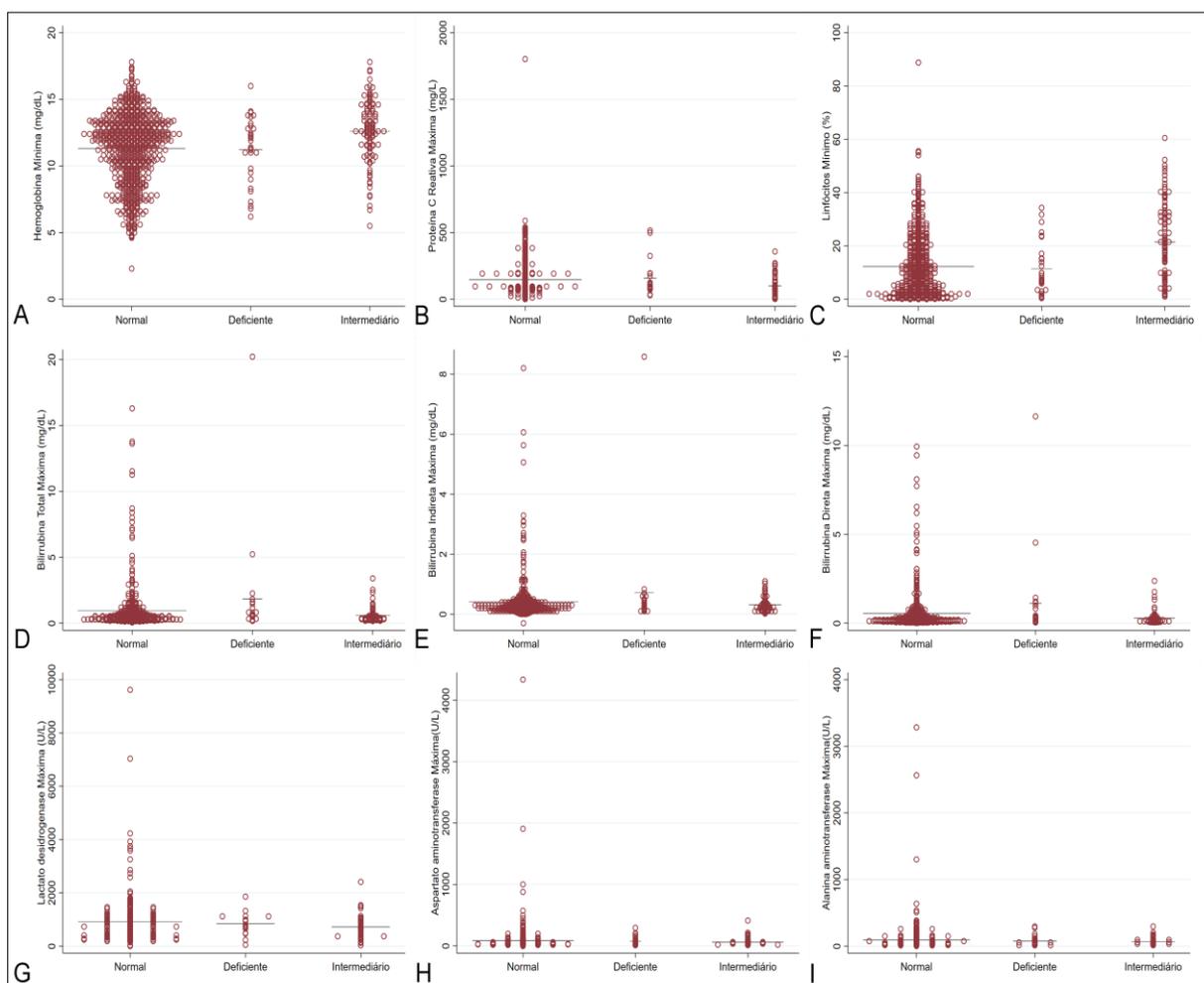
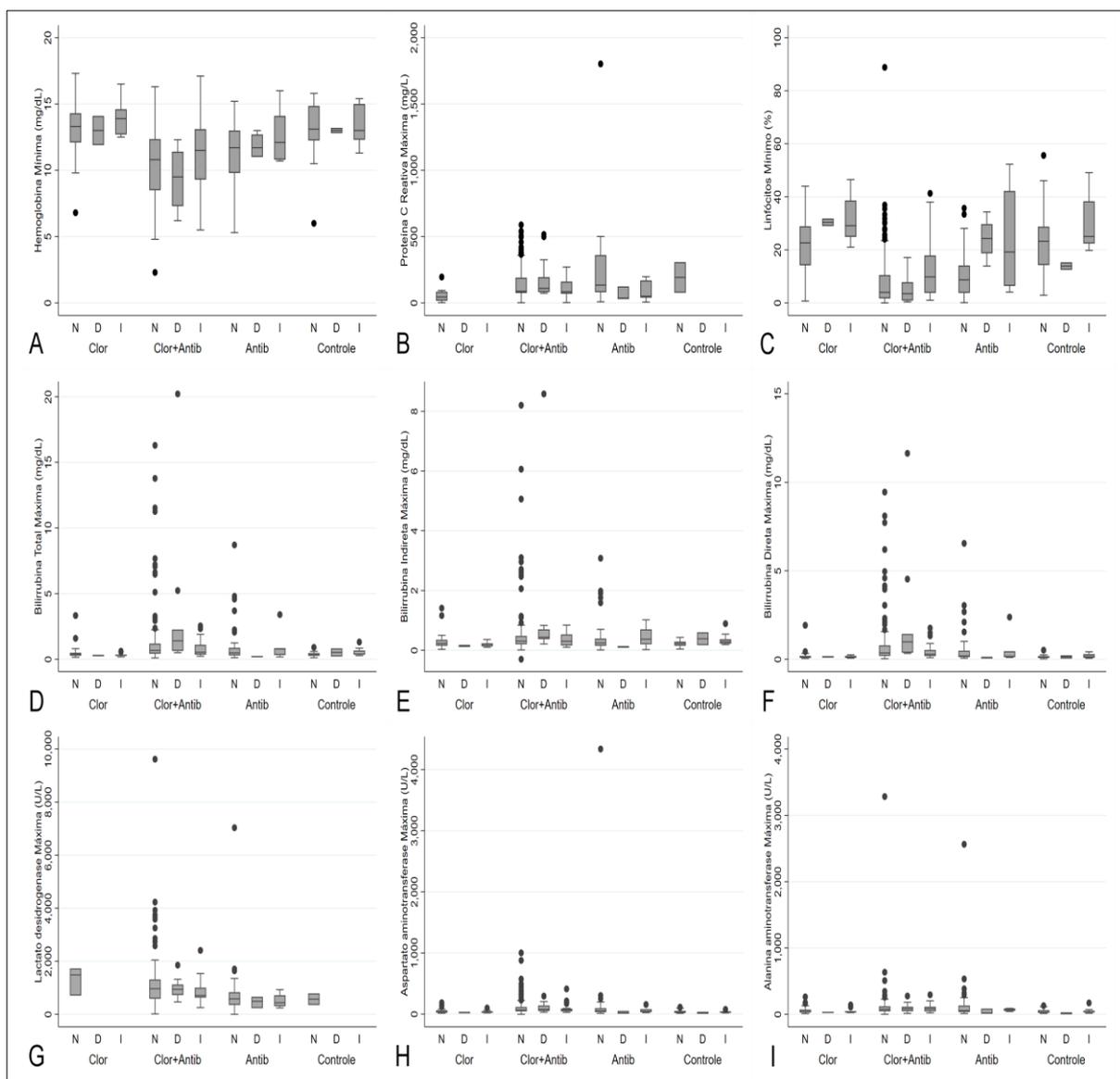


Figura 10. Parâmetros laboratoriais de gravidade.

Os parâmetros laboratoriais de gravidade também foram comparados em relação a utilização de cloroquina e antibiótico. Aparentemente os valores mínimos de hemoglobina foram menores no grupo G6PD deficiente que utilizou cloroquina combinada com antibiótico (Figura 11A,C). Os valores máximos de bilirrubina total e direta demonstraram ser maiores também no grupo G6PD deficiente que utilizou cloroquina combinada com antibiótico (Figura 11D,F).



**Figura 11.** Parâmetros laboratoriais de gravidez em relação a utilização de cloroquina e antibiótico.

**N**=G6PD normal;  
**D**=G6PD deficiente;  
**I**=G6PD intermediário.  
**Clor**=Utilizaram apenas de cloroquina;  
**Clor+Antib**=Utilizaram cloroquina combinada com antibiótico;  
**Antib**=Utilizaram apenas antibiótico;  
**Controle**= Não utilizaram cloroquina e/ou antibiótico.

#### 4.4. Associação da dG6PD com parâmetros laboratoriais e clínicos

Na análise de associação, pacientes G6PD deficiente apresentaram relação positiva com os valores máximos de bilirrubina total ( $\beta=0.883$ ;  $p=0.030$ ) e direta ( $\beta=0.577$ ;  $p=0.026$ ). Também demonstraram relação negativa com os valores mínimos de hemoglobina ( $\beta= -0.081$ ;  $p=0.868$ ) e linfócitos ( $\beta= -0.864$ ;  $p=0.690$ ), entretanto não foram significativas (Tabela 4).

O grupo G6PD deficiente, quando comparado ao grupo G6PD normal, se apresentou como um fator de risco ao óbito ( $\beta=1.127$ ;  $p=0.754$ ) por COVID-19, no entanto não foi estatisticamente significativa (Tabela 5).

**Tabela 4.** Análise de associação da dG6PD com parâmetros laboratoriais de gravidade e fatores clínicos.

	<b>Coefficiente</b>	<b>P</b>	<b>IC*95%</b>	
<b>Tempo de Internação (dias)</b>				
dG6PD	1.495	0.454	-2.435	5.425
<b>Tempo na UTI (dias)</b>				
dG6PD	0.000	-	-	-
<b>Tempo até a UTI (dias)</b>				
dG6PD	2.580	0.355	-2.968	8.128
<b>Hemoglobina (mínima)</b>				
dG6PD	-0.081	0.868	-1.041	0.879
<b>Proteína C reativa (máxima)</b>				
dG6PD	11.359	0.722	-51.37	74.084
<b>Linfócitos (mínimo)</b>				
dG6PD	-0.864	0.690	-5.118	3.389
<b>Bilirrubina total (máxima)</b>				
dG6PD	0.883	<b>0.030</b>	0.085	1.681
<b>Bilirrubina indireta (máxima)</b>				
dG6PD	0.301	0.071	-0.026	0.629
<b>Bilirrubina direta (máxima)</b>				
dG6PD	0.577	<b>0.026</b>	0.068	1.086
<b>Lactato desidrogenase (máxima)</b>				
dG6PD	-75.533	0.718	-487.1	336.04
<b>Alanina aminotransferase (máxima)</b>				
dG6PD	-16.659	0.651	-89.01	55.695
<b>Aspartato aminotransferase (máxima)</b>				
dG6PD	-9.092	0.823	-89.04	70.856

\*IC=Intervalo de Confiança.

**Tabela 5.** Análise de associação da dG6PD com a progressão clínica de pacientes com COVID-19.

	<b>RC*</b>	<b>P</b>	<b>IC**95%</b>	
<b>Óbito</b>				
dG6PD	1.127	0.754	0.534	2.379
<b>Internação na enfermaria</b>				
dG6PD	1.000	-	-	-
<b>Internação na unidade de terapia intensiva</b>				
dG6PD	0.320	0.289	0.039	2.625
<b>Transfusão</b>				
dG6PD	0.558	0.572	0.074	4.222

\*RC=Razão de Chances; \*\*IC=Intervalo de Confiança.

## 5. DISCUSSÃO

As características demográficas dos casos de COVID-19 encontradas no estudo demonstraram que o sexo masculino foi o mais frequente e a idade média de 51 anos. Souza e colaboradores também relataram uma maior frequência do sexo masculino e idade mediana de 59 anos em casos confirmados de COVID-19 no Brasil (42). Estudos realizados na China apresentaram uma frequência mediana de 56,5% do sexo masculino e idade mediana de 41 anos em pacientes com COVID-19 (75).

Esse é o primeiro estudo que demonstra a prevalência da dG6PD em pacientes com COVID-19, sendo de 17% considerando indivíduos G6PD deficientes e intermediários. Um inquérito populacional geral realizado pelo grupo de pesquisa do Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema (IPCCB) vinculado a FMT-HVD, encontrou uma prevalência de 5,6% na região Amazônica, 4% no estado do Amazonas e de 3,3% em Manaus da dG6PD, levando em consideração indivíduos G6PD deficientes e intermediários (dados não publicados), demonstrando que a prevalência da dG6PD entre pacientes com COVID-19 foi alta.

Em Manaus foi encontrada uma prevalência de 4,5% da dG6PD em indivíduos do gênero masculino residentes de áreas endêmicas de malária, sendo identificadas as variantes G6PD A e Mediterrânea (76). Pacientes com malária apresentaram uma prevalência de 13,9% da dG6PD, sendo relatadas as variantes G6PD A- e G6PD A+ (77). Tais dados reforçam a alta prevalência da dG6PD encontrada entre pacientes com COVID-19.

A alta prevalência da dG6PD entre pacientes com COVID-19 possivelmente ocorre devido a susceptibilidade das células deficientes a infecção viral. Wu *et al.* (2008) verificaram que células com dG6PD foram mais susceptíveis a infecção pelo coronavírus humano 229E (HCoV 229E) *in vitro*, sugerindo que o estresse oxidativo presente nas células deficientes em G6PD fornece um meio mais adequado para infecção e replicação viral (69).

Evidências sugerem que o estresse oxidativo caracterizado por uma superprodução de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS) e um sistema antioxidante limitado desempenham um papel importante na patogênese da infecção por SARS-CoV, como também na progressão e gravidade da doença respiratória (78–81).

Cecchini e Cecchini (2020) propõem que o estresse oxidativo exerce um papel na patogênese da COVID-19, influenciando na inflamação, mecanismo de coagulação

do sangue e exacerbação da hipóxia, e acreditam que a interação entre o estresse oxidativo e esses mecanismos possam ser relevantes na gravidade dos sintomas apresentados por pacientes com infecção por SARS-CoV-2 (82). Diante disso, o estresse oxidativo poderia explicar a maior proporção significativa de óbitos nos pacientes G6PD deficientes com COVID-19 encontrada no estudo (83).

A dG6PD apresentou uma relação positiva com o aumento de valores máximos de bilirrubina total e direta em pacientes com COVID-19, possivelmente a relação com a bilirrubina total sendo influenciada pela bilirrubina direta. A dG6PD é frequentemente associada a hemólise, o que explicaria o aumento da bilirrubina indireta (55,84).

No entanto, no estudo não foi encontrada diferença na bilirrubina indireta entre os grupos de G6PD deficiente, normal e intermediário, e a média de hemoglobina e hematócrito não estavam fora da normalidade, sugerindo que a relação da dG6PD e a bilirrubina não pode ser explicada apenas pela hemólise.

Gotsman e Muszkat (2001) relataram que os valores de bilirrubina total e direta foram significativamente maiores em pacientes com dG6PD internados com hepatite A e tal aumento não foi relacionado a hemólise. Os autores discutiram que o aumento de bilirrubina direta em pacientes com dG6PD possa estar relacionado a danos diretos ao fígado e que a dG6PD possa predispor ao metabolismo anormal de bilirrubina durante uma infecção aguda, embora o mecanismo para esse processo não seja claro (84).

Frequentemente testes de função hepática anormais são observados em pacientes internados com COVID-19, sendo visualizadas alterações nos níveis de AST, ALT, gamaglutamiltransferase (GGT), fosfatase alcalina (FA) e bilirrubina. A relação das alterações desses parâmetros com a progressão da COVID-19 ainda não é clara, uma vez que resultados de estudos divergem sobre a associação dos testes de função hepática anormais com a gravidade e mortalidade da doença (85).

No estudo não foi encontrada diferença nos níveis de AST e ALT quando comparado por grupos de G6PD deficiente, intermediário e normal. No entanto, a dosagem de AST e ALT não foi realizada em todos os participantes do estudo, o que pode ter influenciado nos resultados.

Aparentemente os pacientes com COVID-19 com dG6PD que utilizaram cloroquina combinada com antibiótico apresentaram uma diminuição da hemoglobina. Deficientes de dG6PD não são indicados para utilizarem cloroquina, devido ao risco de hemólise que a droga pode causar a esses indivíduos (52).

Maillart e colaboradores relataram um caso de hemólise grave em paciente com dG6PD e COVID-19 que utilizou hidroxiclороquina combinada com azitromicina e concluíram que o homem de 65 anos teve internação na UTI devido a SRAG provocada pela infecção por SARS-CoV-2, hemólise aguda devido a dG6PD e insuficiência renal aguda devido à hemólise (86).

Os níveis de hemoglobina e linfócitos foram maiores no grupo de pacientes G6PD intermediário com COVID-19, o que não era esperado. Talvez a variante presente nesses indivíduos possa estar influenciando nesses resultados, pois o tipo de variante está relacionado com os efeitos clínicos da dG6PD e mesmo com a atividade enzimática reduzida, pode haver poucos ou nenhum efeito clínico (59,87).

## **6. LIMITAÇÕES DA PESQUISA E PERSPECTIVAS**

As limitações do estudo foram caracterizadas por não conseguir avaliar a influência da dG6PD com outros marcadores de gravidade da COVID-19, por exemplo, dímero D. A maioria dos parâmetros laboratoriais de gravidade utilizados foram medidos apenas a critério do médico, impossibilitando a análise em todos os pacientes.

Diante dos achados do estudo, pretende-se fazer análises genômicas e transcriptômicas para avaliar com mais precisão a influência da dG6P na gravidade e progressão clínica de pacientes com COVID-19.

## 7. CONCLUSÕES

A prevalência da dG6PD foi alta entre pacientes com COVID-19 que procuraram atendimento em unidades de referência em Manaus-AM, sugerindo uma maior susceptibilidade dos pacientes deficientes em G6PD a infecção pelo SARS-CoV-2.

A diminuição da hemoglobina foi visualizada em pacientes com dG6PD que utilizaram cloroquina e antibiótico, evidenciando a necessidade de triagem para dG6PD em pacientes com COVID-19, principalmente se o protocolo terapêutico estabelece a utilização de cloroquina combinada com antibiótico, que devem ser administradas com cautela nos pacientes com dG6PD.

A investigação da dG6PD deve ser levada em consideração nos aumentos de bilirrubina total e direta em pacientes com COVID-19.

A dG6PD parece influenciar na infecção e progressão da doença por SARS-CoV-2. No entanto, os mecanismos envolvidos nesses processos ainda não são claros. Desta forma, mais estudos são necessários para avaliar a relação entre a dG6PD e a COVID-19.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
2. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus – China [Internet]. World Health Organization, disease outbreak news. 2020 [cited 2020 Sep 9]. p. 14–6. Available from: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>
3. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus – Thailand (ex-China) [Internet]. World Health Organization, disease outbreak news. 2020 [cited 2020 Sep 9]. p. 14–6. Available from: <https://www.who.int/csr/don/14-january-2020-novel-coronavirus-thailand-ex-china/en/>
4. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus – Japan (ex-China) [Internet]. World Health Organization, disease outbreak news. 2020 [cited 2020 Sep 9]. p. 14–6. Available from: <https://www.who.int/csr/don/17-january-2020-novel-coronavirus-japan-ex-china/en/>
5. World Health Organization (WHO). Novel Coronavirus – Republic of Korea (ex-China) [Internet]. World Health Organization, disease outbreak news. 2020 [cited 2020 Sep 9]. p. 14–6. Available from: <https://www.who.int/csr/don/21-january-2020-novel-coronavirus-republic-of-korea-ex-china/en/>
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). First Travel-related Case of 2019 Novel Coronavirus Detected in United States [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, (CDC). 2020 [cited 2020 Sep 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/media/releases/2020/p0121-novel-coronavirus-travel-case.html>
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
8. World Health Organization (WHO). COVID 19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum: towards a research roadmap [Internet]. COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC) Global research and innovation forum. 2020 [cited 2020 Sep 9]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-public-health-emergency-of->

- international-concern-(pheic)-global-research-and-innovation-forum
9. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. 2020;
  10. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of covid-19. *Turkish J Med Sci*. 2020;50(SI-1):563–70.
  11. Lai C-C, Liu YH, Wang C-Y, Wang Y-H, Hsueh S-C, Yen M-Y, et al. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53:404–12.
  12. Ali I, Alharbi OML. COVID-19: Disease , management , treatment , and social impact. *Sci Total Environ*. 2020;
  13. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update. 2020; Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200914-weekly-epi-update-5.pdf?sfvrsn=cf929d04\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200914-weekly-epi-update-5.pdf?sfvrsn=cf929d04_2)
  14. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico Especial Doença pelo Coronavírus COVID-19. 2020; Available from: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/September/09/Boletim-epidemiologico-COVID-30.pdf>
  15. Fundação de Vigilância em Saúde do Amazonas (FVS-AM). BOLETIM DIÁRIO COVID-19 NO AMAZONAS 16/9/2020. 2020; Available from: [http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/16\\_09\\_20\\_BOLETIM\\_DIÁRIO\\_DE\\_CASOS\\_COVID-19.pdf](http://www.fvs.am.gov.br/media/publicacao/16_09_20_BOLETIM_DIÁRIO_DE_CASOS_COVID-19.pdf)
  16. Vijaykrishna D, Smith GJD, Zhang JX, Peiris JSM, Chen H, Guan Y. Evolutionary Insights into the Ecology of Coronaviruses. *J Virol*. 2007;81(8):4012–20.
  17. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2018;100:163–88.
  18. Drosten C, Günther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1967–76.
  19. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N*

- Engl J Med. 2012;367(19):1814–20.
20. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of covid-19. *Viruses*. 2020;12(4):1–17.
  21. Yi Y, Lagniton PNP, Ye S, Li E, Xu RH. COVID-19: What has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1753–66.
  22. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Clin Chim Acta*. 2020;508:254–66.
  23. Adhikari SP, Meng S, Wu Y, Mao Y, Ye R, Wang Q, et al. Epidemiology , causes , clinical manifestation and diagnosis , prevention and control of coronavirus disease ( COVID-19 ) during the early outbreak period : a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;1–12.
  24. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;
  25. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *J Am Med Assoc*. 2020;323(18):1843–4.
  26. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; 2020;39(6):1011–9.
  27. Li L, Huang T, Zheng W, Liang Y, Huang T, Zhang H, et al. COVID - 19 patients ' clinical characteristics , discharge rate , and fatality rate of meta - analysis. *J Med Virol*. 2020;(March):1–7.
  28. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS- CoV-2 in Wuhan , China. *Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(February):1730–41.
  29. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. 2020;80:104–406.
  30. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061–9.

31. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
32. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico: Doença pelo Novo Coronavírus 2019 -COVID-19. *Bol Epidemiológico* [Internet]. 2020;1–18. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/2020-02-21-Boletim-Epidemiologico03.pdf>
33. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1131–4.
34. Xavier AR, Silva JS, Lacerda GS, Kanaan S. COVID-19 : manifestações clínicas e laboratoriais na infecção pelo novo coronavírus. *J Bras Patol e Med Lab*. 2020;1–9.
35. Pizzol JLD, Hora VP da, Reis AJ, Vianna J, Ramis I, Groll A Von, et al. Laboratory diagnosis for Covid-19: A mini-review. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2020;53:1–5.
36. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *J Am Med Assoc*. 2020;323:2249–51.
37. Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019. 2020; Available from: [https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af\\_gvs\\_coronavirus\\_6ago20\\_ajustes-finais-2.pdf](https://portalarquivos.saude.gov.br/images/af_gvs_coronavirus_6ago20_ajustes-finais-2.pdf)
38. Harapan H, Itoh N, Yufika A, Winardi W, Keam S. Coronavirus disease 2019 (COVID-19 ): A literature review. *J Infect Public Health*. 2020;13:667–73.
39. Ministério da Saúde. ORIENTAÇÕES PARA O MANEJO DE PACIENTES COM COVID-19. 2020;
40. Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. *Life Sci*. 2020;
41. Iser BPM, Sliva I, Raymundo VT, Poletto MB, Schuelter-Trevisol F, Bobinski F. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. *Epidemiol e Serv saude*

- Rev do Sist Unico Saude do Bras. 2020;29(3):e2020233.
42. de Souza WM, Buss LF, Candido D da S, Carrera JP, Li S, Zarebski AE, et al. Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil. *Nat Hum Behav.* 2020;4(8):856–65.
  43. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192–206.
  44. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-COV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Mol Basis Dis.* 2020;
  45. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr. The Indian Journal of Pediatrics;* 2020;87(April):281–6.
  46. Esakandari H, Nabi-afjadi M, Fakkari-afjadi J, Farahmandian N, Miresmaeili S, Bahreini E. A comprehensive review of COVID-19 characteristics. *Biol Proced Online. Biological Procedures Online;* 2020;2:1–10.
  47. Ministério da Saúde. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. 2020; Available from: <https://saude.gov.br/images/pdf/2020/August/12/COVID-11ago2020-17h16.pdf>
  48. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, Hooft J van't, Abd-Elsalam S, Abdo EF, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *MedRxiv.* 2020;
  49. Vijayvargiya P, Esquer Garrigos Z, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR. Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof). *Mayo Clin Proc.* 2020;95(7):1454–66.
  50. 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.* 2020;30(3):269–71.
  51. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis.* 2020;71:732–9.
  52. Fundação Oswaldo Cruz/Insituto de Tecnologia em Fármacos. Farmanguinhos

- cloroquina. 2019; Available from: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp)
53. Minucci A, Giardina B, Zuppi C, Capoluongo E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase laboratory assay: How, when, and why? *IUBMB Life*. 2009;61(1):27–34.
  54. Luzzatto L, Battistuzzi G. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. *Adv Hum Genet*. 1985;
  55. Cappellini M, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008;371(9606):64–74.
  56. Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: From genotype to phenotype. *Haematologica*. 2006;91(10):1303–6.
  57. Martini G, Toniolo D, Vulliamy T, Luzzatto L, Dono R, Viglietto G, et al. Structural analysis of the X-linked gene encoding human glucose 6-phosphate dehydrogenase. *EMBO J*. 1986;5(8):1849–55.
  58. Luzzatto L, Nannelli C, Notaro R. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Inc; 2016;30(2):373–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.11.006>
  59. Frank JE. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* [Internet]. 2005;72(7):1277–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16225031>
  60. Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, Hall SA, Beutler E. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Blood Cells, Mol Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;42(3):267–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmd.2008.12.005>
  61. Howes RE, Dewi M, Piel FB, Monteiro WM, Battle KE, Messina JP, et al. Spatial distribution of G6PD deficiency variants across malaria-endemic regions. *Malar J*. 2013;12(1):1–15.
  62. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev*. 2007;21(5):267–83.
  63. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Am J Heal Pharm*. 2018;75(3):97–104.
  64. Edwards CQ. Anemia and the liver hepatobiliary manifestations of anemia. *Clin*

- Liver Dis. 2002;6(4):891–907.
65. Ibrahim H, Perl A, Smith D, Lewis T, Kon Z, Goldenberg R, et al. Therapeutic blockade of inflammation in severe COVID-19 infection with intravenous N-acetylcysteine. *Clin Immunol.* 2020;
  66. Palmer K, Dick J, French W, Floro L, Ford M. Methemoglobinemia in Patient with G6PD Deficiency and SARS-CoV-2 Infection. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2279–81.
  67. Beauverd Y, Adam Y, Assouline B, Samii K. COVID-19 infection and treatment with hydroxychloroquine cause severe haemolysis crisis in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Eur J Haematol.* 2020;105(3):357–9.
  68. Mastroianni F, Colombie V, Claes G, Gilles A, Vandergheynst F, Place S. Hydroxychloroquine in a G6PD-Deficient Patient with COVID-19 Complicated by Haemolytic Anaemia: Culprit or Innocent Bystander ? *Eur J Case Reports Intern Med.* 2020;
  69. Wu YH, Tseng CP, Cheng ML, Ho HY, Shih SR, Chiu DTY. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency enhances human coronavirus 229E infection. *J Infect Dis.* 2008;197(6):812–6.
  70. Pinna A, Solinas G, Masia C, Zinellu A, Carru C, Carta A. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a sardinian population, Italy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(4):1328–32.
  71. Vick DJ. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency and COVID-19 Infection. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1803–4.
  72. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;1–3.
  73. Albertsen J, Ommen HB, Wandler A, Munk K. Fatal haemolytic crisis with microvascular pulmonary obstruction mimicking a pulmonary embolism in a young African man with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Br Med J.* 2014;1–5.
  74. Jamerson BD, Haryadi TH, Bohannon A. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency : An Actionable Risk Factor for Patients with COVID-19? *Arch Med*

- Res. 2020;
75. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 ( COVID-19 ) in China : A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80:656–65.
  76. Santana MS, Monteiroa WM, Siqueiraa AM, Costa MF, Sampaio V, Lacerdaa M V., et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the brazilian amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(5):301–6.
  77. Brito-Sousa JD, Santos TC, Avalos S, Fontecha G, Melo GC, Val F, et al. Clinical Spectrum of Primaquine-induced Hemolysis in Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency: A 9-Year Hospitalization-based Study from the Brazilian Amazon. *Clin Infect Dis.* 2019;69(8):1440–2.
  78. Delgado-roche L, Mesta F. Oxidative Stress as Key Player in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ( SARS-CoV ) Infection. *Arch Med Res.* 2020;51:384–7.
  79. Lin CW, Lin KH, Hsieh TH, Shiu SY, Li JY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like protease-induced apoptosis. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;46(3):375–80.
  80. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of Oxidative Stress and Toll-like Receptor 4 Signaling as a Key Pathway of Acute Lung Injury. *Cell.* 2008;133(2):235–49.
  81. Smits SL, De Lang A, Van Den Brand JMA, Leijten LM, Van Ijcken WF, Eijkemans MJC, et al. Exacerbated innate host response to SARS-CoV in aged non-human primates. *PLoS Pathog.* 2010;6(2).
  82. Cecchini R, Cecchini AL. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. *Med Hypotheses.* 2020;
  83. Aydemir D, Ulusu NN. Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 ( COVID-19 ) infections and deaths ? *Pathog Glob Health [Internet].* Taylor & Francis; 2020;114(3):109–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1751388>
  84. Gotsman I, Muszkat M. ACUTE VIRAL HEPATITIS A AND GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE DEFICIENCY Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency is associated with increased initial clinical severity of

- acute viral hepatitis A. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1239–43.
85. Bertolini A, van de Peppel IP, Bodewes FAJA, Moshage H, Fantin A, Farinati F, et al. Abnormal liver function tests in COVID-19 patients: relevance and potential pathogenesis. *Hepatology*. 2020;0–2.
86. Maillart E, Leemans S, Van Noten H, Vandergraesen T, Mahadeb B, Salaouatchi MT, et al. A case report of serious haemolysis in a glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient COVID-19 patient receiving hydroxychloroquine. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. Taylor & Francis; 2020;52(9):659–61. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1774644>
87. Monteiro WM, Val FFA, Siqueira AM, Franca GP, Sampaio VS, Melo GC, et al. G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014;109(August):553–68.

## 9. ANEXOS E APÊNDICES

### 9.1. Procedimento Operacional Padrão (POP) para triagem de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase utilizando o SD Biosensor.

#### PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO

#### INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA CARLOS BORBOREMA

#### FUNDAÇÃO DE MEDICINA TROPICAL DOUTOR HEITOR VIEIRA DOURADO

<b>Código POP</b>			
<b>Título</b>		Procedimento operacional padrão para triagem de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase utilizando o SD Biosensor.	
<b>Idioma da versão original</b>		PT	
<b>Elaborado por: Renata Ramos</b>	<b>Revisado por: Diego Brito</b>	<b>Aprovado por: Gisely C. de Melo</b>	<b>Data de aplicação:</b>
<b>Data e assinatura</b>	<b>Data e assinatura</b>	<b>Data e assinatura</b>	<b>Data da próxima revisão:</b>

<b>Histórico de revisões</b>			
<b>Nome</b>	<b>Assinatura</b>	<b>Data (DD/MM/AA)</b>	<b>Alterações realizadas</b>

#### 1. OBJETIVO

Determinar os procedimentos a serem seguidos no processo de avaliação qualitativa de atividade enzimática da enzima glicose 6-fosfato desidrogenase utilizando o SD Biosensor em todas as unidades de saúde que façam diagnósticos, notificação e dispensação de medicamentos para o tratamento da malária em todas esferas governamentais (Municipal, Estadual e Federal) inclusive em unidades privadas.

## 2. CAMPO DE APLICAÇÃO

Nas unidades de saúde municipais, estaduais, federais e particulares que realizam o diagnóstico, notificação e dispensação de medicamentos para o tratamento da malária, os microscopistas, ACE (Agente de Controle de Endemias), ACS (Agente Comunitário de Saúde), Técnicos de laboratório, Farmacêuticos Bioquímicos, ou outro membro da equipe apto e treinado para manejo e processamento do teste de G6PD utilizando o Biosensor SD serão os responsáveis pela condução do teste.

## 3. SIGLAS

G6PD	Glicose 6-fosfato desidrogenase
NADP	Nicotinamida adenina dinucleotido fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotido fosfato reduzido
ACD	Ácido citrato dextrose (anticoagulante)

## 4. DEFINIÇÕES

- Enzima G6PD: A enzima glicose-6-fosfato desidrogenase está presente em todas as células e atua como catalisadora no primeiro passo do ciclo das pentoses (oxidação de glicose). Oxida a glicose-6-fosfato a fosfogluconato e reduz o NADP em NADPH.
- Deficiência de G6PD: alteração genética que leva a baixa atividade enzimática da G6PD nos eritrócitos que pode levar a hemólise em determinadas situações como, por exemplo, a hemólise induzida por alguns medicamentos (Ex.: primaquina, tafenoquina).
- Primaquina: Fármaco responsável pela cura radical da malária vivax, eliminando formas latentes do fígado (hipnozoítos).
- Teste rápido: Testes de fácil execução, usualmente em até 30 minutos, sem necessidade de equipamentos especializados.

## 5. RESPONSABILIDADES

As pessoas responsáveis pela implantação e pelo treinamento nos procedimentos presentes deste POP são o pesquisador responsável, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos e os demais profissionais por eles designados. Nas unidades governamentais, os microscopistas, ACE (Agente de Controle de Endemias), ACS (Agente Comunitário de Saúde), Técnicos de laboratório e Farmacêuticos-Bioquímico.

## 6. INFORMAÇÕES DE SAÚDE E SEGURANÇA

- Considere todas as amostras de pacientes como capazes de transmitir agentes infecciosos.
- Usar precauções apropriadas, como luvas, óculos de segurança e avental de laboratório, quando coleta, manuseio e descarte de amostras de pacientes.

- Descarte todas as amostras e materiais usados de acordo com as normas locais aplicáveis, diretrizes e / ou regulamentos.

## 7. MÉTODO

O biosensor STANDARD G6PD foi projetado para medir e determinação quantitativa a concentração total de hemoglobina e a atividade enzimática do G6PD em amostras de sangue total humano fresco com base em ensaios de refletometria. Ele é destinado a ajudar na identificação de pessoas com deficiência de G6PD, fornecendo acesso ao resultado no local de atendimento e permitindo decisões rápidas de tratamento. O biosensor é para uso diagnóstico *in vitro* e uso profissional. O biosensor deve ser usado exclusivamente com o dispositivo de teste STANDARD G6PD e o STANDARD Fita de verificação G6PD fabricada pela SD BIOSENSOR.

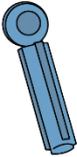
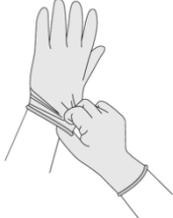
## 8. PRINCÍPIO DO MÉTODO

O biosensor STANDARD G6PD pode ler as características da fita teste usando um chip de código disponível em cada kit. Quando a fita teste nova é inserida no analisador STANDARD G6PD, a área de aplicação de amostras do dispositivo de teste é iluminada por uma luz LED verde (diodo emissor de luz). O comportamento da reflexão é determinado por meio da luz refletida na área de aplicação. A amostra de sangue total humano fresca é aplicada em um tampão reagente, sofrendo uma reação enzimática. G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) catalisa o primeiro passo na via das pentoses fosfato, oxidando G6P (glicose-6-fosfato) a 6-PG (6-fosfogluconato) e reduzindo o NADP (nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) para NADPH (fosfato reduzido de nicotinamida adenina dinucleotídeo). Quando o NADPH é gerado pelo G6PD, o BCIP (5-bromo-4-cloro-3-indolilfosfato) e o NBT (nitro azul tetrazólio) são reduzidos pela reação da diaforase e produzem uma cor violeta. Essa cor violeta é diretamente proporcional à concentração de G6PD presente nas amostras e calculada medindo a absorbância específica do BCIP e NBT reduzido e processando o algoritmo pré-programado no analisador STANDARD G6PD.

## 9. LISTA DE MATERIAIS

Prepare todos os componentes necessários para o teste

	Biosensor Standard G6PD
	Chip de lote

	Fita teste
	Coletor de amostra (STANDARD™ Ezi Tube+)
	Lanceta
	Tampão de Extração
	Luvas de procedimento
	Caixa para perfurocortantes

## 10. PROCEDIMENTOS

### 10.1 Configuração do aparelho

- O primeiro passo é configurar o aparelho.

Configuração	Opções	Configuração padrão	
Beeper	ON OFF	ON	(aviso sonoro)
Year	YYYY	2016	(ano)
Date Format	Month-Day (m-d) format Day-Month (d-m) format	m-d	(formato da data)
Date	mm-dd dd-mm	11-29	(data)
Time Format	24-hour time format (24h) 12-hour time format (12h) with am/pm	12h	(formato de hora)
Time	hh:mm	10:50AM	(hora)
Automatic Print Function	ON OFF	OFF	(função imprimir automaticamente)
Number of Pages to Print	P-1 (1page) P-2 (2pages)	P-1	(número de páginas para imprimir)
Bluetooth to connect Analyzer with PC	ON OFF	OFF	(conectar o analisador com computador por Bluetooth)
Bluetooth to connect Analyzer with Printer	ON OFF	OFF	(conectar o analisador com impressora por Bluetooth)
Reconnection Option for Bluetooth Printer	ON OFF	OFF	(opção reconectar para impressora com Bluetooth)

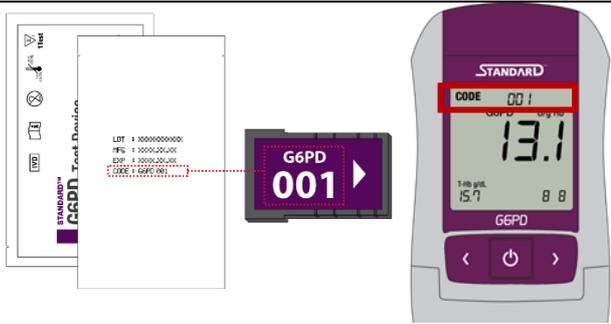
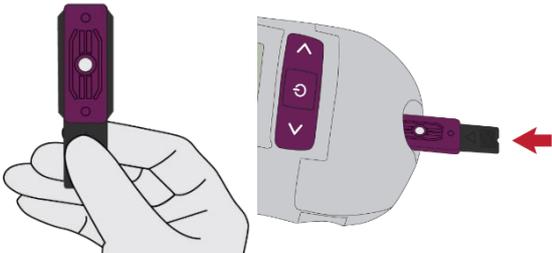
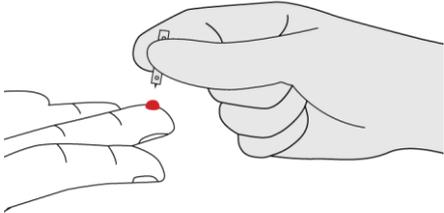
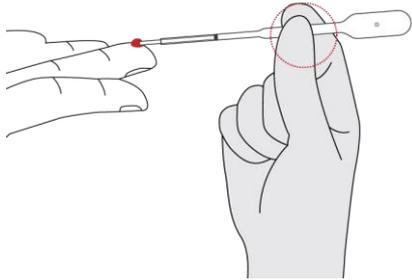
Para configurar o aparelho em relação as funções acima, ligar o aparelho e pressionar o botão com símbolo de engrenagem no topo do dispositivo, por 3 segundos. Uma vez no modo de configuração, pressionar o botão ON/OFF para alternar/selecionar entre as funções principais e os botões (<) e (>) para alternar entre as subopções (ajustar hora, por exemplo ou alternar entre ON e OFF). Ao clicar no símbolo da engrenagem novamente, o aparelho sairá do modo de configuração

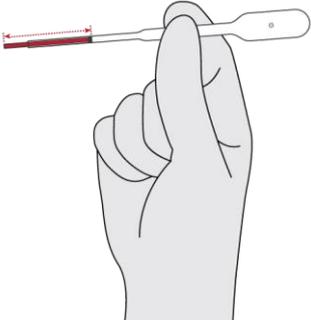
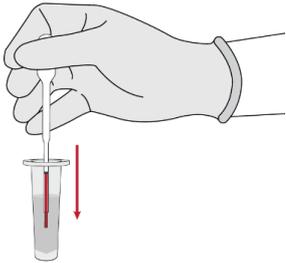
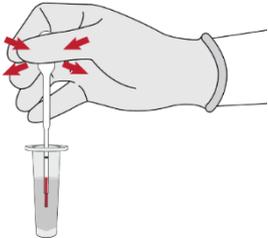
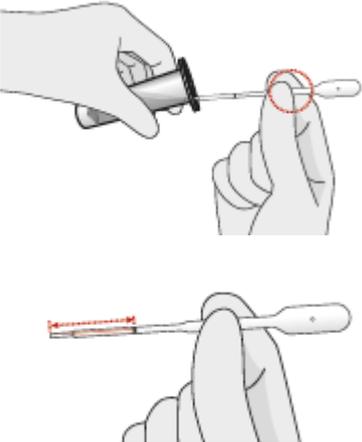
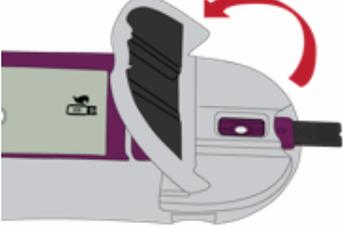
Os símbolos no visor têm o seguinte significado:

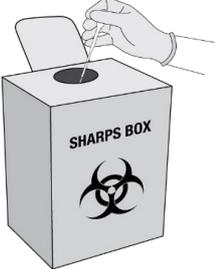
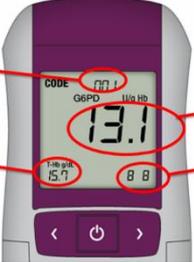
<b>CODE</b>	Indica que chip de código está inserido		Indica que a bateria está baixa ou precisa ser trocada
	Indica impressão	<b>n</b>	Indica o número de índice da memória
<b>8888</b>	Indica o número do chip do código ou o número da memória armazenado na memória		Indica a configuração do analisador
	Indica a verificação de sangue		Indica a configuração do alarme sonoro
	Indica quando a temperatura ambiente é excedida ao usar o teste		Indica o resultado do teste da solução de controle
	Indica se a aba está aberta ou fechada		Indica quando aplicar a solução de sangue
<b>88:88</b>	Indica o resultado do teste		Indica um resultado de teste armazenado na memória
	Indica quando o dispositivo de teste STANDARD G6PD está inserido no analisador	<b>88:88AM</b>	Indica horário de medição
<b>G6PD</b>	Indica atividade de G6PD	<b>8888</b>	Indica data de medição
<b>U/g Hb</b>	Indica unidades de atividade G6PD	<b>T-Hb g/dL</b>	Indica concentração total da hemoglobina
<b>bt</b>	Indica que a comunicação Bluetooth está ativada no analisador	<b>rEPR</b>	Indica que a opção de reconexão da impressora Bluetooth está ativada

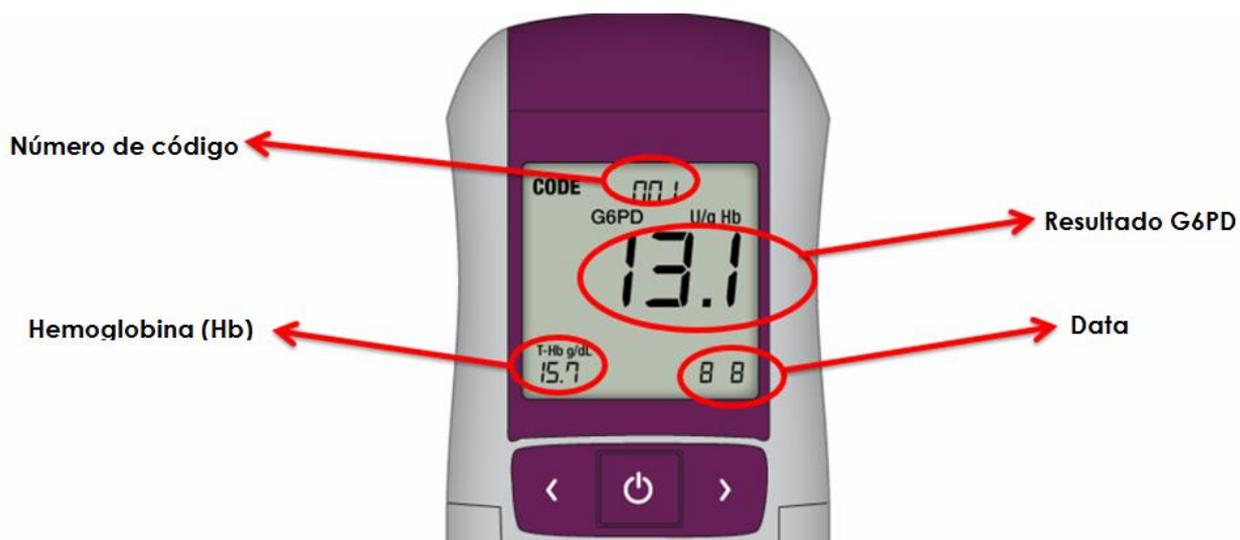
### Realização do teste

Etapas do Procedimento	
1) Separar todos os materiais necessários para o procedimento.	

<p>2) Para cada caixa existe um chip de código em cada caixa de fitas teste.</p>	
<p>3) O número do chip deve ser o mesmo impresso no envelope da fita teste. Verifique a data de expiração (EXP), impresso no verso do envelope de alumínio.</p>	
<p>4) Insira a fita teste no dispositivo. O aparelho liga automaticamente quando a fita é inserida.</p>	
<p>5) Realizar assepsia do dedo anelar da mão não dominante. Puncionar o dedo e desprezar a primeira gota. Utilize a segunda gota para coleta.</p>	
<p>6) Suavemente segure a coletor de amostras pela haste (circulo vermelho), horizontalmente, encostando a ponta do coletor de amostras na gota de sangue. A amostra irá subir automaticamente até a marcação.</p>	

	
7) Inserir a ponta do coletor no reagente.	
8) Com o próprio coletor, misturar o tampão com o controle ao menos 20x apertando a cabeça do tubo. <b>DESCARTAR</b> o tubo coletor usado.	
9) Com um tubo coletor <u>NOVO</u> , encostar a ponta do tubo coletor na mistura (não precisa encostar no fundo do tubo) evitando bolhas. A mistura irá subir automaticamente até a marcação (linha preta).	
10) Abrir a tampa do aparelho. Apertar o tubo coletor pela cabeça, liberando o conteúdo no orifício no aparelho de uma só vez (encostar a ponta do tubo na luz verde piscando). Ter certeza de retirar todo o conteúdo do tubo.	

	
11) Feche a tampa do aparelho imediatamente após a aplicação.	
12) Descarte os materiais usados em local apropriado.	
13) Após 2 minutos, anotar o resultado.	 <p>Número de código → 07.1</p> <p>Hemoglobina (Hb) → 15.7</p> <p>Resultado G6PD → 13.1</p> <p>Data → 8 8</p>



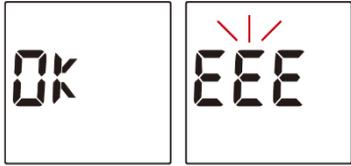
Preencher o resultado da hemoglobina total e atividade de G6PD no campo 48 do formulário SIVEP DEMO 2 conforme folder de Orientações para o preenchimento do SIVEP – Malária DEMO 2. (ambos documentos em anexo a este POP)

## 10.2 Controle de qualidade – Checagem de fitas (*check strip*)

Sempre realizar a checagem de fitas:

- Usando seu analisador pela primeira vez
- Abrindo um novo pacote de fitas teste
- O resultado não concorda com o valor do controle usado
- Substituindo as baterias ou limpando o analisador
- Você deixou cair o analisador

Procedimento para checagem de fitas:

<b>Etapas da Checagem de Fitas</b>	
<p>1) Ligue o analisador e pressione os botões esquerdo (&lt;) e direito (&gt;) juntos por 3 segundos para entrar no modo de checagem.</p>	
<p>2) Quando 'CHE' aparecer na tela, insira a fita de coloração cinza que vem junto ao aparelho.</p>	
<p>3) Aguarde 10 segundos.</p>	
<p>4) Se houver algum problema para o analisador, a mensagem de erro "EEE" será exibida na tela. Caso contrário, a mensagem "OK" será exibida na tela e o aparelho pode ser utilizado normalmente.</p>	

## 10.2 Controle de qualidade - Utilização de Controles (Level 1 e Level 2)

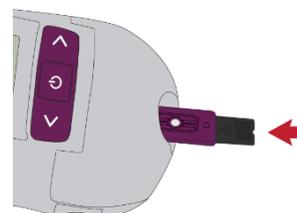
A periodicidade dos testes controles irá depender da frequência de utilização do aparelho Biosensor SD em cada unidade de saúde. Recomenda-se realizar um teste com ambos os controles ao abrir uma nova caixa contendo o kit com as fitas de verificação ou após períodos longos em que o aparelho não foi usado. Cada caixa de controle vem com 10 tubos de Level 1 e 10 tubos do level 2.

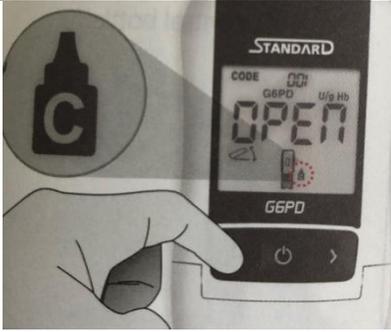
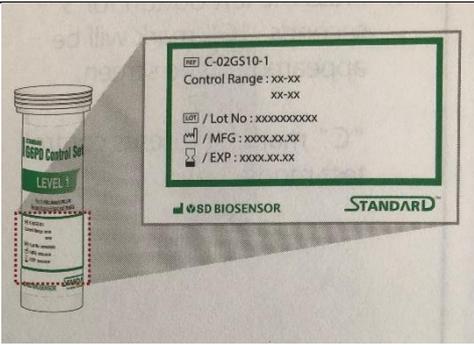
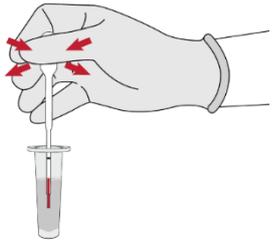
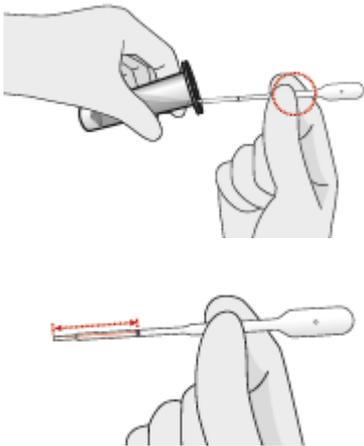
Existem dois níveis de controle: Level 1 - verde (controle deficiente, resultado G6PD de 0–3 U/gHb) e Level 2 - vermelho (controle normal, resultado de G6PD de 6-17 U/gHb). Ao menos um nível deve ser usado na análise, preferencialmente ambos os controles. Sempre verificar a validade do controle (EXP DATE).



### Etapas do Uso de Controles

14) Insira a fita teste no dispositivo.



<p>15) Pressione o botão esquerdo por 3 segundos. A marca "C" será exibida na tela. A marca "C" representa o modo de teste de controle</p>	
<p>16) Verifique a data de validade (EXP) impressa no frasco do controle (Level 1 ou Level 2).</p>	
<p>17) Abra um frasco de controle (Level 1 ou Level 2) e retire um tubo contendo um comprimido.</p>	
<p>18) Coloque o comprimido de controle no tubo contendo o reagente.</p>	
<p>19) Com um tubo coletor, misturar o tampão com o controle ao menos 20x apertando a cabeça do tubo. Descartar o tubo coletor usado.</p>	
<p>20) Com um tubo coletor NOVO, encostar a ponta do tubo coletor na mistura (não precisa encostar no fundo do tubo) evitando bolhas. A mistura irá subir automaticamente até a marcação (linha preta).</p>	

<p>21) Abrir a tampa do aparelho. Apertar o tubo coletor pela cabeça, liberando o conteúdo no orifício no aparelho de uma só vez (encostar a ponta do tubo na luz verde piscando). Ter certeza de retirar todo o conteúdo do tubo.</p>	
<p>22) Feche a tampa do aparelho imediatamente após a aplicação.</p>	
<p>23) Após 2 minutos, anotar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- resultado</li> <li>- data da realização</li> <li>- lote e nível do controle escolhido</li> <li>- numero de identificação do aparelho</li> <li>- responsável pelo procedimento</li> </ul>	

### Mensagens de Erro

Código do erro	O que significa?	O que fazer?
<b>N-A</b>	Concentração de hemoglobina fora da faixa de 4-25 g/dL	Repetir o teste. Se erro continuar, avisar gerência de endemias.
<b>E-1</b>	Fita teste está danificada ou inserida de forma incorreta	Descartar fita teste e refazer com uma nova fita teste e nova amostra
<b>E-2</b>	Amostra insuficiente	Descartar fita teste e testar novamente usando uma nova fita teste e nova amostra suficiente (sempre respeitar a marcação no coletor para evitar esse tipo de erro).
<b>E-3</b>	Fita teste fora do prazo de validade	Descartar fita teste e usar uma fita dentro do prazo de validade.
<b>E-4</b>	Erro de temperatura	Mover para uma área ventilada e com sombra (até 40°C), aguardar alguns minutos e refazer a análise. Não esfriar o aparelho na geladeira ou na frente do ar-condicionado.
<b>E-7</b>	Tampa do instrumento aberta durante análise	Descartar fita teste usada e refazer com uma nova fita teste. Não abrir ou mexer na tampa do aparelho durante análise.
<b>E-8</b>	Tampa do instrumento foi	Retirar a fita teste, inserir novamente e abrir a tampa.

	fechada sem amostra para analisar	
<b>E-9</b>	Falha de comunicação com o chip de lote inserido	Retirar e reinserir o chip. Se erro persistir, avisar a gerência de endemias.
<b>EEE</b>	Erro interno do aparelho analisador	Apertar botão de ligar e desligar (ON/OFF). Se erro persistir avisar gerência de endemias.

### 11. Manutenção, Testagem e Transporte

#### A) Biossensor SD (aparelho)

- Mantenha os “slots” do dispositivo de teste livres de poeira.
- O biossensor deve ser armazenado a -20 - 50 ° C / -4-122 ° F e umidade de 10-93%
- Se o biossensor for armazenado com as baterias inseridas é melhor mantê-lo em um ambiente de baixa umidade para evitar defeitos.

#### B) Fitas teste

- O dispositivo de teste deve ser armazenado até 30°C e pode ser armazenado no refrigerador a uma temperatura de 2-8 ° C / 36-46 ° F, mas deve estar em temperatura ambiente por 1 hora antes do uso
- Mantenha longe do calor e da luz solar direta.
- Mantenha o codechip no analisador ou armazenado na embalagem do dispositivo de teste.
- Use o dispositivo de teste imediatamente após abrir o envelope.
- Mantenha a tira de verificação afastada da luz solar direta (Pode ocorrer descoloração se a tira de verificação for exposta à luz do sol).

### 12. Anexos

Título	Mudanças ou traduções realizadas
<b>SIVEP DEMO 2</b>	
<b>Folder de Orientações para preenchimento do SIVEP – Malária DEMO 2</b>	

### 13. Declaração

Este documento se refere à versão final deste POP e encontra-se em vigor a partir da data estipulada no cabeçalho.

### 14. Referências

- Standard <sup>tm</sup> G6PD Analyzer User Manual. SD Biosensor, 2017.

## 9.2. Instrumentos de coleta de dados

### 9.2.1. Questionário da inclusão

---

Record ID \_\_\_\_\_

---

**Dados Demográficos**

---

Data da inclusão: \_\_\_\_\_

---

UF de residência:

- Rondônia - RO
- Acre - AC
- Amazonas - AM
- Roraima - RR
- Pará - PA
- Amapá - AP
- Tocantins - TO
- Maranhão - MA
- Piauí - PI
- Ceará - CE
- Rio Grande do Norte - RN
- Paraíba - PB
- Pernambuco - PE
- Alagoas - AL
- Sergipe - SE
- Bahia - BA
- Minas Gerais - MG
- Espírito Santo - ES
- Rio de Janeiro - RJ
- São Paulo - SP
- Paraná - PR
- Santa Catarina - SC
- Rio Grande do Sul (\*) - RS
- Mato Grosso do Sul - MS
- Mato Grosso - MT
- Goiás - GO
- Distrito Federal - DF

---

Município de residência: \_\_\_\_\_

---

Data de nascimento: \_\_\_\_\_

---

Idade (anos completos): \_\_\_\_\_

---

Sexo biológico:

- Feminino
- Masculino

---

Raça:

- Branca
- Parda
- Preta
- Amarela
- Indígena

Peso:	_____
	(kg (usar . para casas decimais))
Altura:	_____
	(centímetros)
IMC:	_____
Empregado como profissional de saúde:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Gravidez:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Se sim, idade gestacional:	_____
Puérpera:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Lactante:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Se lactante:	<input type="radio"/> Amamentando atualmente <input type="radio"/> Amamentação descontinuada
Se parou de amamentar recentemente, quantas semanas:	_____
Fez uso de hidrocloroquina ou cloroquina nos últimos 30 dias?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não sabe ou não respondeu
Data do uso da Cloroquina/Hidroxiclороquina:	_____
Vacina de influenza em 2019:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não sabe ou não respondeu
Vacina de influenza em 2020:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não sabe ou não respondeu
Vacina de pneumocócica no último ano:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Não sabe ou não respondeu
<b>Comorbidades</b>	
Participante apresenta comorbidades:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Doença cardíaca crônica, incluindo, doença cardíaca congênita:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Se sim, qual(is):	_____
	(Colocar uma por linha)

Hipertensão arterial sistêmica:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Doença pulmonar crônica:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Se sim:	<input type="radio"/> Asma <input type="radio"/> DPOC <input type="radio"/> Outra
Se outra(s) doença(s) pulmonar(es), qual(is):	_____
	(Colocar uma por linha)
Tuberculose Prévia:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Tuberculose em Tratamento:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Diabetes Mellitus:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Obesidade:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Tabagismo:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Ex-tabagista <input type="radio"/> Desconhecido
Carga tabágica (cigarros por dia)	_____
Carga tabágica (cigarros por ano)	_____
Etilismo:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Ex-etilista <input type="radio"/> Desconhecido
AIDS/HIV:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Doença renal crônica:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Doença hepática:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Se sim, qual(is):	_____
	(Colocar uma por linha)
Neoplasia maligna:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
Se sim, qual(is):	_____
	(Colocar uma por linha)
Doença hematológica crônica:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Colocar uma por linha)

---

Doença neurológica crônica:  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Colocar uma por linha)

---

Distúrbio reumático:  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Colocar uma por linha)

---

Outro(s) fator(es) relevante(s):  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Colocar uma por linha)

#### **Medicamentos Prévios**

---

Uso de medicação prévia:  Sim  Não  Desconhecido

---

Ibuprofeno:  Sim  Não  Desconhecido

---

Corticóide:  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Separar nomes por vírgula)

---

Antibiótico:  Sim  Não  Desconhecido

---

Azitromicina:  Sim  Não

---

Outro(s):

\_\_\_\_\_

(Separar nomes por vírgula)

---

Broncodilatador:  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

\_\_\_\_\_

(Separar nomes por vírgula)

---

Inibidor da ECA:  Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Separar nomes por vírgula)

---

Bloqueador de Cálcio:

Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Separar nomes por vírgula)

---

Estatina:

Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Separar nomes por vírgula)

---

Imunobiológico:

Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Separar nomes por vírgula)

---

Antirretroviral:

Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Separar nomes por vírgula)

---

Outro:

Sim  Não  Desconhecido

---

Se sim, qual(is):

.....  
(Colocar um por linha)

---

### Sintomas

Data do Início do Primeiro Sintoma:

.....

---

Início do sintoma / Data admissão

.....

### 9.2.2. Ficha laboratorial

Record ID	_____
	_____
Data do Exame:	_____
	(Se houver mais de um exame, considerar o pior valor entre 00 e 24h do dia da avaliação)
<b>Exame de Sangue</b>	
Hemoglobina:	_____
	(g/dL)
Contagem de Leucócitos:	_____
	(mm <sup>3</sup> )
Contagem de Linfócitos:	_____
	(%)
Contagem de Neutrófilos:	_____
	(%)
Hematócrito:	_____
	(%)
Plaquetas:	_____
	(10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )
INR:	_____
Hemoglobina glicada:	_____
	(%)
ALT:	_____
	(U/L)
AST:	_____
	(U/L)

Bilirrubina Direta:	_____
	(mg/dL)
Bilirrubina Indireta:	_____
	(mg/dL)
Bilirrubina Total:	_____
	(mg/dL)
Glicose:	_____
	(mg/dL)
Colesterol Total:	_____
	(mg/dL)
HDL:	_____
	(mg/dL)
LDL:	_____
	(mg/dL)
Triglicerídeos:	_____
	(mg/dL)
Creatinina:	_____
	(mg/dL)
Ureia:	_____
	(mg/dL)
LDH:	_____
	(U/L)
Ck:	_____
	(U/L)
CkMB:	_____
	(U/L)
Fosfatase Alcalina:	_____
	(U/L)

---

Ferritina: \_\_\_\_\_  
(ng/mL)

---

IL-6: \_\_\_\_\_  
(pg/ml)

---

Dímeros D: \_\_\_\_\_  
(ng/mL)

---

Proteína C Reativa: \_\_\_\_\_  
(mg/dL)

---

Albumina: \_\_\_\_\_  
(g/dL)

---

Sódio: \_\_\_\_\_  
(mmol/L)

---

Potássio: \_\_\_\_\_  
(mmol/L)

---

Cloreto: \_\_\_\_\_  
(mmol/L)

---

Troponina:  Positivo  Negativo

---

Troponina quantitativo: \_\_\_\_\_

---

**HEMOCULTURA (exclusivo do João, favor não mexer)**

---

Hemocultura:  Positivo  Negativo  
 Não realizado

---

Bactéria(s) detectadas na hemocultura: \_\_\_\_\_  
(Uma por linha)

**EAS**

Proteinúria:

Ausente    +    ++  
 +++    ++++

Hematúria:

Ausente    +    ++  
 +++    ++++

Relação Albumina/Creatinina:

---

**Armazenamento de Amostras**

Armazenamento de Amostra:

- Swab Orofaríngeo  
 Swab Nasal  
 Sangue  
 Outro

### 9.2.3. Questionário do Seguimento

Record ID	_____
	_____
Data da Visita:	_____
Delta Visita:	_____
Intercorrência:	<input type="radio"/> Desistência <input type="radio"/> Sem contato <input type="radio"/> Outros
Especificar:	_____
Óbito:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data do óbito:	_____
Causa do óbito:	_____
Paciente internado:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data da internação:	_____
Data da alta:	_____
UTI:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data de entrada na UTI:	_____
Data de alta da UTI:	_____
Intubado:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Data de intubação:	_____
Data de extubação:	_____

Intervenções	
Medicamentos:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não (Em caso de visita de seguimento, preencher modificações desde a visita anterior.)
Antibiótico:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Azitromicina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Ceftriaxona:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Outro(s):	_____ (Separar nomes com vírgula)
Insulina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Corticóide:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não (Relatar apenas o corticoide utilizado no dia da visita.)
Qual:	<input type="checkbox"/> Hidrocortisona <input type="checkbox"/> Dexametasona <input type="checkbox"/> Betametasona <input type="checkbox"/> Prednisona <input type="checkbox"/> Prednisolona <input type="checkbox"/> Outros
Outro(s):	_____ (Separar nomes com vírgula)
Tamiflu:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Uso de aminas vasoativas:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Dopamina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Dobutamina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Norepinefrina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Outras:	_____ (Separar nomes com vírgula)
Broncodilatadores:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Aminofilina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Outro(s):	_____ (Separar nomes com vírgula)

Inibidor da ECA:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Captopril:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Outro(s):	_____
	(Separar nomes com vírgula)
Anticoagulante:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Heparina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Enoxaparina:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Outro(s):	_____
Outros:	_____
	(Colocar um medicamento por linha)
Infusão de hemoderivados:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Qual(is):	<input type="checkbox"/> Plaqueta <input type="checkbox"/> Hemácia <input type="checkbox"/> Plasma
Diálise:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

### Sinais Vitais

Temperatura:	_____
	(°C (usar . para casas decimais))
Frequência Cardíaca:	_____
	(bpm)
Frequência Respiratória:	_____
	(rpm)
Pressão Arterial Sistólica:	_____
	(mmHg)
Pressão Arterial Diastólica:	_____
	(mmHg)
Pressão Arterial Média:	_____

Preenchimento capilar > 2 segundos?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Desconhecido
SpO2:	_____
	(%)
Escala de Glasgow:	_____
Sofa PAS	_____
Sofa FR	_____
Sofa Glasgow	_____
qSOFA	_____
SOFA score calculável:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não (Dados necessários: pO2, FiO2, Glasgow, plaquetas, bilirrubina e creatinina, PAM, uso de aminas vasoativas.)
SOFA score:	_____
Taxa de filtração glomerular (CKD-EPI)	_____
Necessidade de ajuste de dose da CQ:	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
<b>Sinais e sintomas</b>	
Foi possível verificar sinais e sintomas?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
Se não, justificar:	<input type="radio"/> Sem consciência <input type="radio"/> Confusão mental <input type="radio"/> Outro motivo
Outro motivo:	_____

<b>Sinais e Sintomas</b>			
	Sim	Não	Desconhecido
História de Febre	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tosse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor de Garganta	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Congestão Nasal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Corrimento Nasal (Rinorréia)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor de Ouvido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sibilos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor do Peito	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mialgia (Dores Musculares)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Artralgia (Dores nas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Articulações)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fadiga / Mal-Estar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Falta de Ar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tiragem Intercostal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Batimento de Asa Nasal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Anosmia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Disgeusia (perda de paladar)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desidratação	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor de Cabeça	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Calafrio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tontura	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Convulsões	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Consciência Alterada / Confusão	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Dor Abdominal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vômitos	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Náuseas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diarreia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Conjuntivite	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Exantema	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Linfadenopatia	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Escarro	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Prurido	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lesões Cutâneas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sangramento (Hemorragia)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Outros	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

---

Se paciente com escarro:

- Escarro com sangue  
 Escarro sem sangue

---

Se paciente está com lesão cutânea, citar tipo(s):

-----  
(Colocar um por linha)

---

Se paciente está com sangramento, especifique locais:

-----  
(Colocar um por linha)

---

Se "outros sinais e sintomas", preencher:

.....  
(Colocar um por linha)

---

**Exames de Imagem**

---

Tomografia computadorizada realizada?

Sim  Não

Data da TC:

.....

Achados:

- Sem Achados
- Infiltrado em Vidro Fosco Unilateral
- Infiltrado em Vidro Fosco Bilateral
- Consolidação Unilateral
- Consolidação Bilateral
- Infiltrado Intersticial
- Derrame Pleural
- Outros

Score (%):

- $\geq 25\%$
- $\geq 50\%$
- $\geq 75\%$
- Sem evidência de alterações parenquimatosas infecciosas
- Não informado

Se outros, descreva:

.....  
(Descrever um achado por linha)

### 9.2.4. Ficha laboratorial do seguimento

---

Record ID

---

#### Exame de Sangue

Hemoglobina (Menor valor):

---

(g/dL)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Contagem de Leucócitos (Maior valor):

---

(mm<sup>3</sup>)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Contagem de Linfócitos (Menor valor):

---

(%)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Contagem de Neutrófilos (Maior valor):

---

(%)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Hematócrito (Menor valor):

---

(%)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Plaquetas (Menor valor):

---

(10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>)

---

Data do resultado:

---

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

---

Hemoglobina glicada (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(%)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

ALT (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

AST (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Bilirrubina Direta (Maior valor de bilirrubina direta do dia que a bilirrubina total for a maior):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Bilirrubina Indireta (Maior valor de bilirrubina indireta do dia que a bilirrubina total for a maior):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Bilirrubina Total:

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Glicose (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Creatinina (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Ureia (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

LDH (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Ck (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

CkMB (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Fosfatase Alcalina (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(U/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Ferritina (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(ng/mL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Dímeros D (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(ng/mL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Proteína C Reativa (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mg/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Albumina (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(g/dL)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Sódio (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mmol/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Potássio (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mmol/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Cloreto (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mmol/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Troponina (Maior valor):

Positivo    Negativo

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Troponina quantitativo (Maior valor):

\_\_\_\_\_

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

**HEMOCULTURA (exclusivo do João, favor não mexer)**

Hemocultura:  Positivo  Negativo

Bactéria(s) detectadas na hemocultura:

\_\_\_\_\_

(Uma por linha)

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

**EAS**

Proteinúria (Maior valor):  Ausente  +  ++  
 +++  ++++

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

Hematúria (Maior valor):  Ausente  +  ++  
 +++  ++++

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

Relação Albumina/Creatinina (Maior valor):

\_\_\_\_\_

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

**Gasometria**

pH (Menor valor):

\_\_\_\_\_

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

pO<sub>2</sub> (Menor valor):

\_\_\_\_\_

(mmHg)

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

pCO<sub>2</sub> (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mmHg)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

HCO<sub>3</sub> (Maior valor):

\_\_\_\_\_

(mmol/L)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

SaO<sub>2</sub> (Menor valor):

\_\_\_\_\_

(%)

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

---

Lactato (Maior valor):

\_\_\_\_\_

---

Data do resultado:

\_\_\_\_\_

(Data do pior registro entre as visitas.)

### 9.3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

#### 9.3.1. Estudo 1

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Estudo:** “Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.”

**Patrocinador:** Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas - SUSAM

**Centro de Pesquisa:** Fundação de Medicina Tropical Doutor Vieira Dourado – FMT-HVD

**Pesquisador Principal:** Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda  
**Co-Investigador Principal:** Dra. Mayla Gabriela Silva Borba  
**Telefone de contato:** (92) 99114-7633

#### **I. Dados sobre a Pesquisa:**

##### **1) Introdução**

Vimos por meio deste informá-lo sobre um estudo de pesquisa que você está sendo convidado a participar.

O estudo e este termo foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP.

Neste termo são fornecidas as informações corretas e suficientes para que você possa avaliar e julgar se tem interesse ou não em participar deste estudo. Para tanto, leia este documento cuidadosamente e esclareceremos quaisquer dúvidas que possam surgir após a explicação. Além disso, você pode consultar as pessoas que julgar convenientes.

Você deverá assinar esse termo em duas vias, uma ficará com você e outra conosco. Todas as páginas devem ser rubricadas.

##### **2) Participação Voluntária**

A sua participação é voluntária e se não concordarem participar ou alterar a sua decisão e retirar o consentimento a qualquer momento do estudo, o seu tratamento não será prejudicado. Será possível fazer todas as perguntas que quiser em qualquer momento do estudo. Você tem todo o tempo que quiser para decidir e discutir a situação com pessoas de sua confiança.

### 3) Descrição Geral do Estudo

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa porque está com síndrome respiratória grave que pode ser causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV2).

A infecção pelo coronavírus ainda não tem vacina e não tem tratamento específico para matar esse vírus. Alguns medicamentos estão sendo usados, porém sem confirmação da sua utilidade para o tratamento. Alguns estudos demonstraram que a cloroquina conseguiu parar a multiplicação do vírus nos pacientes que tomaram essa medicação. Apesar dos bons resultados, não existem estudos conclusivos que comprovam o uso desse medicamento para o tratamento do COVID-19. A cloroquina é um remédio usado para o tratamento da malária desde a década de 1930. É um medicamento seguro para uso em grávidas, inclusive é o medicamento de escolha para o tratamento da malária nas gestantes. As complicações da cloroquina estão relacionadas ao uso prolongado da medicação, o que não ocorrerá neste estudo, pois o tratamento será realizado no período de, no máximo, 10 dias.

Este estudo vai acontecer no Hospital Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, Manaus, Amazonas e em outros centros de pesquisa no Brasil. Vamos ter um total de 440 participantes incluídos.

O estudo tem dois grupos de tratamento: ambos utilizam cloroquina, mas em quantidades diferentes (um utiliza uma dose mais alta e outro uma dose mais baixa). Se entrar no estudo e a equipe clínica avaliar que o tratamento é o mais adequado para sua condição de saúde, você será sorteado para saber em qual grupo vai ficar.

Nem você nem a equipe do estudo saberá o que você está recebendo. Para isso utilizaremos um placebo. O placebo é um comprimido que se parece com cloroquina, mas não tem o efeito da cloroquina. Placebos são usados em estudos clínicos para saber se os efeitos observados são realmente causados pelo medicamento do estudo ou por outras razões. Você não vai descobrir o que está tomando até que todo o estudo tenha terminado e os resultados sejam conhecidos. Você e seu médico podem receber a informação sobre o que você está tomando a qualquer momento, se necessário para a sua saúde. Você vai tomar o medicamento do estudo (cloroquina ou placebo) na dose de quatro comprimidos duas vezes ao dia, durante 10 dias por via oral ou por sonda nasointestinal (um tubo colocado pelo nariz até chegar no intestino, servirá também vai te alimentar). O objetivo principal deste estudo é avaliar se o uso da cloroquina ajuda na diminuição da quantidade de mortes causados pelo novo coronavírus (COVID-19).

Além disso, esse estudo também vai avaliar:

- Se a cloroquina melhora o quadro do paciente com coronavírus (COVID-19) (tempo no hospital, tempo na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), necessidade de uso de aparelhos que te ajudem a respirar, incluindo o aparelho que tem um tubo junto);
- Se o novo coronavírus (COVID-19) ainda pode ser encontrado no seu organismo (sangue e secreção da boca/nariz) ao longo do acompanhamento do estudo;
- Saber a quantidade do novo coronavírus (COVID-19) no seu organismo (sangue e secreção da boca/nariz) ao longo do acompanhamento do estudo;
- Avaliar os desconfortos causados pelo novo coronavírus (COVID-19) ou pelo tratamento, incluindo sintomas e alterações no seu exame de sangue.

Durante a fase de triagem, depois de tirar todas suas dúvidas e assinar esse termo, você vai fazer uma entrevista onde vamos perguntar informações sobre a sua vida, o lugar onde você mora e o histórico de saúde, bem como os medicamentos que você toma no dia-a-dia. Depois vai passar por uma avaliação médica e fazer alguns exames para a gente saber sobre a sua saúde.

Exame físico e avaliação clínica: Você passará por um exame físico no acolhimento no hospital. Examinaremos seus sinais vitais, incluindo, a frequência da sua respiração e coração, pressão arterial e pulso. Faremos medições da altura e peso, perguntas sobre sua saúde e uso de medicamentos. Você será examinado pela equipe todos os dias enquanto ficar internado. Também vai ser anotado qualquer evento (alteração nova na sua saúde) que você apresentar nesse período.

No 28º dia após o dia da assinatura deste termo de consentimento, caso você não esteja internado, vamos entrar em contato por telefone para saber da sua saúde e se você está sentindo algum desconforto.

Após a alta hospitalar, você, caso ache necessário por dúvida, desconforto ou outro motivo poderá entrar em contato telefônico com a equipe.

ECG: Um eletrocardiograma (ECG) será feito na admissão de entrada no hospital. Um ECG é um traçado elétrico do coração, que pode mostrar o quanto o coração está se esforçando para bater. Você ficará deitado com as pernas dobradas durante 05 minutos e em seguida fará o eletrocardiograma. O ECG será feito todos os dias enquanto você ficar hospitalizado.

Coleta de sangue: O sangue será coletado para realização de diferentes exames. Vamos coletar 20 ml de sangue do seu braço (um pouco mais que uma colher de sopa). Esses exames incluem testes para saber se tem o novo coronavírus (COVID-19) e para saber sobre a sua saúde. Também vamos guardar um pouco do seu sangue para fazer exames depois e saber mais desta doença. Os seus exames de sangue serão feitos todos os dias até você receber alta para casa.

Swab orofaríngeo/nasal (espécie de cotonete): esse exame serve para saber se você tem o vírus; é um exame simples em que passa essa espécie de cotonete na sua boca e nariz e colhe um pouco da secreção. Vai ser feito até a sua alta para saber se o vírus já foi eliminado.

Teste de gravidez: se você for mulher, vai coletar um pote de urina (aproximadamente duas colheres de sopa) para um teste de gravidez. Esse exame será feito no primeiro dia do seu atendimento médico.

Exames de imagem: o médico vai avaliar você e se for preciso você vai fazer exames de imagem, como radiografia (raio-x), tomografia ou ressonância magnética.

Internação: Você vai ficar internado por causa do quadro da sua doença respiratória, para ter todo suporte médico necessário até sua melhora. Caso você necessite, de acordo com a avaliação médica, de alguma ajuda para respirar, você vai ser internado na unidade de terapia intensiva (UTI), uma parte do hospital em que são internados os pacientes mais graves e que precisam de aparelho para acompanhar a sua saúde ou para ajudar você respirar, nesse momento você poderá ser sedado (medicamento para dormir). Esses procedimentos são necessários em alguns casos e serão realizados pela equipe de saúde treinada e que já trabalham na UTI e cuidam dos pacientes graves.

Durante esse período, você vai ser perguntado sobre o que você está sentindo e terá uma equipe clínica à sua disposição para o caso de você sentir algum desconforto ou outro motivo que você quiser.

Caso tenha que ficar dormindo durante uma parte do estudo, todos os procedimentos que estão explicados aqui vão continuar sendo feito e, apesar de não conseguirmos te perguntar sobre seu estado de saúde, continuaremos te acompanhando pelos exames e tomando as medidas necessárias para que você fique bem.

#### **4) Benefícios e Riscos Derivados de sua Participação no Estudo**

Benefícios: Estudos recentes demonstraram que a cloroquina tem um benefício no tratamento de pessoas com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19), porém ainda é cedo para afirmar se essa medicação ajuda a melhorar os pacientes graves. Se participar deste estudo, talvez haja um benefício direto para você, mas não se pode dar qualquer garantia. Você pode se beneficiar com o uso do medicamento, mas também é possível que não receba nenhum benefício por estar neste estudo, porque o medicamento pode não funcionar. Caso o benefício da cloroquina tenha sido comprovado e venha precisar de tratamento, vamos oferecê-lo a você. As informações obtidas com este estudo podem ajudar outras pessoas com síndrome respiratória e que apresentem um caso grave da doença

Riscos: Alguns incômodos e desconfortos podem ocorrer enquanto você estiver participando do estudo. Estes desconfortos podem ser:

Risco de origem psicológica, intelectual e emocional: existe a possibilidade de vergonha, desconforto, medo, estresse, quebra de sigilo e anonimato (divulgar os seus dados pessoais). Para minimizar esses riscos, os participantes serão anonimizados (não constará o seu nome e sim um código para cada paciente) e a equipe é treinada para o acolhimento e a realização de entrevistas de forma segura.

Ventilação Mecânica: A ventilação mecânica (VM) ou suporte ventilatório pode ser usado com uma máscara de oxigênio ligada a uma máquina que vai ajudar na respiração (chamada de ventilação mecânica não invasiva) ou pode ser colocado um tubo na traqueia (parte do corpo de passa o ar para os pulmões) e ligar o tubo na máquina para melhorar a respiração (chamada de ventilação mecânica invasiva). A VM serve para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada (dificuldade para respirar). A escolha de fazer não invasiva ou invasiva depende da avaliação do médico que

atenderá o paciente. Os riscos da VM é uma possível infecção por bactérias; para diminuir esse risco, você será examinado diariamente, caso apresente algum sinal de infecção será tratado imediatamente.

Internação: você pode se sentir inquieto por causa da internação, mas faremos o possível para minimizar algum desconforto ao longo desse período. Nossa equipe ficará a sua disposição. É importante que você pense que é para sua segurança e melhor tratamento.

Intubação Orotraqueal (aparelho com tubo acoplado): é um procedimento pelo qual o médico introduz um tubo na traqueia (parte do corpo que passa o ar para chegar no pulmão) do paciente, através da boca, para mantê-lo respirando quando alguma condição impede sua respiração espontânea. Para fazer esse procedimento você será sedado (aplicado um remédio para você dormir e não sentir dor) e assim diminuir o desconforto. Existem riscos nesse procedimento e ao longo do tempo que você estiver usando esse aparelho, como: o processo de sedação (incômodo da picada e alterações do batimento do seu coração), falta de oxigênio e aumento de gases tóxicos no seu sangue, vômito, aspiração do suco gástrico (quando você tem uma espécie de ânsia de vômito e, ao retornar, o suco gástrico vai para os pulmões) e feridas na boca e corda vocal. Toda a equipe é treinada e capacitada para realização desse procedimento e minimizaremos ao máximo os riscos.

Coleta de sangue: A picada para a coleta de sangue pode causar dor no local da punção, vermelhidão na pele no local da picada, sangramento ou, raramente, infecção na área. Algumas pessoas podem sentir tonturas durante a punção. Se qualquer uma dessas situações ocorrer, a equipe está capacitada para lhe atender. É importante te dizer que a equipe é treinada e orientada da melhor forma possível para evitar que esses inconvenientes ocorram. Nossos materiais também são esterilizados e de uso individual.

Coleta de secreção da boca e nariz: você pode sentir um leve desconforto ao colocarmos o swab (uma espécie de cotonete) na sua boca e nariz para coletar secreção, mas será breve e a equipe é treinada para evitar ao máximo que isso aconteça. Os materiais são esterilizados e descartáveis.

Radiografia: os principais riscos associados com radiografia são a pequena possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esses riscos são minimizados utilizando-se a proteção de chumbo adequada na hora da realização do exame e essa possibilidade é quase nula no caso do estudo, pois você será exposto poucas vezes a esse exame.

Tomografia Computadorizada: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. Ficando exposto à radiação por um breve período de tempo. Seus principais riscos são a pequena

possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esta radiação deve ser mantida no nível mais baixo possível e dentro desses limites não há risco.

Ressonância Magnética: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. O barulho pode incomodar um pouco, mas para minimizar este desconforto ofereceremos tampões de ouvido. Esse procedimento não usa radiação. Se você tiver marcapasso ou fixadores ortopédicos deve avisar, pois não poderá realizar este procedimento.

Eletrocardiograma: é um procedimento totalmente seguro. Não há riscos de choque. Pode haver um pequeno desconforto quando são removidas as bandagens e há um pequeno risco de irritação na pele pelo contato com os eletrodos. Para evitar que isso ocorra sempre limparemos bem a área local e, se necessário, rasparemos os pelos da região. Na hora de retirar os eletrodos, faremos com muita cautela e com álcool, que facilita a retirada.

Tratamento com cloroquina/placebo: o medicamento quando tomado pela boca, pode fazer você sentir um gosto amargo. Além disso, você pode ter desconfortos como: dor de cabeça, dor no estômago, enjoo, coceira, alterações no seu coração, na sua visão, no seu humor e no seu exame de sangue (nas enzimas do fígado). Esses desconfortos não são comuns, mas para minimizá-los você fará eletrocardiograma periodicamente, exames físicos e de sangue para acompanhamento. Caso tenha necessidade, também podemos te medicar para os sintomas. Você também pode procurar a equipe do estudo a qualquer momento.

Riscos do jejum: Algumas pessoas ficam incomodadas por ficar sem comer muito tempo (jejum). Isso pode fazer você se sentir ansioso, irritável ou com fome. Vamos evitar que você fique sem comer por muito tempo, só quando for necessário.

Riscos desconhecidos: Outros efeitos colaterais ainda não conhecidos neste momento podem acontecer durante o estudo. Durante o estudo, você será informado sobre quaisquer novas informações que possam afetar sua decisão de permanecer no estudo.

## **5) Acompanhamento e assistência**

Se você sofrer algum dano ou intercorrência, deverá falar para alguém da equipe da pesquisa imediatamente ou em caso de emergência, poderá contatar diretamente Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, médico e pesquisador do estudo, através do telefone (92) 99302 9272.

Nós lhe daremos toda assistência integral e gratuita e que for necessária para garantir seu bem-estar. Os médicos e enfermeiros da pesquisa irão garantir que você receba assistência imediata caso tenha quaisquer tipos de danos, diretos ou indiretos, imediatos

ou tardios, sofridos no decorrer de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste documento.

## **6) Confidencialidade**

Ao dar o seu consentimento para participar deste estudo, os dados de seu prontuário médico, bem como os provenientes de sua participação no estudo, serão coletados, transferidos, utilizados e processados pelo médico do estudo e por sua equipe, assim como pelo patrocinador e pelas empresas que colaboram com ele. Este termo de consentimento ficará armazenado junto ao seu prontuário médico no centro de pesquisa. O acesso ao seu prontuário médico será restrito ao médico do estudo e à sua equipe, às autoridades sanitárias e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todas as informações coletadas no estudo que possam ferir a sua privacidade serão anonimizadas (isto é, ocultadas) e, caso seja necessário encaminhamento de suas informações para o patrocinador ou empresas que colaborem com ele, eles jamais saberão nada sobre sua identidade. Sob nenhuma circunstância serão feitas cópias de seu prontuário médico. Todas as pessoas que terão acesso ao seu prontuário têm a obrigação de garantir a confidencialidade inerente a sua profissão.

As informações sobre a sua participação neste estudo serão associadas a você através de um número de identificação individual. Apenas o médico e a equipe da pesquisa poderão relacionar tal número com você em qualquer momento.

No contexto desta pesquisa clínica, o processamento de seus dados médicos será feito para analisar os resultados da pesquisa. Para tanto, suas informações médicas não incluirão dados pessoais que permitam a sua identificação e serão transferidas para o patrocinador da pesquisa e/ou para pessoas ou empresas que atuam em seu nome e/ou parceiros acadêmicos e industriais do estudo (aqui ou no exterior) com a finalidade específica de colaboração científica para pesquisa e/ou desenvolvimento. Estes dados também podem, em condições que garantam a sua confidencialidade, ser comunicados às autoridades de saúde locais e estrangeiras.

Ao assinar este termo de consentimento, você permitirá ao médico do estudo e à equipe de pesquisa usar informações sobre seu prontuário médico para os objetivos do presente estudo. Toda a equipe médica e de enfermagem envolvida no seu cuidado saberá se você participa ou não do estudo. Qualquer informação obtida em relação a este projeto que possa identificá-lo será mantida em sigilo e não será compartilhada sem a sua permissão, exceto quando exigido por lei. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Em caso de dúvidas sobre a coleta e o uso de suas informações, entre em contato com o médico do estudo.

### **7) O que ocorre com as informações obtidas no estudo**

Se decidir por participar no estudo, é possível que informações relevantes sejam obtidas na análise das amostras biológicas. De acordo com as leis atuais, você tem o direito de ser informado dos dados obtidos no decorrer do estudo. Caso seja solicitado, poderemos lhe fornecer informações sobre o estudo no que diz respeito ao uso dos dados.

### **8) O que acontecerá com as amostras de sangue e de secreção da orofaringe/nasal**

As amostras de sangue e secreção da boca e nariz obtidos serão utilizadas para a realização dos seus exames conforme explicado.

O material coletado será concedido para o correto gerenciamento e utilização por parte do pesquisador para fins deste estudo e, por isso, ele não terá valor comercial. Além disso, você não receberá qualquer compensação financeira ou de outro tipo de benefício.

Solicitamos seu consentimento para guardar essas amostras durante o período do estudo e para futuros exames que, porventura possam ser oportunas se aprovadas pelo Comitê de Ética e/ou Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Esse armazenamento será feito em um biorrepositório (local onde são armazenadas as amostras) localizado no Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, localizando na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM.

Suas amostras sanguíneas e de secreção da boca e nariz serão armazenadas por 5 anos depois da data da assinatura deste termo e depois serão descartadas.

O seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento do estudo e sua amostra descartada. Neste caso, a retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada por escrito e assinada, conforme o item 10.I da Resolução 441 de 2011.

### **9) Ressarcimento**

Os exames e procedimentos realizados exclusivamente com fins de pesquisa não implicarão qualquer custo para você. Os acompanhamentos médicos após a sua alta hospitalar serão realizados por telefone; se necessário, você receberá um ressarcimento pelos gastos relacionados à sua participação no estudo, como crédito telefônico.

*Apesar de não haver compensação financeira, ao assinar este termo de consentimento você não abrirá mão de nenhum dos seus direitos legais, garantidos na regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo um de seus direitos a solicitação de indenização.*

## 10) Outras Informações Relevantes

Você não terá que pagar pelo medicamento do estudo. Qualquer nova informação referente ao medicamento utilizado no estudo que seja descoberta durante a sua participação, e que possa afetar a sua disposição em participar no estudo, lhe será comunicada por seu médico o quanto antes. Com a sua desistência do estudo, o médico responsável pelo lhe recomendará outros tratamentos. Seu médico conversará com você as alternativas que estão disponíveis. Você não precisa participar deste estudo para receber tratamento. Se você desistir do estudo, nenhum dado novo será adicionado ao banco de dados e você poderá solicitar a destruição de todas as amostras identificáveis e anteriormente retidas para evitar a realização de novas análises.

Você pode ser excluído do estudo se os pesquisadores considerarem oportuno, tanto por razões de segurança, por qualquer desconforto que ocorra pela medicação do estudo ou por considerar que você não está cumprindo os procedimentos solicitados pela equipe do estudo. Em todos os casos, você receberá uma explicação adequada do motivo que ocasionou a sua retirada do estudo. Além disso, o estudo também pode ser cancelado por razões administrativas.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você se compromete a cumprir com os procedimentos do estudo que foram explicados.

## 11) Contato:

Para obter mais informações sobre este estudo ou para qualquer informação adicional sobre os seus direitos como participante, ou se você quiser fazer uma reclamação, por favor, entre em contato com o pesquisador responsável do estudo: **Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda**, no endereço Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone (92) 99114 7633; e-mail [marcuslacerda.br@gmail.com](mailto:marcuslacerda.br@gmail.com).

Em caso de dúvidas, denúncias ou reclamações sobre a sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado; e-mail: [cep@fmt.am.gov.br](mailto:cep@fmt.am.gov.br); endereço: na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone: (92) 2127-3572. O horário de funcionamento do CEP é de 8 às 14 horas, de segunda à sexta-feira.

Além disso, você pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

**Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)**

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

Telefone: (61) 3315-5877

e-mail: [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

A CONEP e o CEP têm composição multidisciplinar com participação de pesquisadores, estudiosos de bioética, juristas, profissionais de saúde, das ciências sociais, humanas e exatas e representantes de usuários. O CEP tem como principal função defender os seus interesses como participante de pesquisa em sua integridade, segurança, bem-estar e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. A CONEP tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando junto com os CEPs.

## **II. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu (nome completo), \_\_\_\_\_

- Tive a oportunidade de tirar dúvidas sobre o estudo.
- Recebi informações suficientes sobre o estudo.
- Serei informado regularmente sobre qualquer informação que possa afetar a minha disponibilidade em continuar a minha participação no estudo.
- Autorizo o acesso às minhas informações confidenciais.
- Autorizo o processamento de minhas informações e amostras.
- Entendo que receberei uma via deste termo.
- Entendo que a minha participação é voluntária.
- Entendo que posso retirar o meu consentimento e concluir a minha participação:
  1. Em qualquer momento
  2. Sem dar qualquer explicação
  3. Sem que prejudique meu tratamento posterior

Ofereço livremente o meu acordo para participar deste estudo e dou o meu consentimento para acessar e usar os meus dados nas condições descritas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

( ) SIM      ( ) NÃO

Concordo que as amostras serão armazenadas para um biorrepositório e autorizo contato, caso necessário, para futuros estudos que possam ocorrer, aprovados pelo CEP e, quando necessário, pela CONEP.

( ) SIM      ( ) NÃO

**Participante da  
Pesquisa**

**Pesquisador ou pessoa por ele delegada**

**Nome:**

**Nome:**

**Assinatura:**

**Assinatura:**

**Data:**

**Data:**

*(Este documento será assinado em duas vias originais, ficando uma original com o pesquisador e a outra original com o participante da pesquisa)*

<b>Testemunha imparcial (se aplicável)</b>	<b>Impressão datiloscópica</b>
<b>Nome:</b> _____	
<b>Assinatura:</b> _____	
<b>Data:</b> _____	

### 9.3.2. Estudo 2

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Estudo: Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.**

**Patrocinador e proponente:** Fundação de Medicina Tropical Doutor Vieira Dourado – FMT-HVD

**Instituição de execução:** Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz

**Pesquisador Principal:** Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda

**Telefone de contato:** (92) 99114 7633

#### **1) Introdução**

Gostaríamos de informar e convidar você a participar de um estudo de pesquisa. O estudo e este termo foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP. Neste termo são fornecidas as informações corretas e suficientes para que você possa avaliar e julgar se tem interesse ou não em participar deste estudo. Pedimos que leia este documento cuidadosamente. Estamos à disposição para esclarecer quaisquer dúvidas que possam surgir após a explicação. Além disso, você pode consultar as pessoas que julgar convenientes. Caso você aceite, deverá assinar esse termo em duas vias, uma ficará com você e outra conosco. Todas as páginas devem ser rubricadas.

#### **2) Participação Voluntária**

Sua participação é voluntária e seu tratamento não será prejudicado, mesmo que você não concorde em participar da pesquisa, ou decida sair da pesquisa em qualquer momento depois de ter assinado este documento. Será possível fazer todas as perguntas que quiser em qualquer momento do estudo. Você tem todo o tempo que quiser para decidir e discutir com pessoas de sua confiança.

### 3) Descrição Geral do Estudo

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa porque está com sinais e sintomas que podem ser causados pelo novo coronavírus (SARS-CoV2). A infecção pelo coronavírus ainda não tem vacina e não tem tratamento específico para pessoas com a doença mais leve. Alguns medicamentos estão sendo usados, porém sem confirmação da sua utilidade para o tratamento. Alguns estudos demonstraram que a cloroquina conseguiu parar a multiplicação do vírus nos pacientes que tomaram essa medicação. Apesar dos bons resultados, não existem estudos conclusivos que comprovam o uso desse medicamento para o tratamento do COVID-19. A cloroquina é um remédio usado para o tratamento da malária desde a década de 1930. É um medicamento seguro para uso em grávidas, inclusive é o medicamento de escolha para o tratamento da malária nas gestantes. As complicações da cloroquina estão relacionadas ao uso prolongado da medicação, o que não ocorrerá neste estudo, pois o tratamento será realizado no período de 5 dias. No entanto, ressaltamos que, apesar de não estarem estabelecidos danos graves ao feto ou à mãe, a segurança deste medicamento na gravidez não está definitivamente estabelecida.

Este estudo vai acontecer no Hospital Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, Manaus, Amazonas e vamos ter um total de 210 participantes incluídos

Se entrar no estudo, você será sorteado para receber a cloroquina ou placebo. O placebo é um comprimido que se parece com cloroquina, mas não tem o efeito da cloroquina. Placebos são usados em estudos clínicos para saber se os efeitos observados são realmente causados pelo medicamento do estudo ou por outras razões. Nem você nem a equipe do estudo saberá o que você está recebendo. Você não vai descobrir o que está tomando até que todo o estudo tenha terminado e os resultados sejam conhecidos. Você e seu médico podem receber a informação sobre o que você está tomando a qualquer momento, se necessário para a sua saúde. Você vai tomar o medicamento do estudo (cloroquina ou placebo) na dose de 3 comprimidos duas vezes ao dia, no primeiro dia, e depois 3 comprimidos por dia, nos próximos 4 dias, totalizando 5 dias de tratamento.

O objetivo principal deste estudo é avaliar se o uso da cloroquina ajuda na diminuição da quantidade de casos graves causados pelo novo coronavírus (COVID-19).

Além disso, esse estudo também vai avaliar:

- Se a cloroquina diminui a chance da pessoa desenvolver complicações pulmonares graves, por exemplo, com a necessidade de uso de aparelhos que ajudam a respirar;
- Se o novo coronavírus (COVID-19) ainda pode ser encontrado no seu organismo (sangue e secreção da boca/nariz) ao longo do acompanhamento do estudo;
- Avaliar os desconfortos causados pelo novo coronavírus (COVID-19) ou pelo tratamento, incluindo sintomas e alterações no seu exame de sangue.

Durante a fase de triagem, depois de tirar todas suas dúvidas e assinar esse termo, você vai fazer uma entrevista onde vamos perguntar informações sobre a sua vida, o lugar onde você mora e seu histórico de saúde, bem como os medicamentos que você toma no dia-a-dia. Depois vai passar por uma avaliação médica e fazer alguns exames para a gente saber sobre a sua saúde.

Exame físico e avaliação clínica: Você passará por um exame físico no hospital. Examinaremos seus sinais vitais, incluindo, a frequência da sua respiração e coração, pressão arterial e pulso. Faremos medições da altura e peso, perguntas sobre sua saúde e uso de medicamentos. Caso necessite de internação, você será examinado pela equipe todos os dias; o estudo prevê avaliações nos dias D1, D5, D7, D14, D28 e D120. Também vai ser anotado qualquer evento (alteração nova na sua saúde) que você apresentar nesse período.

Se você não precisar ficar internado, você receberá o tratamento com cloroquina pra tomar em casa e entraremos em contato com você por telefone nos dias que falamos acima, ou seja, D5, D7, D14, D28 e D120. Isso será feito para saber da sua saúde e se você está sentindo algum desconforto.

No 120º dia após o dia da assinatura deste termo de consentimento, vamos agendar uma consulta médica para saber da sua saúde, se você está sentindo algum desconforto, e para fazer um exame chamado espirometria, para saber se seu pulmão está funcionando bem. Nessa consulta também será feita uma avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais e ECG.

Após a alta hospitalar, caso você tenha sido internado, poderá entrar em contato telefônico com a equipe caso ache necessário por dúvida, desconforto ou outro motivo.

ECG: Um eletrocardiograma (ECG) será feito quando você aceitar participar do estudo. Um ECG é um traçado elétrico do coração, que pode mostrar o quanto o coração está se esforçando para bater. Você ficará deitado com as pernas dobradas durante 05 minutos e em

seguida fará o eletrocardiograma. O ECG será feito todos os dias enquanto você ficar hospitalizado.

Coleta de sangue: O sangue será coletado para realização de diferentes exames. Vamos coletar 20 ml de sangue do seu braço (um pouco mais que uma colher de sopa). Esses exames incluem testes para saber se tem o novo coronavírus (COVID-19) e para saber sobre a sua saúde. Também vamos guardar um pouco do seu sangue para fazer exames depois e saber mais desta doença. Caso você precise ficar internado, exames de sangue serão realizados todos os dias de internação pelo hospital, sendo que um pouco de sangue será coletado para estes testes da pesquisa em D1, D5, D7, D14, D28 e D120. Caso você **não** necessite ficar internado, exames serão coletados apenas no D1 e D120.

Swab orofaríngeo/nasal (espécie de cotonete): esse exame serve para saber se você tem o vírus; é um exame simples em que passa um cotonete na sua boca e nariz e colhe um pouco da secreção. Caso seja internado, ele será feito até a sua alta para saber se o vírus já foi eliminado. Caso não fique internado, esse exame será feito apenas no dia D1.

Exames de imagem: o médico vai avaliar você e se for preciso você vai fazer exames de imagem, como radiografia (raio-x), tomografia ou ressonância magnética, conforme decisão médica.

Internação: Isso só ocorrerá se a equipe médica achar necessário para seu bem-estar. Se isso acontecer, você vai ficar internado por causa do quadro da sua doença respiratória, para ter todo suporte médico necessário até sua melhora. Caso você necessite, de acordo com a avaliação médica, de alguma ajuda para respirar, você vai ser internado na unidade de terapia intensiva (UTI), uma parte do hospital em que são internados os pacientes mais graves e que precisam de aparelho para acompanhar a sua saúde ou para ajudar você respirar, nesse momento você poderá ser sedado (medicamento para dormir). Esses procedimentos são necessários em alguns casos e serão realizados pela equipe de saúde treinada e que já trabalham na UTI e cuidam dos pacientes graves.

Durante esse período, você vai ser perguntado sobre o que você está sentindo e terá uma equipe clínica à sua disposição para o caso de você sentir algum desconforto ou outro motivo que você quiser. A equipe da UTI vai te acompanhar 24 horas por dia, todos os dias. Caso tenha que ficar dormindo durante uma parte do estudo, todos os procedimentos que estão explicados aqui vão continuar sendo feitos e, apesar de não conseguirmos te perguntar sobre seu estado de saúde, continuaremos te acompanhando pelos exames e tomando as medidas necessárias para que você fique bem.

#### **4) Benefícios e Riscos Derivados de sua Participação no Estudo**

Benefícios: Estudos recentes demonstraram que a cloroquina tem um benefício no tratamento de pessoas com doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), porém ainda

é cedo para afirmar se essa medicação ajuda a evitar quadros graves. Se participar deste estudo, talvez haja um benefício direto para você, mas não se pode dar qualquer garantia. Você pode se beneficiar com o uso do medicamento, mas também é possível que não receba nenhum benefício por estar neste estudo, porque o medicamento pode não funcionar ou porque você recebeu placebo. Caso o benefício da cloroquina tenha sido comprovado e venha precisar de tratamento, vamos oferecê-lo a você. As informações obtidas com este estudo podem ajudar outras pessoas com síndrome respiratória e que apresentem um caso grave da doença.

Riscos: Alguns incômodos e desconfortos podem ocorrer enquanto você estiver participando do estudo. Estes desconfortos podem ser:

Risco de origem psicológica, intelectual e emocional: existe a possibilidade de vergonha, desconforto, medo, estresse, quebra de sigilo e anonimato (divulgar os seus dados pessoais). Para minimizar esses riscos, os participantes serão anonimizados (não constará o seu nome e sim um código para cada paciente) e a equipe é treinada para o acolhimento e a realização de entrevistas de forma segura.

Ventilação Mecânica, caso você necessite: A ventilação mecânica (VM) ou suporte ventilatório pode ser usado com uma máscara de oxigênio ligada a uma máquina que vai ajudar na respiração (chamada de ventilação mecânica não invasiva) ou pode ser colocado um tubo na traqueia (parte do corpo de passa o ar para os pulmões) e ligar o tubo na máquina para melhorar a respiração (chamada de ventilação mecânica invasiva). A VM serve para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada (dificuldade para respirar). A escolha de fazer não invasiva ou invasiva depende da avaliação do médico que atenderá o paciente. Os riscos da VM é uma possível infecção por bactérias; para diminuir esse risco, você será examinado diariamente, caso apresente algum sinal de infecção será tratado imediatamente.

Internação: você pode se sentir inquieto por causa da internação, mas faremos o possível para minimizar algum desconforto ao longo desse período. Nossa equipe ficará a sua disposição. É importante que você pense que é para sua segurança e melhor tratamento.

Intubação Orotraqueal (aparelho com tubo acoplado): é um procedimento pelo qual o médico introduz um tubo na traqueia (parte do corpo que passa o ar para chegar no pulmão) do paciente, através da boca, para mantê-lo respirando quando alguma condição impede sua respiração espontânea. Para fazer esse procedimento você será sedado (aplicado um remédio para você dormir e não sentir dor) e assim diminuir o desconforto. Existem riscos nesse procedimento e ao longo do tempo que você estiver usando esse aparelho, como: o processo de sedação (incômodo da picada e alterações do batimento do seu coração), falta de oxigênio e aumento de gases tóxicos no seu sangue, vômito, aspiração do suco gástrico (quando você tem uma espécie de ânsia de vômito e, ao retornar, o suco gástrico vai para os

pulmões) e feridas na boca e corda vocal. Toda a equipe é treinada e capacitada para realização desse procedimento e minimizaremos ao máximo os riscos.

Coleta de sangue: A picada para a coleta de sangue pode causar dor no local da punção, vermelhidão na pele no local da picada, sangramento ou, raramente, infecção na área. Algumas pessoas podem sentir tonturas durante a punção. Se qualquer uma dessas situações ocorrer, a equipe está capacitada para lhe atender. É importante te dizer que a equipe é treinada e orientada da melhor forma possível para evitar que esses inconvenientes ocorram. Nossos materiais também são esterilizados e de uso individual.

Coleta de secreção da boca e nariz: você pode sentir um leve desconforto ao colocarmos o swab (uma espécie de cotonete) na sua boca e nariz para coletar secreção, mas será breve e a equipe é treinada para evitar ao máximo que isso aconteça. Os materiais são esterilizados e descartáveis.

Radiografia: os principais riscos associados com radiografia são a pequena possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esses riscos são minimizados utilizando-se a proteção de chumbo adequada na hora da realização do exame e essa possibilidade é quase nula no caso do estudo, pois você será exposto poucas vezes a esse exame.

Tomografia Computadorizada: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. Ficando exposto à radiação por um breve período de tempo. Seus principais riscos são a pequena possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esta radiação deve ser mantida no nível mais baixo possível e dentro desses limites não há risco.

Ressonância Magnética: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. O barulho pode incomodar um pouco, mas para minimizar este desconforto ofereceremos tampões de ouvido. Esse procedimento não usa radiação. Se você tiver marcapasso ou fixadores ortopédicos deve avisar, pois não poderá realizar este procedimento.

Eletrocardiograma: é um procedimento totalmente seguro. Não há riscos de choque. Pode haver um pequeno desconforto quando são removidas as bandagens e há um pequeno risco de irritação na pele pelo contato com os eletrodos. Para evitar que isso ocorra sempre limpamos bem a área local e, se necessário, raspamos os pelos da região. Na hora de retirar os eletrodos, faremos com muita cautela e com álcool, que facilita a retirada.

Tratamento com cloroquina/placebo: o medicamento quando tomado pela boca, pode fazer você sentir um gosto amargo. Além disso, você pode ter desconfortos como: dor de cabeça, dor no estômago, enjoo, coceira, alterações no seu coração, na sua visão, no seu humor e no seu exame de sangue (nas enzimas do fígado). Esses desconfortos não são

comuns, mas para minimizá-los você fará eletrocardiograma periodicamente, exames físicos e de sangue para acompanhamento. Caso tenha necessidade, também podemos te medicar para os sintomas. Você também pode procurar a equipe do estudo a qualquer momento.

Caso seu estado de saúde piore após entrar no estudo: caso você comece a se sentir mal depois que entrou no estudo e tomou a cloroquina/placebo, orientamos que nos comunique por telefone e procure imediatamente o hospital. Lá, a equipe de pesquisa vai saber se você recebeu tratamento com cloroquina ou placebo e informará o médico do hospital para que este tome a melhor decisão sobre seu tratamento.

Riscos desconhecidos: Outros efeitos colaterais ainda não conhecidos neste momento podem acontecer durante o estudo. Durante o estudo, você será informado sobre quaisquer novas informações que possam afetar sua decisão de permanecer no estudo.

## **5) Acompanhamento e assistência**

Se você sofrer algum dano ou intercorrência, deverá falar para alguém da equipe da pesquisa imediatamente ou em caso de emergência, poderá contatar diretamente Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, médico e pesquisador do estudo, através do telefone (92) 99114 7633.

Nós lhe daremos toda assistência integral e gratuita e que for necessária para garantir seu bem-estar. Os médicos e enfermeiros da pesquisa irão garantir que você receba assistência imediata caso tenha quaisquer tipos de danos, diretos ou indiretos, imediatos ou tardios, sofridos no decorrer de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste documento.

## **6) Confidencialidade**

Ao dar o seu consentimento para participar deste estudo, os dados de seu prontuário médico, bem como os provenientes de sua participação no estudo, serão coletados, transferidos, utilizados e processados pelo médico do estudo e por sua equipe, assim como pelo patrocinador e pelas empresas que colaboram com ele. Este termo de consentimento ficará armazenado junto ao seu prontuário médico no centro de pesquisa. O acesso ao seu prontuário médico será restrito ao médico do estudo e à sua equipe, às autoridades sanitárias e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todas as informações coletadas no estudo que possam ferir a sua privacidade serão anonimizadas (isto é, ocultadas) e, caso seja necessário encaminhamento de suas informações para o patrocinador ou empresas que colaborem com ele, eles jamais saberão nada sobre sua identidade. Sob nenhuma circunstância serão feitas cópias de seu prontuário médico. Todas as pessoas que terão acesso ao seu prontuário têm a obrigação de garantir a confidencialidade inerente a sua profissão.

As informações sobre a sua participação neste estudo serão associadas a você através de um número de identificação individual. Apenas o médico e a equipe da pesquisa poderão relacionar tal número com você em qualquer momento.

No contexto desta pesquisa clínica, o processamento de seus dados médicos será feito para analisar os resultados da pesquisa. Para tanto, suas informações médicas não incluirão dados pessoais que permitam a sua identificação e serão transferidas para o patrocinador da pesquisa e/ou para pessoas ou empresas que atuam em seu nome e/ou parceiros acadêmicos e industriais do estudo (aqui ou no exterior) com a finalidade específica de colaboração científica para pesquisa e/ou desenvolvimento. Estes dados também podem, em condições que garantam a sua confidencialidade, ser comunicados às autoridades de saúde locais e estrangeiras.

Ao assinar este termo de consentimento, você permitirá ao médico do estudo e à equipe de pesquisa usar informações sobre seu prontuário médico para os objetivos do presente estudo. Toda a equipe médica e de enfermagem envolvida no seu cuidado saberá se você participa ou não do estudo. Qualquer informação obtida em relação a este projeto que possa identificá-lo será mantida em sigilo e não será compartilhada sem a sua permissão, exceto quando exigido por lei. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Em caso de dúvidas sobre a coleta e o uso de suas informações, entre em contato com o médico do estudo.

#### **7) O que ocorre com as informações obtidas no estudo**

Se decidir por participar no estudo, é possível que informações relevantes sejam obtidas na análise das amostras biológicas. De acordo com as leis atuais, você tem o direito de ser informado dos dados obtidos no decorrer do estudo. Caso seja solicitado, poderemos lhe fornecer informações sobre o estudo no que diz respeito ao uso dos dados.

#### **8) O que acontecerá com as amostras de sangue e de secreção da orofaringe/nasal**

As amostras de sangue e secreção da boca e nariz obtidos serão utilizadas para a realização dos seus exames conforme explicado.

O material coletado será concedido para o correto gerenciamento e utilização por parte do pesquisador para fins deste estudo e, por isso, ele não terá valor comercial. Além disso, você não receberá qualquer compensação financeira ou de outro tipo de benefício.

Solicitamos seu consentimento para guardar essas amostras durante o período do estudo e para futuros exames que, porventura possam ser oportunas se aprovadas pelo Comitê de Ética e/ou Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Esse

armazenamento será feito em um biorrepositório (local onde são armazenadas as amostras) localizado no Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, localizando na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM.

Suas amostras sanguíneas e de secreção da boca e nariz serão armazenadas por 5 anos depois da data da assinatura deste termo e depois serão descartadas.

O seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento do estudo e sua amostra será descartada.

### **9) Ressarcimento**

Os exames e procedimentos realizados exclusivamente com fins de pesquisa não implicarão qualquer custo para você. Os acompanhamentos médicos após a sua alta hospitalar serão realizados por telefone e por consultas médicas; se necessário, você receberá um ressarcimento pelos gastos relacionados à sua participação no estudo.

*Apesar de não haver compensação financeira, ao assinar este termo de consentimento você não abrirá mão de nenhum dos seus direitos legais, garantidos na regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo um de seus direitos a solicitação de indenização.*

### **10) Outras Informações relevantes**

Você não terá que pagar pelo medicamento do estudo. Qualquer nova informação referente ao medicamento utilizado no estudo que seja descoberta durante a sua participação, e que possa afetar a sua disposição em participar no estudo, lhe será comunicada por seu médico o quanto antes. Com a sua desistência do estudo, o médico responsável pelo lhe recomendará outros tratamentos. Seu médico conversará com você as alternativas que estão disponíveis. Você não precisa participar deste estudo para receber tratamento. Se você desistir do estudo, nenhum dado novo será adicionado ao banco de dados e você poderá solicitar a destruição de todas as amostras identificáveis e anteriormente retidas para evitar a realização de novas análises.

Você pode ser excluído do estudo se os pesquisadores considerarem oportuno, tanto por razões de segurança, por qualquer desconforto que ocorra pela medicação do estudo ou por considerar que você não está cumprindo os procedimentos solicitados pela equipe do estudo. Em todos os casos, você receberá uma explicação adequada do motivo que ocasionou a sua retirada do estudo. Além disso, o estudo também pode ser cancelado por razões administrativas.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você se compromete a cumprir com os procedimentos do estudo que foram explicados.

### **11) Contato:**

Para obter mais informações sobre este estudo ou para qualquer informação adicional sobre os seus direitos como participante, ou se você quiser fazer uma reclamação, por favor, entre em contato com o pesquisador responsável do estudo: **Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda**, no endereço Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone (92) 99114 7633; e-mail: marcuslacerda.br@gmail.com.

Em caso de dúvidas, denúncias ou reclamações sobre a sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado; e-mail: cep@fmt.am.gov.br; endereço: na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone: (92) 2127-3572. O horário de funcionamento do CEP é de 8 às 14 horas, de segunda à sexta-feira. Além disso, você pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

#### **Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)**

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

CEP: 70719-040, Brasília-DF

Telefone: (61) 3315-5877

e-mail: [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

A CONEP e o CEP têm composição multidisciplinar com participação de pesquisadores, estudiosos de bioética, juristas, profissionais de saúde, das ciências sociais, humanas e exatas e representantes de usuários. O CEP tem como principal função defender os seus interesses como participante de pesquisa em sua integridade, segurança, bem-estar e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. A CONEP tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando junto com os CEPs.

## **II. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu (nome completo), \_\_\_\_\_

- Tive a oportunidade de tirar dúvidas sobre o estudo.
- Recebi informações suficientes sobre o estudo.
- Serei informado regularmente sobre qualquer informação que possa afetar a minha disponibilidade em continuar a minha participação no estudo.
- Autorizo o acesso às minhas informações confidenciais.
- Autorizo o processamento de minhas informações e amostras.
- Entendo que receberei uma via deste termo.
- Entendo que a minha participação é voluntária.
- Entendo que posso retirar o meu consentimento e concluir a minha participação:
  1. Em qualquer momento
  2. Sem dar qualquer explicação
  3. Sem que prejudique meu tratamento posterior

Ofereço livremente o meu acordo para participar deste estudo e dou o meu consentimento para acessar e usar os meus dados nas condições descritas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

( ) SIM      ( ) NÃO

Concordo que as amostras serão armazenadas para um biorrepositório e autorizo contato, caso necessário, para futuros estudos que possam ocorrer.

( ) SIM      ( ) NÃO

### **Participante da Pesquisa**

### **Pesquisador ou pessoa por ele delegada**

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Nome:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**Assinatura:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_\_

**Data:** \_\_\_\_\_

*(Este documento será assinado em duas vias originais, ficando uma original com o pesquisador e a outra original com o participante da pesquisa)*

<b>Testemunha imparcial (se aplicável)</b>  <b>Nome:</b> _____  <b>Assinatura:</b> _____  <b>Data:</b> _____	<b>Impressão datiloscópica</b>
--	------------------------------------

### 9.3.3. Estudo 3

#### **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA REPRESENTANTE LEGAL**

**Estudo:** Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.

**Patrocinador e proponente:** Fundação de Medicina Tropical Doutor Vieira Dourado – FMT-HVD

**Instituição de execução:** Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz

**Pesquisador Principal:** Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda

**Telefone de contato:** (92) 99114 7633

#### **I. Dados sobre a Pesquisa:**

##### **1) Introdução**

Vimos por meio deste informá-lo sobre um estudo de pesquisa que seu familiar está sendo convidado a participar. Ele infelizmente não está consciente para realizar esse processo agora, então você poderá representá-lo.

O estudo e este termo foram aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP.

Neste termo são fornecidas as informações corretas e suficientes para que você possa avaliar e julgar se tem interesse ou não que o seu familiar em participar deste estudo. Para tanto, leia este documento cuidadosamente e esclareceremos quaisquer dúvidas que possam surgir após a explicação. Além disso, você pode consultar as pessoas que julgar convenientes.

Você deverá assinar esse termo em duas vias, uma ficará com você e outra conosco. Todas as páginas devem ser rubricadas.

##### **2) Participação Voluntária**

Você deve saber que a participação do seu familiar neste estudo é voluntária e que é possível você decidir por não permitir a participação ou alterar a decisão e retirar o consentimento a qualquer momento do estudo, sem comprometer a relação com o médico nem prejudicar o tratamento dele. Será possível fazer todas as perguntas que quiser em qualquer momento do estudo. Você tem todo o tempo que quiser para decidir e discutir a situação com pessoas de sua confiança.

Assim que possível, seu familiar será consultado sobre seu desejo de permanecer neste estudo.

##### **3) Descrição Geral do Estudo**

Você está sendo convidado para participar desta pesquisa porque está com sinais e sintomas que podem ser causados pelo novo coronavírus (SARS-CoV2). A infecção pelo

coronavírus ainda não tem vacina e não tem tratamento específico para pessoas com a doença mais leve. Alguns medicamentos estão sendo usados, porém sem confirmação da sua utilidade para o tratamento. Alguns estudos demonstraram que o succinato sódico de metilprednisolona (vamos chamar de corticoide daqui pra frente) conseguiu melhorar a saúde de pacientes que tomaram essa medicação. Apesar dos bons resultados, não existem estudos conclusivos que comprovam o uso desse medicamento para o tratamento do COVID-19. Essa droga é um corticoide que atua no corpo e pode se tornar uma opção terapêutica importante no combate ao COVID-19 principalmente pela sua ação anti-inflamatória.

Este estudo vai acontecer no Hospital Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz, Manaus, Amazonas e vamos ter um total de 420 participantes incluídos

Se entrar no estudo, você será sorteado para receber o corticóide ou placebo. Esse medicamento será dado a você através de uma injeção por um profissional bem treinado e experiente. O placebo será de soro fisiológico, mas não tem o efeito do corticóide. Placebos são usados em estudos clínicos para saber se os efeitos observados são realmente causados pelo medicamento do estudo ou por outras razões. Nem você nem a equipe do estudo saberá o que você está recebendo. Você não vai descobrir o que está tomando até que todo o estudo tenha terminado e os resultados sejam conhecidos. Você e seu médico podem receber a informação sobre o que você está tomando a qualquer momento, se necessário para a sua saúde. Você vai tomar o medicamento do estudo (corticóide ou placebo) na dose de 0,5mg por kilo de peso, a cada 12 horas, por 5 dias.

O objetivo principal deste estudo é avaliar se o uso do corticóide ajuda na diminuição da quantidade de casos graves causados pelo novo coronavírus (COVID-19).

Além disso, esse estudo também vai avaliar:

- Se o corticóide diminui a chance da pessoa desenvolver complicações pulmonares graves, por exemplo, com a necessidade de uso de aparelhos que ajudam a respirar;
- Se o novo coronavírus (COVID-19) ainda pode ser encontrado no seu organismo (sangue e secreção da boca/nariz) ao longo do acompanhamento do estudo;
- Avaliar os desconfortos causados pelo novo coronavírus (COVID-19) ou pelo tratamento, incluindo sintomas e alterações no seu exame de sangue.

Durante a fase de triagem, depois de tirar todas suas dúvidas e assinar esse termo, você vai fazer uma entrevista onde vamos perguntar informações sobre a sua vida, o lugar onde você mora e seu histórico de saúde, bem como os medicamentos que você toma no dia-a-dia. Depois vai passar por uma avaliação médica e fazer alguns exames para a gente saber sobre a sua saúde.

Exame físico e avaliação clínica: Você passará por um exame físico no hospital. Examinaremos seus sinais vitais, incluindo, a frequência da sua respiração e coração, pressão arterial e pulso. Faremos medições da altura e peso, perguntas sobre sua saúde e uso de medicamentos. Caso necessite de internação, você será examinado pela equipe todos os dias; o estudo prevê avaliações nos dias D1, D7, D14, D28 e D120. Também vai ser anotado qualquer evento (alteração nova na sua saúde) que você apresentar nesse período.

Se você não precisar ficar internado, ou receber alta hospitalar antes de completar todo o tratamento, a injeção de corticoide será suspensa e acompanharemos você e sua saúde por telefone nos dias D7, D14, D28 e D120. Isso será feito para saber da sua saúde e se você está sentindo algum desconforto.

No 120º dia após o dia da assinatura deste termo de consentimento, vamos agendar uma consulta médica para saber da sua saúde, se você está sentindo algum desconforto, e para fazer um exame chamado espirometria, para saber se seu pulmão está funcionando bem. Nessa consulta também será feita uma avaliação clínica, exame físico e exames laboratoriais e ECG.

Após a alta hospitalar, caso você tenha sido internado, poderá entrar em contato telefônico com a equipe caso ache necessário por dúvida, desconforto ou outro motivo.

ECG: Um eletrocardiograma (ECG) será feito quando você aceitar participar do estudo. Um ECG é um traçado elétrico do coração, que pode mostrar o quanto o coração está se esforçando para bater. Você ficará deitado com as pernas dobradas durante 05 minutos e em seguida fará o eletrocardiograma. O ECG será feito todos os dias enquanto você ficar hospitalizado.

Swab orofaríngeo/nasal (espécie de cotonete): esse exame serve para saber se você tem o vírus; é um exame simples em que passa um cotonete na sua boca e nariz e colhe um pouco da secreção. Caso seja internado, ele será feito até a sua alta para saber se o vírus já foi eliminado. Caso não fique internado, esse exame será feito apenas no dia D1.

Exames de imagem: o médico vai avaliar você e se for preciso você vai fazer exames de imagem, como radiografia (raio-x), tomografia ou ressonância magnética, conforme decisão médica.

Internação: Isso só ocorrerá se a equipe médica achar necessário para seu bem-estar. Se isso acontecer, você vai ficar internado por causa do quadro da sua doença respiratória,

para ter todo suporte médico necessário até sua melhora. Caso você necessite, de acordo com a avaliação médica, de alguma ajuda para respirar, você vai ser internado na unidade de terapia intensiva (UTI), uma parte do hospital em que são internados os pacientes mais graves e que precisam de aparelho para acompanhar a sua saúde ou para ajudar você respirar, nesse momento você poderá ser sedado (medicamento para dormir). Esses procedimentos são necessários em alguns casos e serão realizados pela equipe de saúde treinada e que já trabalham na UTI e cuidam dos pacientes graves.

Durante esse período, você vai ser perguntando sobre o que você está sentindo e terá uma equipe clínica à sua disposição para o caso de você sentir algum desconforto ou outro motivo que você quiser. A equipe da UTI vai te acompanhar 24 horas por dia, todos os dias. Caso tenha que ficar dormindo durante uma parte do estudo, todos os procedimentos que estão explicados aqui vão continuar sendo feitos e, apesar de não conseguirmos te perguntar sobre seu estado de saúde, continuaremos te acompanhando pelos exames e tomando as medidas necessárias para que você fique bem.

#### **4) Benefícios e Riscos Derivados de sua Participação no Estudo**

Benefícios: Estudos recentes demonstraram que o corticoide desse estudo tem um benefício no tratamento de pessoas com doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19), porém ainda é cedo para afirmar se essa medicação ajuda a evitar quadros graves. Se participar deste estudo, talvez haja um benefício direto para você, mas não se pode dar qualquer garantia. Você pode se beneficiar com o uso do medicamento, mas também é possível que não receba nenhum benefício por estar neste estudo, porque o medicamento pode não funcionar ou porque você recebeu placebo. Caso o benefício do corticoide desse estudo tenha sido comprovado e venha precisar de tratamento, vamos oferecê-lo a você. As informações obtidas com este estudo podem ajudar outras pessoas com síndrome respiratória e que apresentem um caso grave da doença

Riscos: Alguns incômodos e desconfortos podem ocorrer enquanto você estiver participando do estudo. Estes desconfortos podem ser:

Risco de origem psicológica, intelectual e emocional: existe a possibilidade de vergonha, desconforto, medo, estresse, quebra de sigilo e anonimato (divulgar os seus dados pessoais). Para minimizar esses riscos, os participantes serão anonimizados (não constará o seu nome e sim um código para cada paciente) e a equipe é treinada para o acolhimento e a realização de entrevistas de forma segura.

Ventilação Mecânica, caso você necessite: A ventilação mecânica (VM) ou suporte ventilatório pode ser usado com uma máscara de oxigênio ligada a uma máquina que vai ajudar na respiração (chamada de ventilação mecânica não invasiva) ou pode ser colocado um tubo na traqueia (parte do corpo de passa o ar para os pulmões) e ligar o tubo na máquina

para melhorar a respiração (chamada de ventilação mecânica invasiva). A VM serve para o tratamento de pacientes com insuficiência respiratória aguda ou crônica agudizada (dificuldade para respirar). A escolha de fazer não invasiva ou invasiva depende da avaliação do médico que atenderá o paciente. Os riscos da VM é uma possível infecção por bactérias; para diminuir esse risco, você será examinado diariamente, caso apresente algum sinal de infecção será tratado imediatamente.

Internação: você pode se sentir inquieto por causa da internação, mas faremos o possível para minimizar algum desconforto ao longo desse período. Nossa equipe ficará a sua disposição. É importante que você pense que é para sua segurança e melhor tratamento.

Intubação Orotraqueal (aparelho com tubo acoplado): é um procedimento pelo qual o médico introduz um tubo na traqueia (parte do corpo que passa o ar para chegar no pulmão) do paciente, através da boca, para mantê-lo respirando quando alguma condição impede sua respiração espontânea. Para fazer esse procedimento você será sedado (aplicado um remédio para você dormir e não sentir dor) e assim diminuir o desconforto. Existem riscos nesse procedimento e ao longo do tempo que você estiver usando esse aparelho, como: o processo de sedação (incômodo da picada e alterações do batimento do seu coração), falta de oxigênio e aumento de gases tóxicos no seu sangue, vômito, aspiração do suco gástrico (quando você tem uma espécie de ânsia de vômito e, ao retornar, o suco gástrico vai para os pulmões) e feridas na boca e corda vocal. Toda a equipe é treinada e capacitada para realização desse procedimento e minimizaremos ao máximo os riscos.

Coleta de secreção da boca e nariz: você pode sentir um leve desconforto ao colocarmos o swab (uma espécie de cotonete) na sua boca e nariz para coletar secreção, mas será breve e a equipe é treinada para evitar ao máximo que isso aconteça. Os materiais são esterilizados e descartáveis.

Radiografia: os principais riscos associados com radiografia são a pequena possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esses riscos são minimizados utilizando-se a proteção de chumbo adequada na hora da realização do exame e essa possibilidade é quase nula no caso do estudo, pois você será exposto poucas vezes a esse exame.

Tomografia Computadorizada: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. Ficando exposto à radiação por um breve período de tempo. Seus principais riscos são a pequena possibilidade de desenvolver, em alguma época posterior da vida, catarata ou câncer induzido por radiação. Esta radiação deve ser mantida no nível mais baixo possível e dentro desses limites não há risco.

Ressonância Magnética: você pode sentir uma leve claustrofobia (medo de ficar em ambiente apertado), mas sua cabeça e seu rosto ficam para o lado de fora. O barulho pode

incomodar um pouco, mas para minimizar este desconforto ofereceremos tampões de ouvido. Esse procedimento não usa radiação. Se você tiver marcapasso ou fixadores ortopédicos deve avisar, pois não poderá realizar este procedimento.

Eletrocardiograma: é um procedimento totalmente seguro. Não há riscos de choque. Pode haver um pequeno desconforto quando são removidas as bandagens e há um pequeno risco de irritação na pele pelo contato com os eletrodos. Para evitar que isso ocorra sempre limparemos bem a área local e, se necessário, rasparemos os pelos da região. Na hora de retirar os eletrodos, faremos com muita cautela e com álcool, que facilita a retirada.

Tratamento com corticóide/placebo: o medicamento é feita por injeção, pode fazer ficar um pouco avermelhado ou dolorido no local. Além disso, você pode ter desconfortos como: dor de cabeça, dor no estômago, enjoo, coceira, alterações no seu coração, na sua visão, no seu humor e no seu exame de sangue (nas enzimas do fígado). Esses desconfortos não são comuns, mas para minimizá-los você fará exames de sangue periodicamente enquanto estiver hospitalizado, exames físicos para acompanhamento. Caso tenha necessidade, também podemos te medicar para os sintomas. Você também pode procurar a equipe do estudo a qualquer momento. Apesar de pouco frequente, pode ocorrer alguma reação mais forte, mas isso dificilmente acontece com baixas doses e por curto prazo como a que você vai usar. Caso aconteça, a equipe médica poderá suspender o uso do corticoide. Além disso, apesar de já ter outros estudos que falem que esse tratamento pode funcionar para o novo coronavírus, ainda não conhecemos o efeito. Ele pode, não só não funcionar, como também causar uma piora de sua condição de saúde.

Riscos desconhecidos: Outros efeitos colaterais ainda não conhecidos neste momento podem acontecer durante o estudo. Durante o estudo, você será informado sobre quaisquer novas informações que possam afetar sua decisão de permanecer no estudo.

## **5) Acompanhamento e assistência**

Se o seu familiar sofrer algum dano ou intercorrência, você deve falar para alguém da equipe da pesquisa imediatamente ou em caso de emergência, poderá contatar diretamente Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda, médico e pesquisador do estudo, através do telefone (92) 99302 9272.

Nós lhe daremos toda assistência integral e gratuita para o seu familiar necessária para garantir seu bem-estar. Os médicos e enfermeiros da pesquisa irão garantir que ele receba assistência imediata caso tenha quaisquer tipos de danos, diretos ou indiretos, imediatos ou tardios, sofridos no decorrer de sua participação na pesquisa, previsto ou não neste documento.

## **6) Confidencialidade**

Ao dar o seu consentimento para o seu familiar participar deste estudo, os dados de seu prontuário médico, bem como os provenientes da participação no estudo, serão coletados, transferidos, utilizados e processados pelo médico do estudo e por sua equipe, assim como

pelo patrocinador e pelas empresas que colaboram com ele. Este termo de consentimento ficará armazenado junto ao prontuário médico do seu familiar no centro de pesquisa. O acesso ao prontuário médico será restrito ao médico do estudo e à sua equipe, às autoridades sanitárias e à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Todas as informações coletadas no estudo que possam ferir a privacidade do seu familiar serão anonimizadas (isto é, ocultadas) e, caso seja necessário encaminhamento das informações dele para o patrocinador ou empresas que colaborem com ele, eles jamais saberão nada sobre a identidade dele. Sob nenhuma circunstância serão feitas cópias do prontuário médico. Todas as pessoas que terão acesso ao prontuário têm a obrigação de garantir a confidencialidade inerente a sua profissão.

As informações sobre a participação do seu familiar neste estudo serão associadas ao seu familiar através de um número de identificação individual. Apenas o médico e a equipe da pesquisa poderão relacionar tal número com o seu familiar em qualquer momento.

No contexto desta pesquisa clínica, o processamento de dos dados médicos será feito para analisar os resultados da pesquisa. Para tanto, as informações médicas do seu familiar não incluirão dados pessoais que permitam a identificação do seu familiar e serão transferidas para o patrocinador da pesquisa e/ou para pessoas ou empresas que atuam em seu nome e/ou parceiros acadêmicos e industriais do estudo (aqui ou no exterior) com a finalidade específica de colaboração científica para pesquisa e/ou desenvolvimento. Estes dados também podem, em condições que garantam a sua confidencialidade, ser comunicados às autoridades de saúde locais e estrangeiras.

Ao assinar este termo de consentimento, você permitirá ao médico do estudo e à equipe de pesquisa usar informações do prontuário médico do seu familiar para os objetivos do presente estudo. Toda a equipe médica e de enfermagem envolvida no cuidado dele saberá se o seu familiar participa ou não do estudo. Qualquer informação obtida em relação a este projeto que possa identificá-lo será mantida em sigilo e não será compartilhada sem a sua permissão, exceto quando exigido por lei. Na divulgação dos resultados desse estudo, o nome do seu familiar não será citado.

Em caso de dúvidas sobre a coleta e o uso de suas informações, entre em contato com o médico do estudo.

#### **7. O que ocorre com as informações obtidas no estudo**

Se decidir pela participação do seu familiar no estudo, é possível que informações relevantes sejam obtidas na análise das amostras biológicas. De acordo com as leis atuais, você tem o direito de ser informado dos dados obtidos no decorrer do estudo. Caso seja solicitado, poderemos lhe fornecer informações sobre o estudo no que diz respeito ao uso dos dados.

#### **8) O que acontecerá com as amostras de sangue e de secreção da orofaringe/nasal**

As amostras de sangue e secreção da boca e nariz obtidos serão utilizadas para a realização dos seus exames conforme explicado.

O material coletado será concedido para o correto gerenciamento e utilização por parte do pesquisador para fins deste estudo e, por isso, ele não terá valor comercial. Além disso, você não receberá qualquer compensação financeira ou de outro tipo de benefício.

Solicitamos seu consentimento para guardar as amostras do seu familiar durante o período do estudo e para futuros exames que, porventura possam ser oportunas se aprovadas pelo Comitê de Ética e/ou Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Esse armazenamento será feito em um biorrepositório (local onde são armazenadas

as amostras) localizado no Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, na Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, localizando na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM.

As amostras sanguíneas e de secreção da boca e nariz do seu familiar serão armazenadas por 5 anos depois da data da assinatura deste termo e depois serão descartadas. Cada nova pesquisa com essa amostra só poderá ser feita com a: aprovação do sistema ético brasileiro e o seu consentimento (ou do seu familiar, se já tiver melhor) por meio de um TCLE específico referente ao novo projeto de pesquisa, quando necessário (Resolução CNS nº 441 de 2011, item 6; Portaria MS nº 2.201 de 2011, capítulo IV, seção II, artigos 17, 18 e 22 e capítulo II, artigo 5º).

O seu consentimento poderá ser retirado a qualquer momento do estudo e sua amostra descartada. Neste caso, a retirada do consentimento de guarda das amostras biológicas humanas armazenadas em banco deverá ser realizada por escrito e assinada, conforme o item 10.I da Resolução 441 de 2011.

### **9) Ressarcimento**

Os exames e procedimentos realizados exclusivamente com fins de pesquisa não implicarão qualquer custo para você e o seu familiar. Os acompanhamentos médicos após a alta hospitalar serão realizados por telefone; se necessário, você receberá um ressarcimento pelos gastos relacionados à sua participação no estudo, com crédito telefônico.

Apesar de não haver compensação financeira, ao assinar este termo de consentimento você não abrirá mão de nenhum dos direitos legais do seu familiar, garantidos na regulamentação brasileira de pesquisa envolvendo seres humanos, sendo um dos direitos a solicitação de indenização.

### **10) Outras Informações Relevantes**

Você não terá que pagar pelo medicamento do estudo utilizado pelo seu familiar. Qualquer nova informação referente ao medicamento utilizado no estudo que seja descoberta durante a participação dele, e que possa afetar a disposição em participar no estudo, lhe será comunicada por seu médico o quanto antes. Com a desistência de participar do estudo, o médico responsável pelo seu familiar lhe recomendará outros tratamentos. Seu médico conversará com você sobre as alternativas que estão disponíveis. Seu familiar não precisa participar deste estudo para receber tratamento. Se você desistir da participação do seu familiar no estudo, nenhum dado novo será adicionado ao banco de dados e você poderá solicitar a destruição de todas as amostras identificáveis e anteriormente retidas para evitar a realização de novas análises.

Seu familiar pode ser excluído do estudo se os pesquisadores considerarem oportuno, tanto por razões de segurança, por qualquer desconforto que ocorra pela medicação do estudo ou por considerar que ele não está cumprindo os procedimentos solicitados pela equipe do estudo. Em todos os casos, você receberá uma explicação adequada do motivo que ocasionou a retirada dele do estudo. Além disso, o estudo também pode ser cancelado por razões administrativas.

Você será avisado quando tivermos qualquer informação nova sobre esse tratamento que seu familiar pode estar utilizando, tanto sobre seu funcionamento quanto eventual descontinuação ou interrupção do estudo por algum motivo. Também avisaremos para nosso sistema ético brasileiro caso isso ocorra.

Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você autoriza que cumpramos os procedimentos do estudo que foram explicados.

**11) Contato:**

Para obter mais informações sobre este estudo ou para qualquer informação adicional sobre os seus direitos como participante, ou se você quiser fazer uma reclamação, por favor, entre em contato com o pesquisador responsável do estudo: **Dr. Marcus Vinícius Guimarães de Lacerda**, no endereço Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone (92) 99114 7633; e-mail: marcuslacerda.br@gmail.com.

Em caso de dúvidas, denúncias ou reclamações sobre a sua participação e sobre questões éticas do estudo, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas (CEP) da Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado; e-mail: cep@fmt.am.gov.br; endereço: na Av. Pedro Teixeira, 25 - Dom Pedro, Manaus - AM; telefone: (92) 2127-3572. O horário de funcionamento do CEP é de 8 às 14 horas, de segunda à sexta-feira. Além disso, você pode entrar em contato com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

**Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)**

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

CEP: 70719-040, Brasília-DF

Telefone: (61) 3315-5877

e-mail: [conep@saude.gov.br](mailto:conep@saude.gov.br)

A CONEP e o CEP têm composição multidisciplinar com participação de pesquisadores, estudiosos de bioética, juristas, profissionais de saúde, das ciências sociais, humanas e exatas e representantes de usuários. O CEP tem como principal função defender os seus interesses como participante de pesquisa em sua integridade, segurança, bem-estar e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. A CONEP tem função consultiva, deliberativa, normativa e educativa, atuando junto com os CEPs.

## II. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu (nome completo), \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_

- Tive a oportunidade de tirar dúvidas sobre o estudo para o qual meu familiar foi convidado.
- Recebi informações suficientes sobre o estudo do qual meu familiar vai participar.
- Fui informado que meu familiar manifestará seu desejo de continuar ou não no estudo assim que possível
- Serei informado regularmente sobre qualquer informação que possa afetar a disponibilidade do meu familiar em continuar a participação no estudo.
- Autorizo o acesso às informações confidenciais do meu familiar.
- Autorizo o processamento de informações e amostras do meu familiar.
- Entendo que receberei uma via deste termo.
- Entendo que a participação do meu familiar é voluntária.
- Entendo que posso retirar o consentimento do meu familiar e concluir sua participação:
- Em qualquer momento
- Sem dar qualquer explicação
- Sem que prejudique seu tratamento posterior

Ofereço livremente o acordo para meu familiar participar deste estudo e dou o meu consentimento para acessar e usar os seus dados nas condições descritas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

( ) SIM ( ) NÃO

Concordo que suas amostras serão armazenadas para um biorrepositório e autorizo contato, caso necessário, para futuros estudos que possam ocorrer aprovados pelo CEP e, quando necessário, pela CONEP.

( ) SIM ( ) NÃO

Representante Legal do Participante da  
Pesquisa

Pesquisador ou pessoa por ele delegada

Grau de Parentesco: \_\_\_\_\_ Nome: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

*(Este documento será assinado em duas vias originais, ficando uma original com o pesquisador e a outra original com o participante da pesquisa)*

<p align="center"><b>Testemunha imparcial (se aplicável)</b></p> <p>Nome: _____</p> <p>Assinatura: _____</p> <p>Data: _____</p>	<p><b>Impressão datiloscópica</b></p>
---	---------------------------------------

## 9.4. Parecer Ético

### 9.4.1. Estudo 1

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado.

**Pesquisador:** Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 2

**CAAE:** 30152620.1.0000.0005

**Instituição Proponente:** Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

**Patrocinador Principal:** SECRETARIA DE ESTADO DA SAUDE - SUSAM

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.929.648

##### Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do documento contendo as Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1529481.pdf de 20/03/2020) e do Projeto Detalhado.

##### RESUMO

Em dezembro de 2019, o Comitê Municipal de Saúde de Wuhan, na China, identificou um surto de casos de pneumonia viral de causa desconhecida. O RNA do coronavírus foi rapidamente identificado em alguns desses pacientes. Este novo coronavírus foi designado SARS-CoV2 e a doença causada por esse vírus, COVID-19. Até a presente data, não há agentes terapêuticos aprovados disponíveis para o tratamento específico do coronavírus. Na ausência de uma terapia eficiente conhecida, em uma situação de emergência global de saúde pública, há poucas evidências acerca do potencial efeito antiviral da cloroquina (CQ) na maioria dos coronavírus, incluindo SARS-CoV-1. Pretendemos investigar a eficácia e a segurança do tratamento com difosfato de CQ, em pacientes hospitalizados com síndrome aguda respiratória grave (SARS) no âmbito do SARSCoV2. Ensaio preliminares de reposicionamento de CQ no tratamento de COVID.

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

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.929.646

Ausência	TCLE_necropsia.pdf	20/03/2020 18:48:57	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	20/03/2020 18:48:25	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_RESPONSAVEL_LEGAL.pdf	20/03/2020 18:48:15	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto_clocovid19_200320.pdf	20/03/2020 18:41:08	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_Farmanguinhos.pdf	20/03/2020 13:47:29	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_UEA.pdf	20/03/2020 13:46:15	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_FVS.pdf	20/03/2020 13:44:36	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_ILMD_Fiocruz.pdf	20/03/2020 13:43:39	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termos_Delphina.pdf	20/03/2020 13:42:54	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_DENPE_FMT.pdf	20/03/2020 13:42:26	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Outros	Termo_SUSAM.pdf	20/03/2020 13:41:50	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

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

## 9.4.2. Estudo 2

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo

**Pesquisador:** Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 2

**CAAE:** 30504220.5.0000.0005

**Instituição Proponente:** Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

**Patrocinador Principal:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.961.681

#### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas do arquivo contendo as Informações Básicas da Pesquisa (arquivo "PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1535536.pdf" de 08/04/2020) e do projeto detalhado.

#### RESUMO

Em dezembro de 2019, o Comitê Municipal de Saúde de Wuhan, na China, identificou um surto de casos de pneumonia viral de causa desconhecida. O RNA do coronavírus foi rapidamente identificado em alguns desses pacientes. Este novo coronavírus foi designado SARS-CoV2 e a doença causada por esse vírus, COVID-19. Até a presente data, não há agentes terapêuticos aprovados disponíveis para o tratamento específico do coronavírus. Na ausência de uma terapia eficiente conhecida, em uma situação de emergência global de saúde pública, há poucas evidências acerca do potencial efeito antiviral da cloroquina (CQ) na maioria dos coronavírus, incluindo SARS-CoV-1. Pretendemos investigar a eficácia e a segurança do tratamento com difosfato de CQ, em pacientes hospitalizados com síndrome aguda respiratória grave (SARS) no âmbito do SARSCoV2. Ensaio preliminares de reposicionamento de CQ no tratamento de COVID-

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

**Bairro:** Asa Norte

**CEP:** 70.719-040

**UF:** DF

**Município:** BRASÍLIA

**Telefone:** (61)3315-5877

**E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.961.681

Investigador	Protocolo_detalhado_CloroCOVID_19II.docx	04/04/2020 16:01:39	Lacerda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_clocovid19_II.doc	04/04/2020 16:01:01	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_clocovid19_II.pdf	04/04/2020 16:00:51	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_clorocovid19_II.pdf	04/04/2020 15:58:19	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito

Situação do Parecer:  
Aprovado

BRASILIA, 08 de Abril de 2020

Assinado por:  
Jorge Alves de Almeida Venancio  
(Coordenador(a))

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

### 9.4.3. Estudo 3

COMISSÃO NACIONAL DE  
ÉTICA EM PESQUISA



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.

**Pesquisador:** Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda

**Área Temática:** A critério do CEP

**Versão:** 2

**CAAE:** 30815920.2.0000.0005

**Instituição Proponente:** Diretoria de Ensino e Pesquisa - DENPE

**Patrocinador Principal:** Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - FMT/IMT/AM

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.979.539

##### Apresentação do Projeto:

As informações elencadas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram retiradas do arquivo Informações Básicas da Pesquisa (PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_1537779.pdf, de 15/04/2020).

##### INTRODUÇÃO

O novo coronavírus COVID-19 (SARS-Cov-2) tem afetado economicamente, socialmente e clinicamente diversas áreas do planeta após atingir o status de pandemia pela Organização Mundial da Saúde, com mais de 1 milhão de casos confirmados recentemente. O curso clínico dos pacientes ainda está sendo caracterizado, e diversos estudos têm descrito a patogênese e progressão da doença em diferentes populações. Com uma mortalidade que pode variar entre 0,7 a 61%<sup>9,10</sup>, ainda não existem terapias farmacológicas de eficácia comprovada. Até o momento, mais de 300 ensaios clínicos em pacientes com COVID-19 estão registrados na plataforma Clinical Trials (<https://clinicaltrials.gov/>), incluindo agentes antivirais, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteróides, anticorpos, transfusão de plasma convalescente e vacinas, sem dados robustos sobre eficácia até o momento. O desenvolvimento de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) ou síndrome do desconforto respiratório aguda (SDRA) pode ocorrer em pacientes com SARS-Cov-2.

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

## COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 3.979.539

Declaração de Pesquisadores	resolucoes_eticas_placebo_200408.pdf	08/04/2020 21:35:12	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	resolucoes_eticas_placebo_200408.docx	08/04/2020 21:35:01	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	esclarecimento_tcle_200408.docx	08/04/2020 21:33:40	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	esclarecimento_tcle_200408.pdf	08/04/2020 21:33:23	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	esclarecimento_eventual_encerramento_200408.docx	08/04/2020 21:33:06	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	esclarecimento_eventual_encerramento_200408.pdf	08/04/2020 21:32:50	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_recursos_financeiros_200408.docx	08/04/2020 21:32:35	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_recursos_financeiros_200408.pdf	08/04/2020 21:32:21	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Declaração de concordância	anuencia_HPSDRAA_metcovid.pdf	08/04/2020 21:10:19	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Cronograma	metcovid19_Cronograma.docx	08/04/2020 21:10:02	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Brochura Pesquisa	bula_metilpred_2.pdf	08/04/2020 21:09:47	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito
Brochura Pesquisa	bula_metilpred.pdf	08/04/2020 21:09:37	Marcus Vinicius Guimarães de Lacerda	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

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