

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical

Glauciene Prado Alves

COMPVID
Estudo Randomizado e Controlado da Inibição do Complemento no Tratamento da
Pneumonia por SARS-CoV-2

Belo Horizonte
2023

Glauciene Prado Alves

COMPVID
Estudo Randomizado e Controlado da Inibição do Complemento no Tratamento da
Pneumonia por SARS-CoV-2

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Infectologia e Medicina Tropical da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre (a) em Medicina.

Orientador: Mauro Martins Teixeira

Coorientadora: Renata Eliane Ávila

Belo Horizonte
2023

AL474 Alves, Glauciene Prado.
COMPVID - estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da Pneumonia por SARS-COV-2 [recursos eletrônicos]. / Glauciene Prado Alves. - - Belo Horizonte: 2023.
67f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Mauro Martins Teixeira.
Coorientador (a): Renata Eliane de Ávila.
Área de concentração: Ciências da Saúde, Infectologia e Medicina Tropical.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. COVID-19. 2. Inativadores do Complemento. 3. SARS-CoV-2. 4. Pneumonia. 5. Dissertação Acadêmica. I. Teixeira, Mauro Martins. II. Ávila, Renata Eliane de. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WC 506

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL

FOLHA DE APROVAÇÃO
"COMPVID - ESTUDO RANDOMIZADO E CONTROLADO DA INIBIÇÃO DO COMPLEMENTO NO TRATAMENTO DA PNEUMONIA POR SARS-COV-2"

GLAUCIENE PRADO ALVES

Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 27 de junho de 2023, pela Banca Examinadora designada pelo Colegiado, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS DA SAÚDE - INFECTOLOGIA E MEDICINA TROPICAL, da Universidade Federal de Minas Gerais, constituída pelos seguintes professores:

PROF. ALEXANDRE SAMPAIO MOURA

SANTA CASA DE BELO HORIZONTE

PROF. ANDRÉ TALVANI PEDROSA SILVA

UFOP

PROFA. RENATA ELIANE DE ÁVILA - Coorientadora

HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES-HEM-FHEMIG

PROF. MAURO MARTINS TEIXEIRA - Orientador

UFMG

Belo Horizonte, 27 de junho de 2023.



Documento assinado eletronicamente por **Andre Talvani Pedrosa da Silva, Usuário Externo**, em 27/06/2023, às 11:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Renata Eliane de Ávila, Usuário Externo**, em 27/06/2023, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandre Sampaio Moura, Usuário Externo**, em 28/06/2023, às 08:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauro Martins Teixeira, Professor do Magistério Superior**, em 29/06/2023, às 08:58, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2413250** e o código CRC **01E44C03**.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me permite estar aqui;

Aos meus pais e antepassados e à minha família, especialmente Leo, pelo apoio incondicional; aos filhos Clara e Túlio, por serem meu melhor presente e à Ana, por estar sempre torcendo por mim. À Lena, Nico, Nina, Lua, Samanta e tantos outros que passaram pela minha vida, pelo ensinamento do amor e da resiliência;

À Universidade Federal de Minas Gerais, por ser um importante local de fomento ao conhecimento científico;

Ao meu orientador Mauro Teixeira, pela oportunidade e apoio;

À minha coorientadora Renata Ávila, pela disponibilidade, paciência e amizade;

Ao Hospital Eduardo de Menezes, por ser onde aprendi a ser médica;

À Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical, pelos professores excelentes e valiosos ensinamentos;

Aos membros da banca examinadora, que gentilmente aceitaram participar e colaborar com minha jornada.

RESUMO

Introdução: A Covid-19 tem amplo espectro de manifestações clínicas, e o entendimento da patogênese da doença, especialmente nas suas formas graves e críticas, é de fundamental importância para o estudo de possíveis alvos terapêuticos. A desregulação do sistema complemento tem papel central na evolução dos pacientes que cursam com pneumonia grave associada ao vírus SARS-CoV-2. **Objetivo:** O presente estudo tem por objetivo testar a eficácia e segurança da medicação Nomacopan, um inibidor do complemento C5 e leucotrieno B4, em pacientes admitidos com pneumonia por SARS-CoV-2 no Hospital Eduardo de Menezes em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. **Método:** Foi realizado um estudo de caso clínico de fase II, randomizado, de cegamento único, que incluiu 24 pacientes internados com pneumonia por SARS-CoV-2 entre 18/08/2020 a 24/10/2020 no Hospital Eduardo de Menezes. Os dados foram coletados prospectivamente em prontuários eletrônicos do hospital e elencados em tabelas. Foi realizada análise descritiva das variáveis coletadas e os grupos foram comparados pelo teste de Mann Whitney. **Resultados:** Dos 24 pacientes admitidos no estudo, 62,5% eram do sexo masculino e 37,5% do sexo feminino. A principal comorbidade presente foi hipertensão arterial (58,3%). Não houve diferença estatística significativa entre a gravidade dos pacientes (score de News 2) quando foi realizada análise univariada entre os dois grupos. Com relação ao desfecho primário, os pacientes que receberam Nomacopan demoraram mais tempo para alcançar a saturação >93% sem O₂, e esta diferença foi estatisticamente significativa (p=0,001). Este mesmo grupo também ficou internado por mais tempo (p=0,04) e teve menos dias livres de oxigênio (p=0,001). A dosagem da atividade final do complemento CH50 no D07 não foi diferente entre os grupos, mostrando que o complemento chega a reduzir no terceiro dia da medicação, mas volta a aumentar no sétimo dia. A medicação parece ser segura e não foram relatados efeitos colaterais relacionados à droga. **Conclusão:** Nomacopan não foi eficaz no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2 na população estudada.

Palavras-chave: nomacopan; Covid-19; inibidores de complemento; complemento; pneumonia por SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Background: COVID-19 has a wide spectrum of clinical manifestations, and understanding the pathogenesis of the disease, especially in its severe and critical forms, is of fundamental importance for the study of possible therapeutic targets. Dysregulation of the complement system plays a central role in the evolution of patients with severe pneumonia associated with the SARS-CoV-2 virus. **Objective:** The present study aims to test the efficacy and safety of the medication Nomacopan, an inhibitor of complement C5 and leukotriene B4, in patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia at Hospital Eduardo de Menezes in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Methods:** A phase II, randomized, single-blind clinical case study was carried out, which included 24 patients hospitalized with SARS-CoV-2 pneumonia between 08/18/2020 to 10/24/2020 at Hospital Eduardo de Menezes. Data were prospectively collected from electronic hospital records and listed in tables. A descriptive analysis of the collected variables was performed and the groups were compared using the Mann Whitney test. **Results:** Of the 24 patients admitted to the study, 62.5% were male and 37.5% were female. The main comorbidity present was arterial hypertension (58.3%). There was no statistically significant difference between the severity of patients (News 2 score) when univariate analysis was performed between the two groups. Regarding the primary outcome, patients who received Nomacopan took longer to reach saturation >93% without O₂, and this difference was statistically significant (p=0.001). This same group was also hospitalized longer (p=0.04) and had fewer oxygen-free days (p=0.001). The dosage of the final complement activity CH50 on D07 was not different between the groups, showing that the complement decreases on the third day of medication, but increases again on the seventh day. The medication appears to be safe and no drug-related side effects have been reported. **Conclusion:** Nomacopan was not effective in treating pneumonia caused by SARS-CoV-2 on the population of the study.

Keywords: nomacopan; Covid-19; complement inhibitors; complement; SARS-CoV-2 pneumonia.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - MODELO DE IMUNOPATOLOGIA DE COVID-19.....	16
FIGURA 2 - VISÃO E REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO	19
FIGURA 3 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DAS CASCATAS DO COMPLEMENTO E DA COAGULAÇÃO E ALGUMAS DE SUAS INTERAÇÕES.....	20
FIGURA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE CITOCINAS DE PACIENTES SAUDÁVEIS (HC), OLIGOSSINTOMÁTICOS (PAUCI), COM PNEUMONIA (PNEUMO) E COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO (ARDS) INDUZIDA PELO SARS-COV2.	23
FIGURA 5 - SISTEMA COMPLEMENTO COMO ALVO TERAPÊUTICO NA COVID-19	25
FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO COMPVID.....	31
FIGURA 7 - ANÁLISE DO DESFECHO PRIMÁRIO.....	39
FIGURA 8 - ANÁLISE DO DESFECHO SECUNDÁRIO.....	40
FIGURA 9 - DOSAGEM DE CH50 – DIAS 1,3 E 7.....	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - MEDICAMENTO RECOMBINANTE NOMACOPAN FORMULADO COMO PÓ LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIÇÃO PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA	28
TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS À ADMISSÃO	36
TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS À ADMISSÃO	37
TABELA 4 - DESFECHOS	38

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - RESUMO DOS PRINCIPAIS TRABALHOS QUE UTILIZARAM INIBIDORES DE COMPLEMENTO EM PACIENTES GRAVES NA COVID-21	25 e 26
--	---------

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ACE2	Enzima Conversora de Angiotensina 2
ALT	Alanina Aminotransferase
AST	Aspartase Aminotransferase
LTB4	Leucotrieno B4
CH50	Atividade final do complemento
Covid-19	do inglês <i>Coronavirus Disease 2019</i>
CRF	Formulário de Relato de Caso
DSMB	<i>Drug Safety Monitoring Board</i> /Conselho de Monitoramento de Segurança de Medicamentos
DAMPs	Padrões Moleculares Associados a Danos
FA	Fosfatase Alcalina
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
GGT	Gama Glutamil Transferase
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
HSCT-TMA	Microangiopatia Trombótica associada a Transplante de Células-tronco hematopoiéticas pediátricas
HPN	Hemoglobinúria Paroxística Noturna
IFN	Interferon
Ig	Imunoglobulina
IL 1 β	Interleucina 1 β
IL-6	Interleucina -6
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
MAC	Complexo de Ataque à Membrana
MASPs	Serina Proteases Associadas à Lectina De Ligação à Manose
MBL	Lectina De Ligação à Manose
NETs	Armadilha Extracelulares de Neutrófilos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PCR	Proteína C Reativa

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

PNH	Hematúria Paroxística Noturna
PO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio
PRM	Molécula de Reconhecimento de Padrão
Proteína S	Proteína Spike
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Patógenos
RNA	Ácido Ribonucleico
RT-PCR	do inglês <i>Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction</i>
SARS-CoV-1	do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	do inglês <i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
SC	Sistema Complemento
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMA	Microangiopatia Trombótica
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
TMPRSS2	Serina Protease 2 Transmembrana
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo
VM	Ventilação Mecânica

SUMÁRIO

1-REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
1.1 Introdução	14
1.2 História Natural da Doença	14
1.3 Covid Grave.....	17
1.4 Sistema Complemento	18
1.5 Complemento e Covid Grave	22
1.6 Racional do Uso de Inibidores do Complemento na Covid Grave	24
1.7 Justificativa do Estudo	27
1.8 Nomacopan.....	27
2-OBJETIVOS.....	29
2.1 Primário	29
2.2 Secundário	29
3-METODOLOGIA	29
3.1 Delineamento do estudo	29
3.2 Locais do estudo	29
3.3 Participantes.....	30
3.3.1 Critérios de Inclusão	30
3.3.2 Critérios de Exclusão	30
3.4 Seleção dos pacientes incluídos no estudo	31
3.5 Procedimentos.....	32
3.5.1 Coleta de dados sócio demográficos, clínicos e laboratoriais	32
3.5.2 Variáveis estudadas	33
4-ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
5-DESFECHOS	34
5.1 Primário	34
5.2 Secundário	34
5.3 Exploratório	35
6-CONSIDERAÇÕES ÉTICAS.....	35
7-RESULTADOS	35
8-DISCUSSÃO.....	41

SUMÁRIO

9-CONCLUSÕES	44
10- REFERÊNCIAS	45
11- ANEXOS E APÊNDICES	52

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Introdução

A epidemia causada pelo SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) trouxe globalmente sérios problemas econômicos, sociais e de saúde coletiva, desde seu surgimento. No final de dezembro de 2019, a China alertou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre um grupo de casos de pneumonia com causa desconhecida em Wuhan. Em aproximadamente uma semana o vírus foi descoberto, sequenciado geneticamente, e denominado SARS-CoV-2 ¹. Ele foi classificado como um vírus de ácido ribonucléico (RNA) envelopado pertencente à família Coronaviridae, gênero Betacoronavirus, devido à correspondência genética próxima de 80% com o vírus SARS-CoV-1 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1*)².

Em fevereiro de 2020, a doença causada pelo vírus recém descoberto foi denominada *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) e, devido ao alcance mundial da epidemia, em março de 2020 foi declarada pela OMS a situação de pandemia ^{3,4}.

A doença já computa mais de 760 milhões de casos no mundo, sendo responsável por quase 7 milhões de mortes ^{1,5}. Só no Brasil, já são mais de 37 milhões de casos confirmados e mais de 700 mil mortes ⁶.

Foram inúmeros os desafios impostos pela doença. Desde o início da pandemia existiu um esforço mundial de se encontrar possíveis terapias que evitassem a evolução para as formas graves da doença. A possibilidade de realizar parceria entre uma instituição renomada no campo da pesquisa e um hospital que foi referência no Estado de Minas Gerais para o atendimento aos pacientes graves infectados pelo SARS-CoV-2, motivou a realização deste trabalho.

1.2 História Natural da Doença

Estudos descritos anteriormente e realizados em modelos animais e *in vitro*, bem como a análise de soro de pacientes previamente infectados pelo vírus SARS-CoV-1, foram amplamente importantes para o entendimento, de forma mais assertiva e rápida, do que acontece quando um indivíduo é infectado pelo SARS-CoV-2 ⁷. A patogênese da doença e a resposta imune do

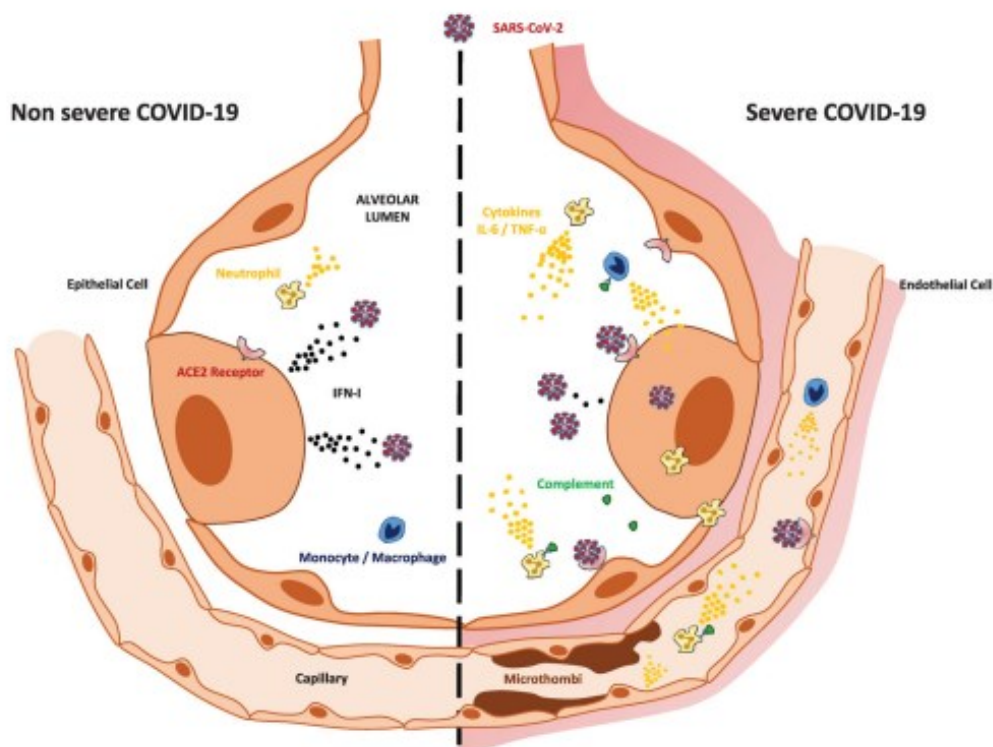
organismo frente à invasão viral, tanto em sua forma inata quanto adaptativa, parece também ser semelhante àquela desencadeada por outros coronavírus⁷.

Assim como ocorre com o SARS-CoV-1, a infecção na Covid-19 começa com a complexa ligação das partículas do SARS-CoV-2 às células alvo que expressam o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2), peptidase amplamente expressa nas vias aéreas mas também em outros tecidos corporais^{4,7}. Essa ligação é dita complexa pois requer a participação de muitas moléculas auxiliares no processo – proteinases, correceptores e ativadores da expressão de ACE2. A proteína spike (proteína S), presente na superfície do vírus, liga-se então à ACE2 e, em conjunto principalmente com a serina protease 2 transmembrana (TMPRSS2), promove a entrada viral na célula^{4,7}. Embora essa seja a forma mais conhecida de entrada do vírus no organismo, parecem haver outros mecanismos⁸.

Após a entrada do vírus no organismo, segundo Chouaki e cols², a infecção pelo SARS-CoV-2 pode ser descrita em duas fases. Na primeira, também denominada fase de replicação viral, a ativação de receptores toll-like 3, 7 e 8, que são receptores de reconhecimento de patógenos (PRRs), induzem regulação positiva de interferons (IFN) dos tipos I e III, além de recrutamento de leucócitos, contribuindo para o desenvolvimento da imunidade antiviral, que é responsável pela rápida eliminação viral e controle da doença no organismo. Quando isso ocorre, a doença fica restrita ao envolvimento epitelial (doença epitelial).

Aqueles indivíduos que não conseguem eliminar o vírus de forma eficiente e conter a infecção, entram em uma segunda fase, denominada fase imunopatológica, que envolve uma resposta imunológica descontrolada responsável por causar inflamação local e, por vezes, sistêmica. Na forma grave, o SARS-CoV-2 atinge as células endoteliais, que, como dito anteriormente, também expressam ACE2 e, ao se ligarem à proteína S, deflagram um processo inflamatório que resulta em endotelite, levando à formação de microtrombos e fenômenos trombóticos,² conforme mostra a Figura 1.

FIGURA 1 - MODELO DE IMUNOPATOLOGIA DE COVID-19



Fonte: Chouaki Benmansour N et al.,2021

Com relação às manifestações clínicas da Covid-19, mais de 85% dos doentes vão apresentar sintomas leves da doença ^{2,4,9}. Em um estudo chinês logo no início da pandemia, realizado com 44.672 pacientes infectados, 81% tiveram manifestações leves, 14% tiveram manifestações graves e 5% tiveram manifestações críticas (definidas por insuficiência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos ¹⁰).

Os principais pacientes considerados graves, que são também os pacientes alvos deste estudo, apresentam-se com pneumonia intersticial bilateral podendo evoluir com características típicas da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), acompanhada de quadro inflamatório persistente. Esse estado inflamatório pode se localizar não só no tecido pulmonar mas em todos os tecidos do corpo, podendo causar, além de dispneia progressiva e insuficiência respiratória, disfunção de múltiplos órgãos^{4,11}. Além disso, a forma grave da doença parece estar acompanhada de um estado com formação de um meio trombótico pró-coagulante generalizado, responsável por alterações pulmonares microangiopáticas que podem preceder o dano alveolar difuso, característico da SDRA².

1.3 Covid Grave

O que leva alguns indivíduos a desenvolverem a forma grave da doença ainda não está totalmente elucidado, embora algumas causas já estejam bem estabelecidas. Dentre elas podem-se citar fatores relacionados ao hospedeiro, como a idade avançada e presença de comorbidades, especialmente hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e doenças pulmonares descompensadas¹⁰.

Mecanismos adaptativos relacionados ao próprio vírus, que aumentam sua virulência, também estão implicados nos casos graves. Pode-se citar a interrupção das fases de desenvolvimento da resposta do hospedeiro, levando a uma resposta de IFN-I prejudicada¹² com consequente inativação de sinalizadores importantes da resposta inata¹³. Parece haver ainda uma imunossupressão mediada pelo próprio vírus, como evidenciado em uma pesquisa que revelou a correlação da gravidade da hipoxemia com a diminuição da expressão de células imunes (células T CD4+, T CD3+, células B CD19+, células T CD8+ e células *natural killer* CD16+ 56+).¹³

A persistência do vírus por incapacidade de clareamento viral ativa ainda mais a resposta adaptativa do organismo, que é responsável pela produção de imunoglobulinas dos tipos A, G, M (IgA, IgG, IgM) e anticorpos específicos¹⁴. O encontro de títulos mais altos de anticorpos anti-SARS-CoV-2 em pacientes graves relaciona a gravidade da doença com a capacidade do plasma em neutralizar o vírus^{9,15}.

A manutenção do vírus no organismo também leva à hiperativação do sistema complemento, gerando uma resposta inflamatória exagerada e descoordenada, com danos teciduais locais e sistêmicos^{2,9,11}. Essa resposta exagerada, também denominada tempestade de citocinas¹⁶, já foi amplamente descrita na patogênese de muitas doenças inflamatórias e imunes¹⁷. A descrição da elevação precoce e persistente dos níveis de citocinas pró inflamatórias no soro de pacientes graves com Covid-19, bem como aumento dos níveis de imunoglobulinas e redução progressiva da atividade antiviral, comprova que o sistema complemento desregulado tem relação com a gravidade da doença¹⁸.

Em resumo, o estado inflamatório gerado pela ativação desregulada e persistente do sistema complemento é de especial importância nesse trabalho. Portanto, segue um breve resumo sobre o funcionamento do sistema complemento e sua relação com a Covid grave.

1.4 Sistema Complemento

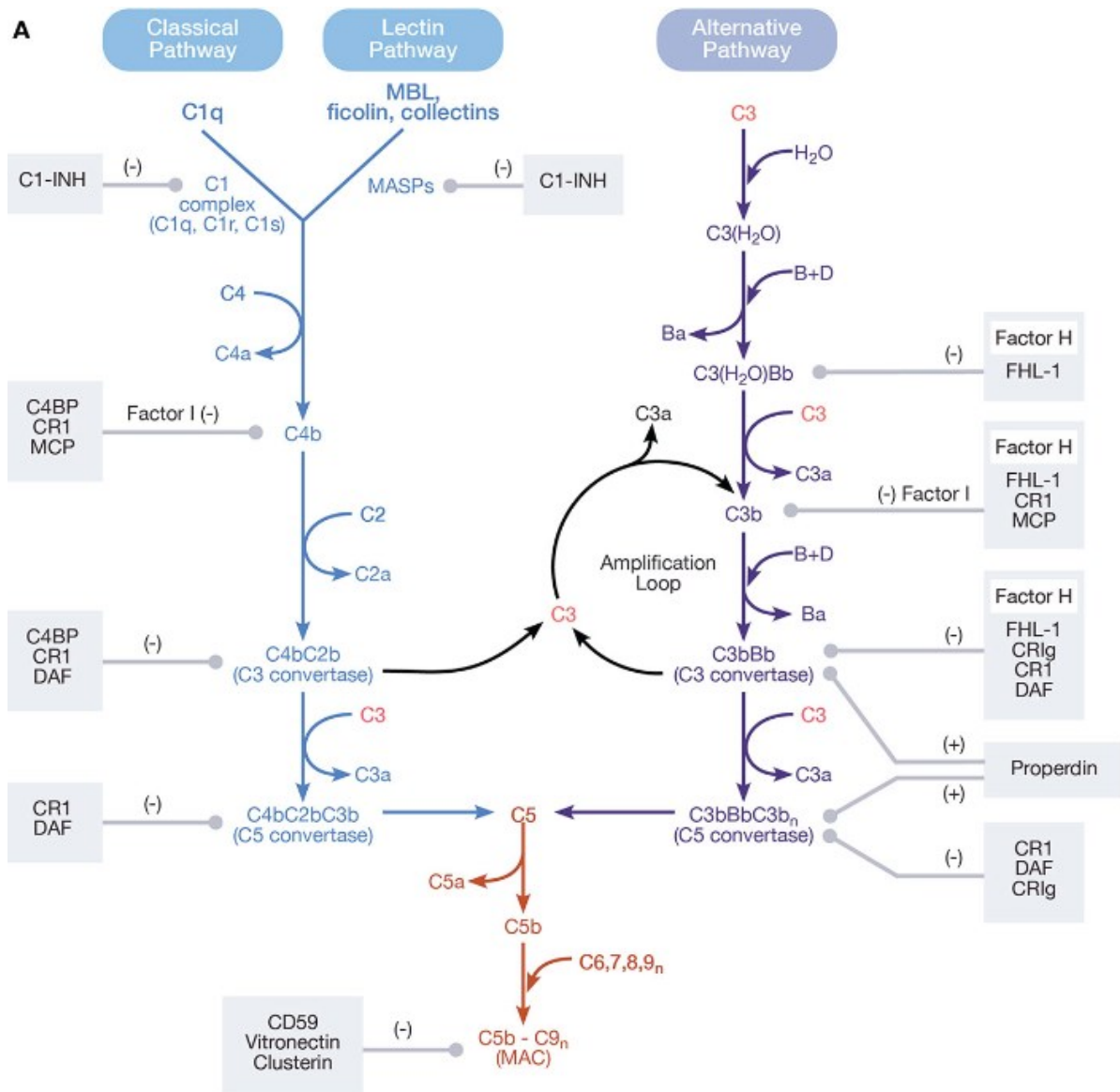
O sistema complemento (SC) é um importante componente das respostas inata e adaptativa do organismo, tendo sido descoberto no século XIX ². Ele é também denominado ramo humoral da resposta imune inata, e atua como primeira linha de defesa contra patógenos e células hospedeiras defeituosas, além de contribuir para a integração dos mecanismos da imunidade inata e adaptativa ^{2,19}. O SC é constituído por um conjunto de proteínas séricas e de superfície celular, encontradas no sangue e líquidos extracelulares sintetizadas principalmente no fígado, mas também em macrófagos e fibroblastos. As proteínas do complemento são inativas ou apenas transitoriamente ativas por segundos em fase fluida, mas se tornam ativadas de maneira estável quando se ligam a microrganismos, anticorpos ou células em processo de apoptose ²⁰. Essas proteínas interagem umas com as outras e com outras moléculas do sistema imune de maneira altamente regulada, sendo que tanto a estimulação ineficiente quanto a superestimulação desse sistema podem ser prejudiciais ao hospedeiro ^{8,9,11,13,14}.

O funcionamento do complemento ocorre em cascata, sendo que a enzima precursora inativa, denominada zimogênio, é modificada para se tornar uma protease ativa que cliva e induz a atividade proteolítica da próxima proteína do sistema ^{2,8,20}. As cascatas enzimáticas resultam em uma tremenda amplificação da quantidade de produtos proteolíticos gerados em cada etapa, uma vez que cada molécula de enzima ativada em uma etapa pode gerar múltiplas moléculas de enzima ativada na etapa seguinte ²⁰.

Uma vez ativado, o SC precisa ser regulado para que não atue desordenadamente no organismo, e suas proteínas regulatórias (por exemplo, inibidor de C1, fatores H e I, CD55, CD59, dentre outros) são fundamentais neste controle ^{19,21}. Uma estratégia comumente utilizada por patógenos que invadem o organismo é sequestrar esses reguladores do complemento para se parecerem com células do hospedeiro e não sofrerem o ataque do complemento²¹, garantindo sua sobrevivência no hospedeiro.

O SC pode ser iniciado por 3 vias, conforme descrito na Figura 2. Elas convergem na clivagem do componente mais abundante do complemento, C3, determinando que as principais moléculas efetoras do sistema e os eventos tardios sejam os mesmos para as três vias. ^{19,20,21}

FIGURA 2 - VISÃO E REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO



Fonte: Adaptado de Moore SR et al.,2021

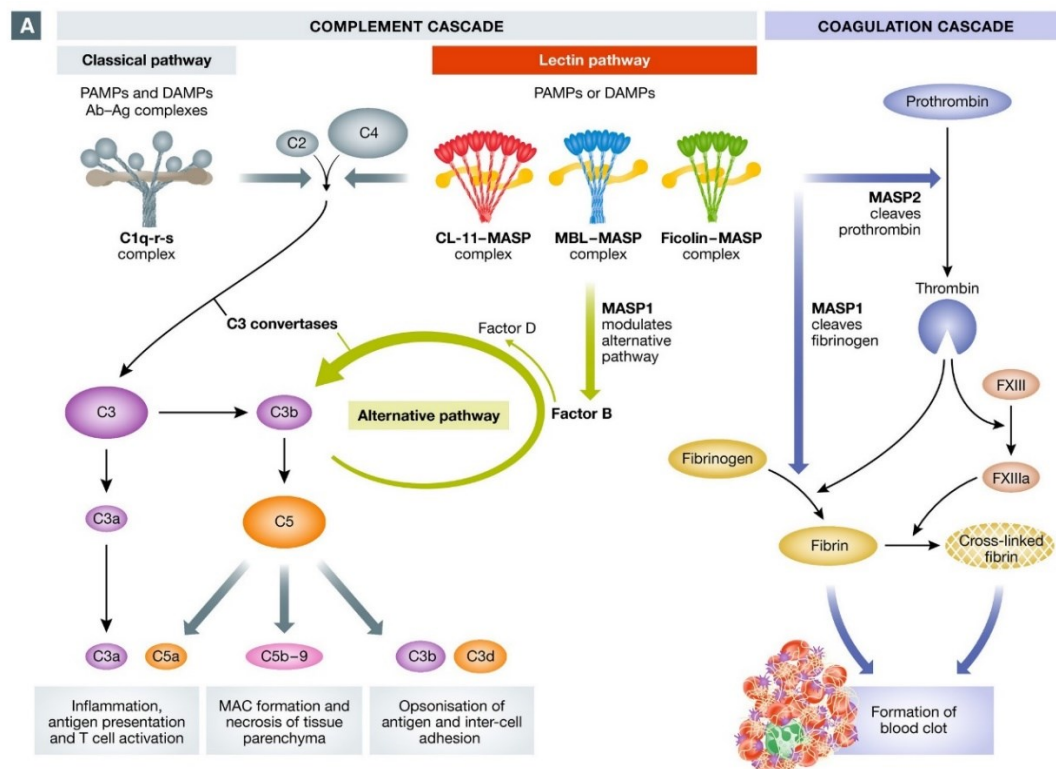
Na primeira via, a Clássica, a ativação é habitualmente iniciada por anticorpos da classe IgG ou IgM, complexos imunes circulantes ou pentraxinas. Os ativadores são reconhecidos por C1q, uma proteína do complexo C1 também denominada molécula de reconhecimento de padrão (PRM). Ela se liga a padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) ou padrões moleculares associados a danos (DAMPs)²⁰, que são produtos endógenos liberados por células que sofreram morte celular, sendo estas decorrentes ou não de processo infeccioso, formando o complexo C1 e dando início a uma cascata proteolítica^{20,21}. Ocorre então clivagem de C4 em C4a e b, sendo que C4b se liga covalentemente ao alvo e captura C2, que é clivado para formar a

convertase (C4bC2b) de C3 ^{8,19,20,21}. A partir da clivagem de C3 as vias se convergem e são descritas mais à frente.

A via da lectina, a mais recentemente descrita, só difere da via clássica pelo mecanismo de ativação ^{8,20}. Ela é ativada quando a lectina de ligação à manose (MBL), as ficolinas ou colectinas, que também são PRMs, reconhecem os PAMPs e DAMPs ^{8,20}. É interessante notar que as lectinas também podem ativar a via clássica do complemento na ausência do complexo antígeno-anticorpo ²⁰.

Em seguida ocorre a ativação das pró-enzimas associadas à MBL, que são denominadas serina proteases associadas à lectina de ligação à manose (MASPs). Por meio delas há também a clivagem de C4 e C2 para formar a C3 convertase (C4bC2b), como ocorre na via clássica ^{19,20,21}. A ativação das MASPs também contribui para a integração do sistema complemento com o sistema de coagulação, gerando estados pró-trombóticos nos casos em que o complemento está amplamente ativado, como nos casos graves de Covid-19 ⁸. Essa interação pode ser visualizada na Figura 3.

FIGURA 3 - ESQUEMA SIMPLIFICADO DAS CASCATAS DO COMPLEMENTO E DA COAGULAÇÃO E ALGUMAS DE SUAS INTERAÇÕES



Fonte: Policarpou et al,2020. Adaptado de Garred et al, 2016; Selman & Hansen, 2012

A via alternativa, que é filogeneticamente anterior a todas elas, é ativada na superfície das células microbianas. Em um indivíduo saudável, essa via está permanentemente ativa em níveis baixos para realizar a pesquisa da presença de patógenos, devido à transformação espontânea da molécula bioinativa C3 em C3(H₂O) bioativo em superfícies não protegidas por proteínas reguladoras do complemento¹⁹. Isso permite a geração de C3b, que é rapidamente inativado pelos fatores regulatórios FH e FI em fase fluida ou é ligado covalentemente à superfície e então inativado nas células hospedeiras^{19,21}.

O fator B, outro componente da via alternativa e pré ativador de C3, pode-se ligar a qualquer C3b depositado em uma superfície ativadora, incluindo aquele resultante da ativação das vias clássica e das lectinas. Por isso a via alternativa é conhecida como loop de amplificação da cascata do complemento e desempenha um papel crucial na amplificação de qualquer pequeno gatilho para uma grande resposta, contribuindo, em alguns casos, com até 80% da resposta total do complemento, mesmo após a iniciação pelas outras duas vias^{19,20,22}.

O fator B é então clivado pelo fator D para gerar a convertase da via alternativa que cliva C3 em C3a e C3b, aumentando ainda mais a formação de C3b¹⁹.

A partir da formação das convertases de C3 derivadas de cada via, o caminho do SC torna-se o mesmo. Há então a clivagem de C3, gerando C3a e C3b. As vias novamente convergem para a formação das convertases de C5, que são responsáveis pela clivagem de C5 gerando C5a e C5b. Este último se transforma em C5b-9, também denominado complexo de ataque à membrana (MAC)^{19,20,21}.

Os resultados da ativação do SC são numerosos, e os produtos proteolíticos exercem as funções efetoras do sistema, tanto local quanto sistemicamente^{8,19,20}. C3a e C5a desempenham o papel de citocinas pró-inflamatórias, promovendo o aumento da permeabilidade vascular, desenvolvimento da resposta inflamatória, apresentação de antígenos e ativação de células T^{20,21}. Ocorre também recrutamento de fagócitos, adesão intercelular e opsonização com finalidade de facilitar a fagocitose pelos fragmentos de C3b, que também ativa a resposta adaptativa e promove remoção de complexos imunes da circulação no baço e no fígado^{20,21}. Por fim, a formação do produto final C5b-9, promove a lise osmótica das células-alvo favorecendo a eliminação do agente infeccioso^{8,19,20,21}. Os principais produtos do complemento e suas funções também podem ser visualizados na Figura 3.

Já está bem estabelecido que na COVID-19, a ativação do complemento ocorre pelas três vias. As proteínas do envelope do SARS-CoV-2 ativam a via da lectina por meio da ligação à

MBL ou a via clássica por meio de anticorpos específicos e C1q^{9,13}. A competição do vírus com o fator regulador H remove os efeitos inibitórios do mesmo em C3, sustentando a ativação da via alternativa²³, que é essencial para o controle da doença no início da infecção, mas que torna-se prejudicial se não devidamente controlada com o decorrer da doença.

1.5 Complemento e Covid grave

Antigos modelos de camundongos de infecção viral sugerem o papel patogênico da cascata do complemento na geração de lesões teciduais, particularmente nos pulmões²⁴. A ativação e deposição de neutrófilos no endotélio, causando lise celular, parece ser um dos mecanismos que leva à SDRA^{2,24}. Também em modelos de camundongos com deficiências de proteínas reguladoras do complemento²⁴, as lesões microvasculares observadas são mediadas pelo MAC, enquanto as trombozes macrovasculares são mais dependentes da ação do C5a, provavelmente pela ação de neutrófilos polimorfonucleares através de suas armadilhas extracelulares (NETs), hipótese estendida aos pacientes com Covid-19 grave, segundo Middleton e cols²⁵.

A lesão pulmonar na Covid grave parece, assim como ocorre em outros modelos de infecção viral, ter ampla relação com o SC. Os produtos de sua ativação já foram encontrados nos tecidos post mortem de pacientes infectados pelo SARS-Cov-2, como a deposição de MAC^{9,26} em células lesadas, evidenciando desregulação da via terminal do complemento.

A endotelite, angiogênese²⁷ e microangiopatia trombótica aguda dos pulmões¹² destes pacientes também parece ter relação com a ativação do complemento.

Outros produtos do complemento, especialmente C5a, foram associados à gravidade da doença^{24,26}. Essa citocina, como dito anteriormente, é uma anafilatoxina pró-inflamatória responsável pelo recrutamento de macrófagos e neutrófilos para os pulmões^{9,28}, e o encontro de macrófagos com forte expressão do seu receptor C5aR1(CD88) nas lesões pulmonares de pacientes mortos, confirma sua importância na patogênese da doença grave pulmonar induzida pelo SARS-CoV-2^{9,28},

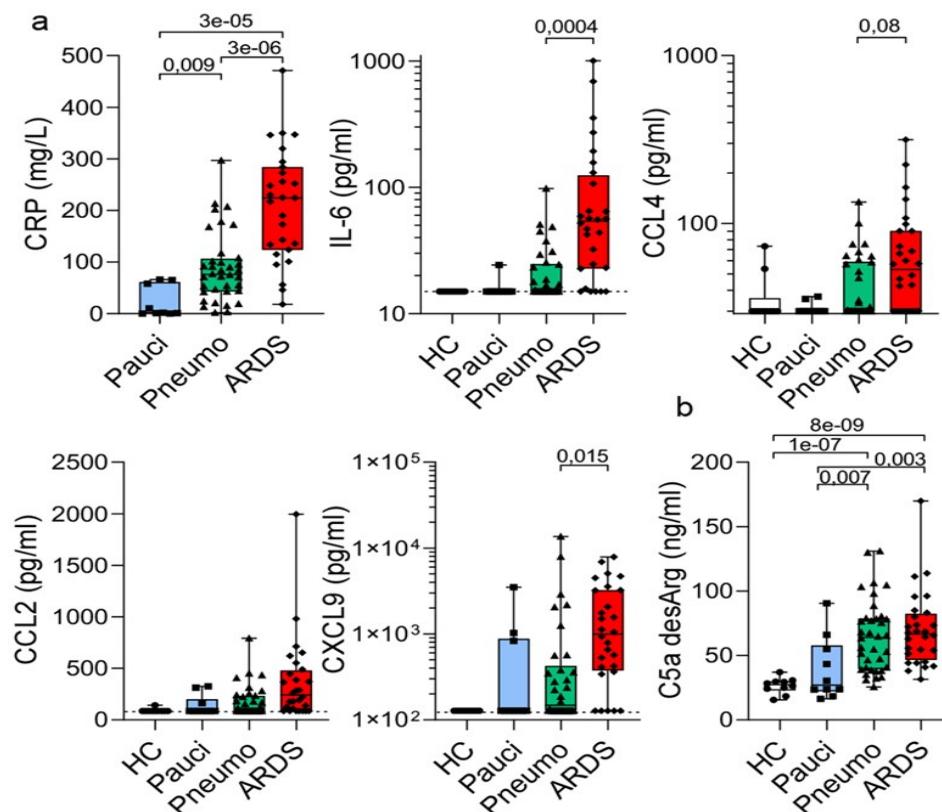
A anafilatoxina C3a, expressa mais a montante da cascata, também parece desempenhar o mesmo papel que C5a na exacerbação da doença. Estudos transcriptômicos identificaram regulação positiva de C3 em particular, que foi associada à internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) ou gravidade da doença²⁹. A maioria dos estudos observacionais mediram C3 e

C4 e, geralmente, ambos diminuíram em pacientes graves ou não sobreviventes, corroborando achados de uma metanálise que encontrou os mesmos resultados, indicando ativação do complemento e consumo do produto ³⁰.

De fato, a inibição de C3, que bloqueia a geração de C3a e C5a, tem demonstrado diminuir a inflamação pulmonar ^{31,32}, sendo que C3, C5 e suas convertases são, portanto, considerados alvos potenciais de tratamento na Covid-19 ³²⁻³⁴.

A ativação do complemento também leva à expressão de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, TNF- α e IL 1 β , além de quimiocinas que agem sobre células mielóides ^{9,35}. A Figura 4 compara as dosagens de proteína C reativa (PCR), IL-6, quimiocinas CCL4 (indutora de ativação de macrófago), CCL2 (indutora de ativação de monócitos), CXCL9 (monocina induzida pelo interferon gama) e C5a entre pacientes saudáveis (HC), oligossintomáticos (PAUCI), com pneumonia (PNEUMO) e com síndrome da angústia respiratória do adulto (ARDS) induzida pelo SARS-CoV2.

FIGURA 4 - COMPARAÇÃO ENTRE CITOCINAS DE PACIENTES SAUDÁVEIS (HC), OLIGOSSINTOMÁTICOS (PAUCI), COM PNEUMONIA (PNEUMO) E COM SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO ADULTO (ARDS) INDUZIDA PELO SARS-COV2.



Fonte: Carvelli J et al.,2020

A IL-6, um importante marcador inflamatório, é útil para a resposta imune, mas pode ser prejudicial se secretada em excesso, causando inflamação e lesões teciduais ³¹.

Diante do exposto, já está bem estabelecida tanto por estudos histopatológicos, pré-clínicos, multiômicos e observacionais, que a ativação e desregulação do complemento na COVID-19 foi associada à doença grave, admissão em UTI e mortalidade ^{2,8,9,11,16-18,29,36}, abrindo espaço para a realização de estudos que utilizem inibidores de complemento como possível alvo terapêutico na Covid grave.

1.6 Racional do Uso de Inibidores do Complemento na Covid Grave

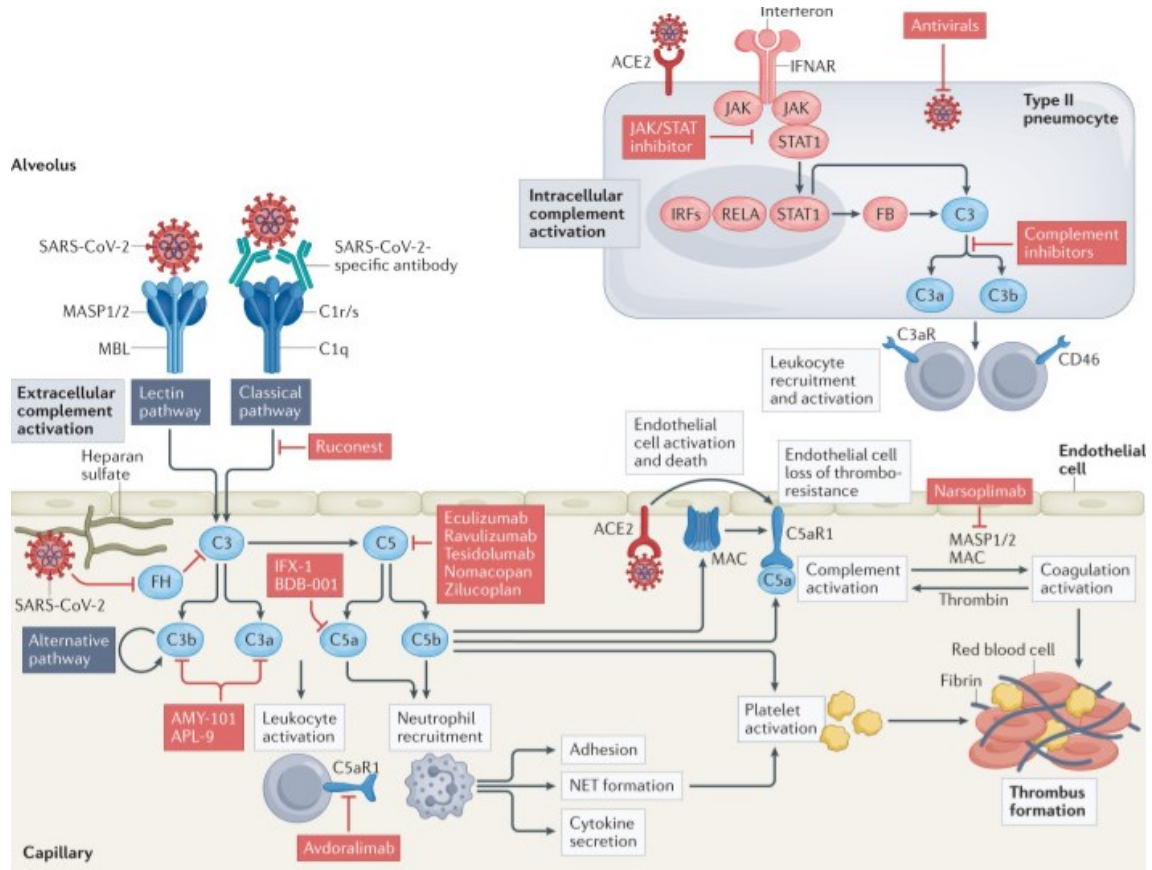
Relatos de série de casos e estudos pré-clínicos em modelos de sepse e várias outras patologias que estão relacionadas, em sua gravidade, com hiperativação do sistema complemento e tempestade de citocinas, já mostraram resultados promissores com o uso de inibidores do complemento como possibilidade terapêutica ^{37,38}. Além disso, estudos pré-clínicos em modelos animais demonstram que a inibição do complemento C5 diminuiu a lesão pulmonar induzida por SARS ³⁹ e H1N1⁴⁰.

Entretanto, por muitos anos houve certa resistência ao uso clínico dessas medicações devido à preocupação de que o bloqueio de um braço crucial da imunidade inata não seria seguro. Por sua vez, a demonstração de que o MAC causava hemólise na rara doença hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) quebrou essa resistência e levou ao desenvolvimento do bloqueador anti-C5, denominado Eculizumabe, aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento dessa doença em 2007, cerca de 40 anos após o reconhecimento de que o complemento estava implicado em sua causa ⁴¹.

A aprovação do eculizumabe trouxe importante validação clínica, pois ele foi o primeiro medicamento a ser aprovado que bloqueou completamente a via do complemento em um ponto específico da cascata, com relativa segurança e eficácia ⁴¹.

Todo esse conhecimento prévio abriu portas para a possibilidade de utilização dos inibidores de complemento também na Covid-19 ^{8,23,32-34,36}, conforme mostra a Figura 5, à medida que a relação entre a tempestade de citocinas e a desregulação do sistema complemento foi ficando bem estabelecida na forma grave da doença.

FIGURA 5 - SISTEMA COMPLEMENTO COMO ALVO TERAPÊUTICO NA COVID-19



Fonte: Adaptado de Afzali et al.,2021

Durante a execução deste estudo, alguns trabalhos estavam em andamento e outros já tinham evidenciado o possível benefício da inibição do complemento nos pacientes com Covid grave, embora todos tivessem restrições metodológicas importantes que impediam uma conclusão sobre a eficácia das drogas que estavam sendo testadas.

O Quadro 1, apresentado a seguir, resume os principais trabalhos realizados até o momento com diferentes inibidores do complemento nos pacientes com Covid-grave.

QUADRO 1 - RESUMO DOS PRINCIPAIS TRABALHOS QUE UTILIZARAM INIBIDORES DE COMPLEMENTO EM PACIENTES GRAVES NA COVID-21 (CONTINUA)

Estudo	Número de participantes	Droga utilizada	Resultados	Limitação do estudo
Complement Inhibition with the C5 Blocker LFG316 in Severe COVID-19 ⁴²	5	Tesidolumab - Inibidor C5 Dose única	CH50 foi suprimido em todos os pacientes no D4, com recuperação parcial no D7. C5a foi totalmente suprimido até D7	Coorte pequena, sem grupo controle

QUADRO 2 - RESUMO DOS PRINCIPAIS TRABALHOS QUE UTILIZARAM INIBIDORES DE COMPLEMENTO EM PACIENTES GRAVES NA COVID-21 (CONCLUSÃO)

Estudo	Número de participantes	Droga utilizada	Resultados	Limitação do estudo
Complement C5 inhibition in patients with COVID-19 ⁴³	8	Eculizumabe - Ac.monoclonal Inibidor de C5 Doses variadas	6 pacientes receberam alta	Coorte pequena, sem grupo Controle. Utilização de doses variadas no estudo
Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit. ⁴⁴	80	Eculizumabe - Ac monoclonal Inibidor de C5 Dose única com mudança de protocolo	Melhora da mortalidade em pacientes tratados com a droga, redução dos níveis de CH50. Houve redução de IL-6, IL-17 e IFN-a2. Aumento de PNM associada à VM em pacientes que receberam a droga	A droga foi administrada com outras medicações (tocilizumabe)
Efficacy and safety of the investigational complement C5 inhibitor zilucoplan ⁴⁵	81	Zilucoplan - Inibidor de C5 Dose: 32,4mg SC 14 dias ou até alta	Mais que o dobro do nível esperado de dados indisponíveis (devido a morte, abandono do estudo ou medidas do estudo não tomadas),	Ensaio aberto, muitos dados indisponíveis. Dificuldade parear os pacientes. Estudo não foi um ensaio duplo cego.
Anti – C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill COVID-19 (PANAMO): phase 2 ⁴⁶	30	Vilobelimab – Ac monoclonal Ig4 inibidor de C5a	Não houve alteração significativa com relação ao desfecho primário. Estudo mais exploratório e que mostrou segurança da droga. Potencial vantagem: Bloqueio de C5a deixa C5b-9 intacto	Aberto, sem placebo, alta variabilidade na gravidade dos pacientes, nem todos os pacientes estavam em posição supina no D5 para medida do desfecho primário
Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, COVID-19 (PANAMO): phase 3 ⁴⁷	368	Vilobelimab - Ac monoclonal Ig4 inibidor de C5a	Diminuição significativa na mortalidade com redução de risco atribuível de 11% usando regressão logística ajustada por idade.	Medicação anterior e concomitante permitida no estudo, incluindo imunomoduladores tocilizumabe e baricitinibe.
A Phase 3 Open-label, Randomized, Controlled Study ⁴⁸	202	Ravulizumab Doses variadas em 4 dias	Foi registrado porém não foi realizado	

Fonte: A autora, 2023

1.7 Justificativa do Estudo

A partir do exposto e diante do racional de tratamento das formas graves de Covid-19 com inibidores do complemento, optou-se por testar a medicação anticomplemento, denominada Nomacopan, para avaliar a eficácia e segurança em pacientes com pneumonia grave infectados pelo SARS-CoV-2.

Dada a urgência imposta pela pandemia, a possibilidade de reposicionamento de drogas já utilizadas em outras patologias e potencialmente seguras, surgiu como uma alternativa mais rápida e potencialmente viável de teste para o tratamento de pacientes que evoluem para a forma grave da doença.

O racional para o uso do Nomacopan como tratamento da pneumonia grave por SARS-CoV-2 baseia-se, portanto, na participação da via do complemento nos fenômenos de tempestade de citocinas e microangiopatia trombótica pulmonar associados à forma grave da Covid-19 ^{8,23,32-34,36}.

1.8 Nomacopan

O nomacopan é uma proteína recombinante derivada de uma proteína encontrada na saliva do carrapato *Ornithodoros moubata*, e caracteriza-se por ser um inibidor do complemento C5 e leucotrieno B4 (LTB4). O sítio ativo de superfície da proteína liga-se a C5 com alta afinidade, impedindo sua clivagem pela C5 convertase nos fragmentos ativos C5a e C5b e subsequente formação do complexo terminal de complemento. Ele também se liga firmemente ao LTB4, impedindo a ligação do LTB4 aos seus dois receptores e impedindo a ativação e o recrutamento de leucócitos, com consequente inibição da inflamação ⁴⁹.

A medicação é formulada como um pó liofilizado para reconstituição para injeção subcutânea (SC), que deve ser feita imediatamente. Caso não seja possível, a solução pode ser armazenada a 2-8°C por até 24 hs. A formulação liofilizada é apresentada em frascos para injetáveis de vidro tipo I de 6 mL, contendo pó liofilizado constituído por solução salina tamponada com fosfato de sódio e 18 mg de nomacopan por frasco. Não contém aditivos, conservantes ou estabilizadores adicionais. O medicamento é reconstituído com 0,6 mL de água estéril para injeção, para criar uma solução de 30 mg/mL de nomacopan, conforme visto na Tabela 1 ⁴⁹.

TABELA 1 - MEDICAMENTO RECOMBINANTE NOMACOPAN FORMULADO COMO PÓ LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIÇÃO PARA INJEÇÃO SUBCUTÂNEA

Constituinte	Quantidade por frasco (mg)
Nomacopan	18
Hidrogeno-ortofosfato dissódico di-	0.45
Di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado	1.30
NaCl	4.34
NaOH/HCL para ajuste de pH 7.2 ± 0.2	q.s.

q.s. = quantum satis (quantidade necessária)

Fonte: © 2017 AKARI Therapeutics, Plc

Com relação ao seu uso clínico, a droga encontra-se em estágio avançado de desenvolvimento em hematúria paroxística noturna (PNH)⁵⁰, microangiopatia trombótica associada a transplante de células tronco hematopoiéticas pediátricas (HSCT-TMA)⁴⁹ e penfigóide bolhoso⁵¹, recebendo o status de fármaco órfão para dar prioridade no desenvolvimento pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de várias doenças inflamatórias⁴⁹. O estudo clínico Fase 3 foi recentemente aprovado para HSCT-TMA, doença inflamatória com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 85% com o atendimento padrão atual em pacientes graves, quadro similar à pneumonia por Covid-19⁴⁹. Como é demonstrado que o bloqueio do sistema complemento está associado a um aumento da suscetibilidade à infecção meningocócica, um importante cuidado a se tomar é que todos os pacientes que utilizam a droga devem receber um antibiótico profilático beta-lactâmico ou cefalosporina (ou um agente alternativo para pacientes alérgicos) durante o período de tratamento e por 7 dias após a interrupção.⁴⁹

A medicação parece ser bastante segura para uso clínico, pois tem mais de 30 pacientes-anos em dados clínicos cumulativos em várias doenças inflamatórias. Em todos esses estudos o Nomacopan tem sido bem tolerado, não havendo eventos adversos graves ou suspeitas de reações inesperadas. O único evento adverso consistente foram as reações no local da injeção, que foram leves ou, muito ocasionalmente, moderadas, sendo semelhantes em tipo e extensão aos observados em outros medicamentos administrados por via subcutânea, como a insulina.⁴⁹

Para se chegar à dose proposta no estudo, foram analisados os dados dos ensaios de Fase 1 AK576 e AK577, já concluídos, e dos ensaios em PNH de fase 2 AK578, AK579, AK580 e AK585 que indicaram que, em adultos entre 50-100 kg, uma dose fixa de neutralização de 60 mg, seguida por 30 mg 12 horas depois e uma dose fixa de manutenção de 22,5 mg duas vezes ao dia, ou 30 mg uma vez ao dia ou 45 mg uma vez ao dia inibe a atividade do complemento

terminal sistêmico medido pelo CH50 para menos do que o limite inferior de quantificação dos testes ⁴⁹.

2 OBJETIVOS

2.1 Primário

Determinar a eficácia do tratamento com a medicação Nomacopan em pacientes com pneumonia por SARS-COV-2 através da dosagem de CH50, que reflete a atividade do complemento e a interação sequencial de todos os componentes da via clássica, mais a porção comum da cascata com a via alternativa.

2.2 Secundário

2.2.1 Determinar a segurança e tolerabilidade do tratamento com Nomacopan em pacientes com pneumonia por SARS-COV-2.

2.2.2 Avaliar o efeito do tratamento com o inibidor do complemento Nomacopan na produção de CH50 em pacientes com pneumonia por SARS-COV-2.

3 METODOLOGIA

3.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo clínico controlado, randomizado, de fase II, com cegamento único.

3.2. Locais do estudo

O estudo foi realizado no Hospital Eduardo de Menezes (HEM), hospital referência no Estado de Minas Gerais para o tratamento de pacientes com Covid-19, no período de 18/08/2020 a 24/10/2020.

As dosagens dos exames de rotina foram realizadas no próprio HEM, enquanto as dosagens de CH50 foram mensuradas no Laboratório do professor Mauro Teixeira no Instituto de Ciências Biológicas da UFMG.

3.3 Participantes

Foram selecionados 24 pacientes do sexo masculino e feminino com idade entre 18 a 80 anos admitidos na enfermaria ou UTI internados no HEM com diagnóstico de infecção por Covid-19. Os critérios de inclusão e exclusão no estudo estão abaixo relacionados.

3.3.1 Critérios de Inclusão

- Idade entre 18 e 80 anos
- Massa ponderal entre 50 e 100kg, calculada por estimativa de peso
- Máximo de 10 dias de sintomas
- Admissão UTI ou enfermaria com suspeita de pneumonia por Covid-19 e com SatO₂ < 93% em ar ambiente ** mas que não estavam recebendo ventilação mecânica (VM)
- Diagnóstico de infecção por Covid-19 com base em um teste viral de RT-PCR
- Ser capaz de fornecer Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE - Apêndice 1) ou ter o termo fornecido por um representante legalmente designado

** Pacientes em uso de O₂ suplementar com fluxo abaixo de 4l/min: Foi retirado o O₂ suplementar e avaliada a saturação em até 10 minutos. Se <93%, o paciente foi incluído no estudo. Pacientes necessitando fluxo de O₂ acima de 4 l/min ou em uso de máscara facial ou necessitando ventilação não invasiva foram automaticamente incluídos.

3.3.2 Critérios de Exclusão

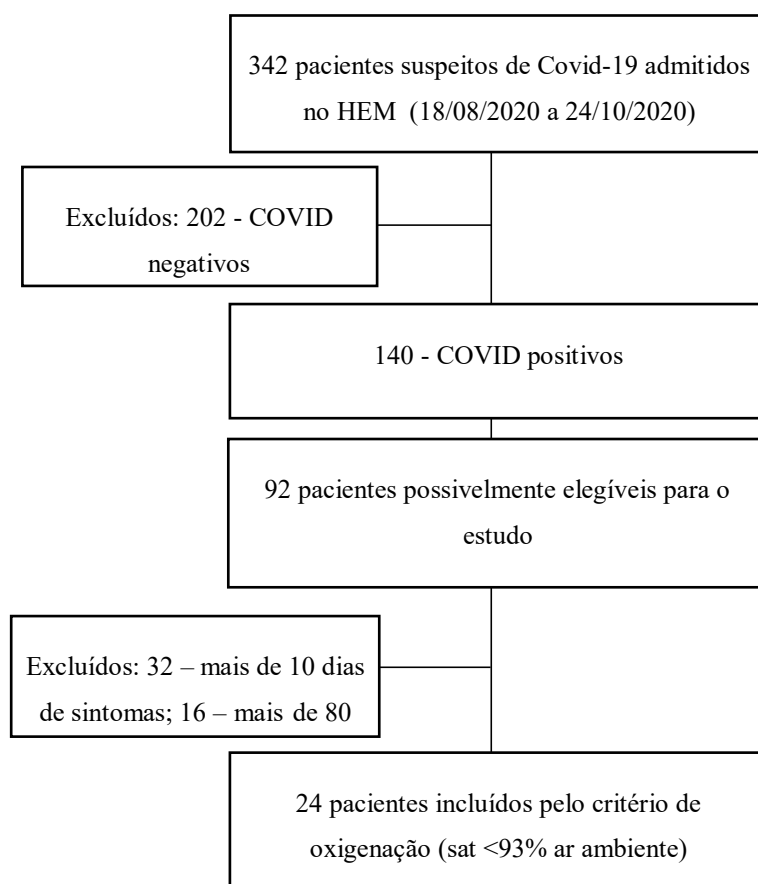
- Pacientes que receberam tratamento com inibidores de fatores do sistema complemento (como por exemplo eculizumab) ou tratamentos com terapia com biológicos imunomoduladores (exemplo tocilizumab, etanercept, infliximab) nas 4 semanas que antecederam a admissão do paciente no estudo. Corticosteroides, antibióticos e hidroxiclороquina foram permitidos

- Pacientes envolvidos em outros estudos clínicos
- Pacientes com infecção bacteriana ou fúngica ativa tecidual ou sistêmica (especialmente infecção por *Neisseria meningitidis* não resolvida ou não tratada)
- Pacientes gestantes ou amamentado
- Pacientes admitidos em VM

3.4 Seleção dos pacientes incluídos no estudo

Um total de 342 pacientes foram admitidos no HEM com suspeita de Covid-19 durante o período do estudo. Destes, 140 testaram positivo para COVID-19, mas 32 foram excluídos por terem 10 ou mais dias de sintomas, e 16 por terem idade superior a 80 anos. Dos 92 pacientes restantes somente 24 foram elegíveis pois apresentavam oxigenação <93% em ar ambiente (Figura 6).

FIGURA 6 - FLUXOGRAMA DE INCLUSÃO DOS PACIENTES NO ESTUDO COMPVID



Fonte: A autora, 2023

3.5 Procedimentos

O estudo aconteceu em duas fases, conforme descrito:

Fase A: Foi realizado o tratamento de 5 pacientes com Nomacopan. Quando o quinto paciente completou o tratamento, o Conselho de Monitoramento de Segurança de Medicamentos (DSMB) reuniu-se e decidiu pela continuidade do estudo. Os novos pacientes incluídos foram então randomizados para a fase B.

Fase B: Foram randomizados 19 pacientes, na proporção de 2:1, para tratamento com Nomacopan + tratamento padrão ou somente tratamento padrão. À época do estudo, o tratamento padrão do hospital consistia na administração de corticoides aos pacientes que apresentavam $\text{satO}_2 < 94\%$.

Os pacientes que internavam no HEM eram submetidos ao teste de Covid pelo método RT-PCR, cuja amostra era coletada em nasofaringe para confirmação diagnóstica. Após confirmação diagnóstica e inclusão no estudo, os selecionados foram então randomizados em dois grupos, na proporção de 2:1 (uso de Nomacopan + tratamento padrão: uso de tratamento padrão). Os pacientes que receberam Nomacopan também receberam antibioticoterapia profilática com cefalosporinas contra bactérias gram negativas durante todo o tratamento com a droga.

A medicação Nomacopan era preparada na farmácia por um farmacêutico exclusivo do estudo e foi administrada em 15 injeções subcutâneas por até 14 dias (mínimo de 7 dias). As três primeiras doses administradas foram de 45mg por via subcutânea a cada 12 horas e as seguintes foram de 45mg a cada 24 horas.

Os pacientes foram acompanhados por 28 dias, e aqueles que receberam alta antes deste período foram contatados pelo telefone.

3.5.1 Coleta de dados sócio demográficos, clínicos e laboratoriais

Os dados foram coletados através de formulários próprios do estudo (Apêndices 2 a 5 - formulário de admissão, acompanhamento diário, desfecho e seguimento, eventos adversos), sendo depois transcritos em um banco de dados no Excel.

O monitoramento cardiorrespiratório / metabólico de rotina do paciente foi realizado duas vezes ao dia com o ajuste adequado à suplementação de oxigênio para garantir saturação de O_2 maior ou igual a 93%. Os pacientes que evoluíram com insuficiência respiratória necessitando

intubação e ventilação mecânica receberam atendimento conforme o protocolo estabelecido pela instituição.

As amostras de sangue foram coletadas nos dias 1, 3 e 7 do estudo. Os exames habituais foram processados no mesmo dia no laboratório do HEM. Já as dosagens de CH50 foram quantificadas posteriormente no Instituto de Ciências Biológicas – UFMG, usando a plataforma Mesoscale QuickPlex SQ 120. O plasma esteve armazenado a -80°C em biorrepositório conforme termo descrito no Apêndice 6.

3.5.2 Variáveis estudadas

As variáveis de interesse que foram coletadas são descritas a seguir:

- Dados sócio demográficos: sexo e idade
- Dados clínicos: presença de febre, mialgia, cefaleia e tosse à admissão. Comorbidades associadas: hipertensão arterial (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O score de NEWS 2 foi utilizado como score de gravidade, sendo realizado pelo médico à admissão do paciente como protocolo da instituição (Anexo 7).
- Local de internação do paciente (se enfermaria ou Unidade de terapia intensiva -UTI)
- Complicações clínicas - Uso de antimicrobianos para infecção relacionada à assistência à saúde (IRAS)
- Desfecho hospitalar (alta ou óbito) e tempo necessário para recuperação respiratória.
- Datas registradas: tempo do início dos sintomas até a admissão, tempo de internação, tempo de VM e tempo de uso de oxigênio.
- Dados laboratoriais: hemograma, dosagem de ureia, creatinina, transaminases, gama glutamil transferase (GGT), Pressão Parcial de Oxigênio (PO₂), fosfatase alcalina (FA), proteína C reativa (PCR), desidrogenase lática (LDH) e dímero – D.

4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O cálculo do tamanho da amostra para a Fase B foi de 60 pacientes. Essa escolha foi feita com base nos dados de tratamento do Reino Unido, que mostram que aproximadamente 40% dos pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2 são tratados com suplementação de oxigênio na

chegada a um centro de Covid-19 ⁴⁹. A permanência hospitalar mediana desses pacientes é de aproximadamente 10 dias (Intervalo interquartil –IQR- 3 a 19). Além disso, foi estimado a partir da experiência de tratamento com Nomacopan em outras doenças, que uma resposta pode ser observada em 5 dias ⁴⁹. Embora seja claro que esses pacientes não sejam os mesmos que aqueles com Covid-19, eles servem com um norteador para a velocidade de resposta esperada. Com base no tempo de resposta previsto (redução de 50% no tempo de tratamento hospitalar), 2-group log-rank tem 80% de poder em nível de significância de 5% quando há 60 pacientes randomizados (40 tratados com Nomacopan + tratamento padrão e 20 no tratamento padrão) ⁴⁹.

Os dados do estudo foram coletados em formulários próprios do estudo e, em seguida os mesmos foram lançados em um banco de dados utilizando-se o programa Excel (Microsoft). As análises dos resultados foram feitas utilizando-se o Programa estatístico Statistical Package for the Social Sciences – SPSS (versão 26.0). A análise descritiva foi feita pela distribuição da frequência das variáveis categóricas e pelas medidas de tendência central das variáveis contínuas. Foi utilizada mediana e intervalo interquartil para as variáveis contínuas e números absolutos e percentuais para as variáveis categóricas. A comparação entre os grupos Nomacopan + tratamento padrão e tratamento padrão foram feitas através do teste de Qui Quadrado para as variáveis qualitativas e teste de Mann Whitney para os dados quantitativos.

5 DESFECHOS

5.1 Primário

Dias para recuperação respiratória definida como SpO₂ > 93% medida pelo oxímetro de pulso, sem suplementação de oxigênio por pelo menos 24 horas, o que permite a alta hospitalar. O paciente que atingiu essa meta, mas foi mantido no hospital por outros motivos (por exemplo, disfunção de órgão não respiratório), foi considerado como um paciente cuja meta foi cumprida.

5.2 Secundários

Eficácia

- Dias sem ventilador (dia 1 até a alta hospitalar);

- Tempo de internação (da admissão à alta hospitalar);
- Recuperação (ou morte) – verificação por telefone (se tivesse recebido alta) quando o paciente completava 28 dias após o início do estudo.

Segurança e Tolerabilidade

- Frequência, gravidade e relação de efeitos adversos (EAs) ao tratamento;
- Frequência de EAs que justifique a descontinuação prematura do tratamento ou do estudo;

5.3 Exploratório

Dosagem de atividade final do complemento (CH-50) no soro dos pacientes nos dias 1, 3 e 7 do estudo.

6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As informações e os dados coletados foram utilizados exclusivamente para os fins da pesquisa e a identidade dos participantes foi mantida em sigilo, em respeito às normas e diretrizes éticas descritas na Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todos os participantes preencheram o TCLE. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEM e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa de acordo com o Parecer Consubstanciado de nº CAAE 35247020.9.0000.5124A.

7 RESULTADOS

Dos 24 (vinte e quatro) pacientes selecionados para o estudo, a média de idade foi de 58,8 anos. 15 (quinze) pacientes (62,5%) eram do sexo masculino e 9 (37,5%) eram do sexo feminino. Os pacientes foram admitidos em sua maioria na enfermaria (54,2%). Dentre as comorbidades presentes, 14 (quatorze) pacientes (58,3%) apresentavam hipertensão arterial, seguido de 12 (doze) pacientes (50%) com *Diabetes mellitus*, e 11 (onze) com obesidade (45,8%). Nenhum paciente tinha como comorbidade DPOC. À admissão, 20 pacientes (83,3%) relataram tosse como sintoma presente no quadro clínico, 18 (75%) relataram dispneia, 17 (70,8%) tiveram pelo menos um episódio de febre, 9 (37,5%) relataram mialgia e somente 4 (16,7%) queixaram-se de cefaleia. A mediana do tempo do início dos sintomas até a internação foi de 8 dias, e não houve diferença

estatística significativa entre os dois grupos ($p = 0,69$). A gravidade dos pacientes admitidos foi avaliada pelo score de News 2. A mediana de gravidade do grupo que recebeu Nomacopan associado ao tratamento padrão foi de 5,5 pontos no score, enquanto que no grupo de tratamento padrão foi de 4 pontos. A análise univariada não mostrou diferença na gravidade dos pacientes entre os dois grupos ($p = 0,26$). Também não houve diferença entre os grupos quando foram comparados o índice de oxigenação à admissão, o aporte de O₂ e a saturação periférica ($p = 0,72$; 0,35 e 0,74 respectivamente). A mediana do tempo de início dos sintomas à internação foi de 8 dias, também não diferindo quando feita a análise univariada entre os grupos. A Tabela 2 mostra os dados sócio demográficos e clínicos coletados à admissão da população geral do estudo, bem como de cada grupo em separado.

TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CLÍNICOS À ADMISSÃO

Características	Nomacopan (N=16)	Tratamento padrão (N=8)	Total de pacientes (N=24)	P valor
Idade – mediana (IQR)	62 (48,7-69)	62,5 (53-70,2)	62,5 (52,5-69,0)	0,97
Sexo masculino (N%)	12 (75,0)	3 (37,5)	15 (62,5)	0,07
Sexo feminino (N%)	4 (25,0)	5 (62,5)	9 (37,5)	0,35
Admissão em UTI (N%)			11(45,8)	
Admissão na enfermaria (N%)			13 (54,2)	
Sinais, sintomas à admissão (N%)				
Febre	10 (62,5)	7 (87,5)	17 (70,8)	1,61
Tosse	13 (81,3)	7 (87,5)	20 (83,3)	0,70
Mialgia	5 (31,3)	4 (50,0)	9 (37,5)	0,37
Cefaleia	2 (12,5)	2 (25,0)	4 (16,7)	0,60
Dispneia	11 (68,7)	7 (87,5)	18 (75,0)	0,32
Comorbidades (N%)				
Hipertensão arterial	9 (56,2)	5 (62,5)	14 (58,3)	0,77
<i>Diabetes mellitus</i>	7 (43,7)	5 (62,5)	12 (50,0)	0,77
Obesidade	7 (43,7)	4 (50,0)	11 (45,8)	0,72
DPOC	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Tempo do início dos sintomas à internação – mediana (IQR)	7 (4,25-9)	8,5 (4,75-9)	8 (4,2-9)	,69
Score NEWS à admissão – mediana (IQR)	5,5 (4,0-7,0)	4,0 (2,2-6,2)	4,5 (3,25-7)	0,26
Aporte de O ₂ à admissão (l/min) – mediana (IQR)	3 (2-8,7)	2 (2-3,75)	3 (2-5,5)	0,35
Saturação à admissão	93 (90-95)	93,5 (92-95,5)	93,5 (90,3-95)	0,74
Índice de oxigenação à admissão* – mediana (IQR)	216,1 (93,9-272,6)	225 (178,6-314,3)	218,8 (135-283)	0,72

Legenda: IQR, intervalo interquartil.

*Calculado pela fórmula P02/FI02.

Fonte: A autora, 2023.

Os dados laboratoriais à admissão são mostrados na tabela 3. Na comparação entre os grupos do estudo, não houve diferença estatística entre os exames de sangue à admissão, exceto nas medidas de gama glutamil transferase (GGT) ($p = 0,013$).

TABELA 3 - DADOS LABORATORIAIS À ADMISSÃO

Características	Nomacopan (N=16)	Tratamento padrão (N=8)	Total de pacientes (N=24)	P valor
Hemoglobina (g/dl) - mediana (IQR)	14,3 (13,4-14,6)	13,4 (12,5-14,5)	14,2 (13,0-14,6)	0,22
Global de leucócitos (cels/mm ³) - mediana (IQR)	8,350 (5,200-14,775)	7,150 (4,750-12,350)	8,000 (5,200-12,375)	0,59
Neutrófilos (cels/mm ³) - mediana (IQR)	6,285 (3,405-12,778)	7,811 (4,216-11,520)	6,966 (4,216-11,520)	0,47
Linfócitos (cels/mm ³) - mediana (IQR)	1,074 (692-1,616)	1,225 (738-2,026)	1,199 (692-11,616)	0,52
Plaquetas (cels/mm ³) - mediana	216,000(141,250-399,000)	287,500 (199,250-358,250)	228,500(165,000-296,250)	0,71
Ureia (mg/dl) - mediana (IQR)	40,6 (33,8-40,6)	47,3 (36,7-54,3)	42,1 (34,5-52,3)	0,95
Creatinina (mg/dl) - mediana (IQR)	0,85 (0,6-0,97)	0,7 (0,6-1,0)	0,8 (0,6-1,0)	0,69
PCR n (mg/l) - mediana (IQR)	93,5 (81,2-175,5)	113,5 (60,2-175,5)	94 (81,2-175,5)	0,39
LDH (U/l) - mediana (IQR)	381 (348-542)	360 (260,5-458,7)	374 (286-487)	0,52
Dímero – D (μ/ml) - mediana (IQR)	0,968 (0,570-1,934)	0,763 (0,439-1,294)	0,812 (0,559-1,778)	0,08
ALT (U/l) - mediana (IQR)	55,5 (27,5-77,0)	30,5 (28,2-74,7)	37,5 (28,2-77,0)	0,86
AST (U/l) - mediana (IQR)	61,50 (38,7-75,7)	43,5 (31-72,5)	61,5 (38,7-75,7)	0,49
GGT (U/l) - mediana (IQR)	106 (68-153)	135 (57,7-296,5)	110 (68-193)	0,013
FA (U/l) - mediana (IQR)	82 (67,7-106,5)	112,5 (98,5-143,5)	90,5 (73,5-118,7)	0,54
PO2 (mm Hg) - mediana (IQR)	68,5 (63,2-88,5)	72 (64-88)	68,5 (63,2-88,5)	0,77

Legenda: PCR, proteína C reativa; LDH, desidrogenase láctica; ALT, alanina aminotransferase; AST, aspartato aminotransferase; GGT, gama glutamil transferase; FA, fosfatase alcalina, PO2, pressão parcial de oxigênio; IQR, intervalo interquartil.

Fonte: A autora, 2023.

Com relação ao desfecho primário, o grupo que usou Nomacopan demorou mais tempo para atingir a recuperação respiratória, e esta diferença foi estatisticamente significativa ($p=0,001$). Além disso, esse mesmo grupo ficou mais tempo internado (mediana == 14,5 dias versus 9,5 dias), com diferença estatística na análise univariada ($p=0,04$), além de ter ficado também mais tempo dependente de oxigênio (mediana de 8,5 dias livres de O₂). Em relação aos dias livres de

ventilação mecânica, não houve diferença na comparação entre os dois grupos ($p=0,35$). A medida de CH50, ou atividade final do complemento, não se mostrou diferente entre os grupos analisados, com $p=0,41$ na análise pelo teste não paramétrico de Mann Whitney.

Somente um paciente do estudo foi a óbito. Quanto ao perfil, a droga parece ser segura, uma vez que não foram relatados efeitos adversos que sugerissem relação com seu uso. Embora seja sabido que existe um potencial aumento no número de infecções oportunistas em pacientes em tratamento com inibidores do complemento, especialmente bactérias gram negativas e meningococo^{49,52}, não houve aumento significativo no número de infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS) entre os dois grupos, contribuindo para os dados de segurança do Nomacopan, conforme pode ser evidenciado na Tabela 4.

TABELA 4 - DESFECHOS

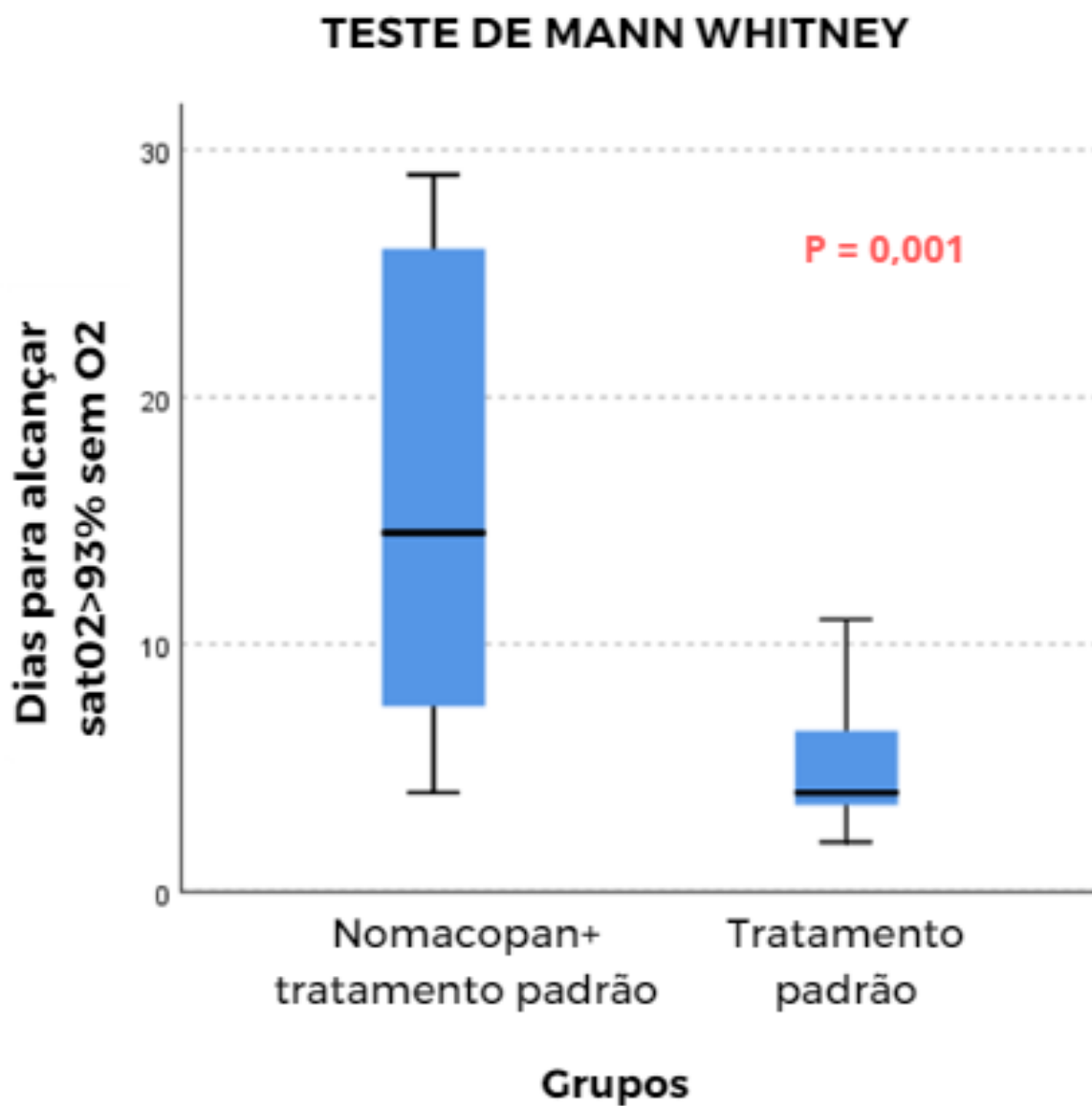
Desfechos	Nomacopan (N=16)	Tratamento padrão (N=8)	P valor
Primário			
Dias para recuperação respiratória (sat>93% sem O2 por 24 hs – mediana (IQR))	14,5 (7,25-27)	4 (2,25-6,25)	0,001
Secundário			
Dias livres de VM - mediana (IQR)	28 (24,2-28,0)	28 (28-28)	0,35
Dias de internação - mediana (IQR)	14,5(7,2-25)	9,5(5,2-10)	0,04
Antibiótico IRAS - mediana (N%)	4 (25)	0 (0)	0,26
Óbito	1	0	0,47
Exploratório			
CH50 (dia 7) – mediana (IQR)	173,4 (113,1-197,6)	186,7(137,8- 200)	0,41

Legenda: VM = ventilação mecânica; O2 = oxigênio; l/min = litros/minuto; IQR, intervalo interquartil; IRAS, infecção relacionada à assistência à saúde.

Fonte: A autora, 2023.

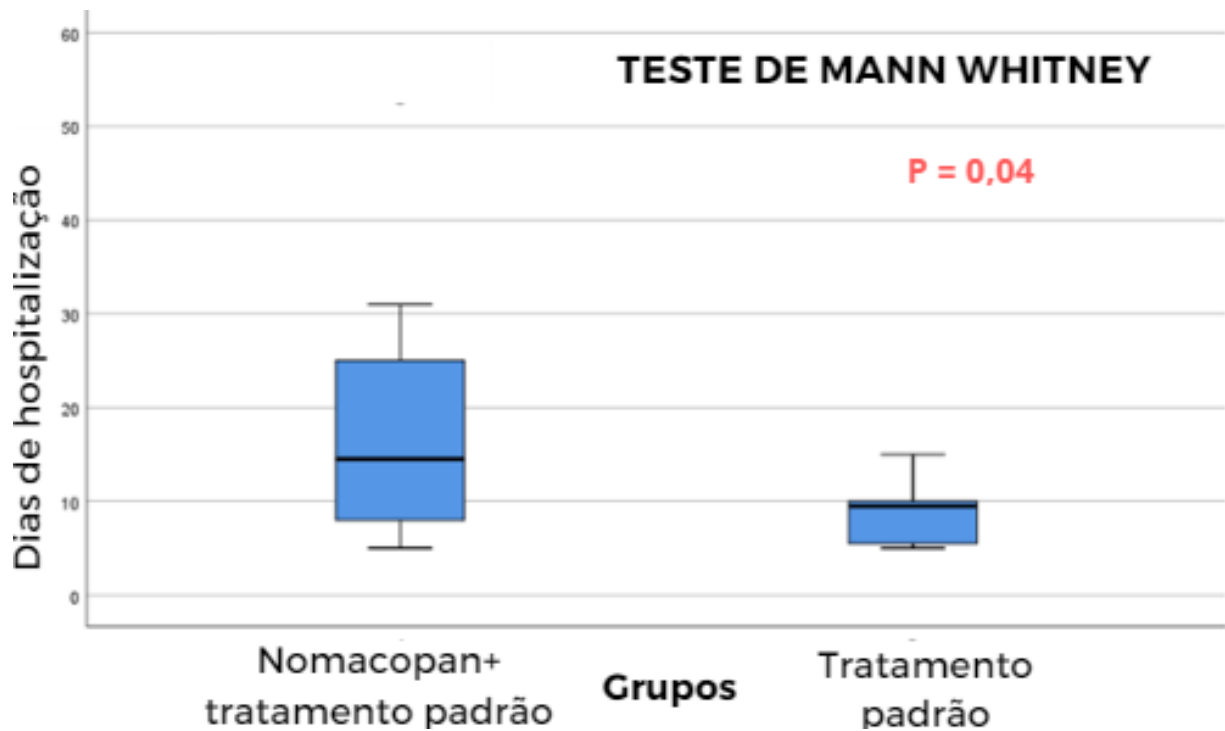
Por fim, as análises dos desfechos primário e secundário, conforme evidenciado nas Figuras 7 e 8, mostrou que a medicação em teste não se mostrava eficaz, tendendo a ser inclusive maléfica aos pacientes que a recebiam. Estes dados levaram à suspensão do estudo por claros motivos éticos.

FIGURA 7 - ANÁLISE DO DESFECHO PRIMÁRIO



Fonte: A autora, 2023.

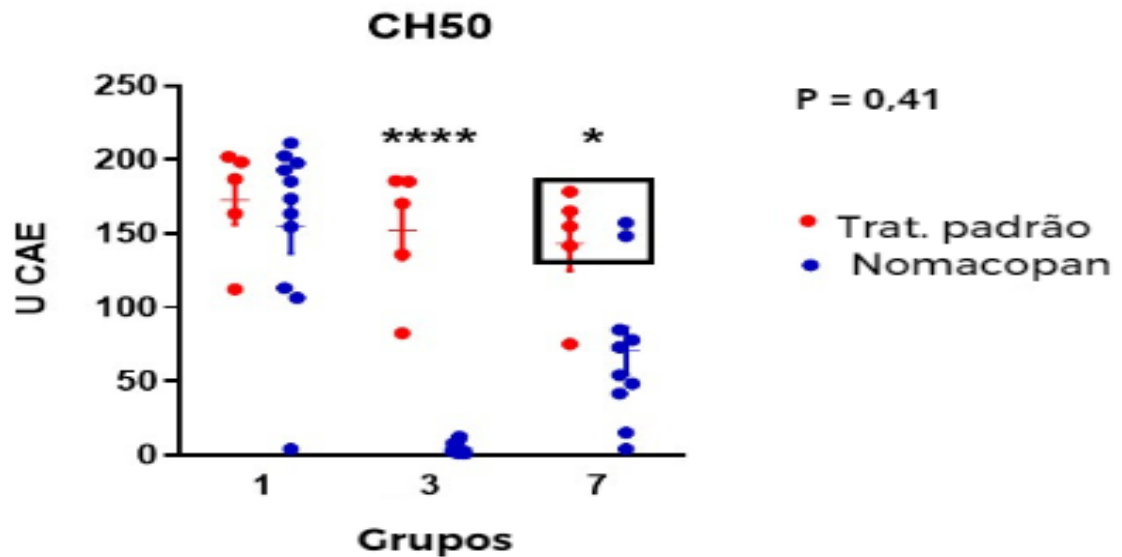
FIGURA 8 - ANÁLISE DO DESFECHO SECUNDÁRIO



Fonte: A autora, 2023.

A figura 9, que mostra a dosagem de CH50 nos dias 1,3 e 7 do estudo, corrobora com os achados encontrados nos desfechos primário e secundário. No primeiro dia de tratamento, a dosagem de CH50 está alta em ambos os grupos, mostrando a ativação do complemento nos pacientes com pneumonia por SARS-CoV-2. No terceiro dia, as dosagens em ambos os grupos, mas principalmente no grupo que recebeu Nomacopan, conforme esperado e descrito em trabalhos anteriores que testaram a droga em outros contextos ⁴⁹. Entretanto, no sétimo dia de tratamento, os níveis de CH50 voltam a subir em ambos os grupos, especialmente no grupo do tratamento padrão. Após a análise univariada, não há diferença estatística entre os grupos quando os valores de CH50 dosados no D07 são analisados ($p=0,41$), mostrando que o bloqueio inicial da cascata de complemento não se sustenta com o passar dos dias nas doses utilizadas no estudo.

FIGURA 9 - DOSAGEM DE CH50 – DIAS 1,3 E 7



Fonte: A autora, 2023.

8 DISCUSSÃO

O uso de Nomacopan não reduziu os dias para recuperação respiratória e ainda aumentou o tempo de internação e dependência de O₂ dos participantes que o receberam, mostrando-se ineficaz no tratamento para pneumonia por SARS-CoV-2. A falta de bloqueio contínua da atividade do complemento, refletida na alta dosagem de CH50 no D07, corrobora com o resultado de que a medicação utilizada, nas doses e tempo preconizados neste estudo, não foi suficiente para bloquear a cascata do complemento.

O estudo comparou grupos homogêneos quanto à gravidade da infecção à admissão (score de News 2), tempo de início dos sintomas à admissão e características clínicas e sócio demográficas. A presença de grupos heterogêneos poderia ser um importante viés do estudo, uma vez que pacientes mais graves ou com determinadas comorbidades sabidamente tendem a ter desfechos piores^{2,10}. Entretanto, a falta de grupo controle, com pacientes não portadores da doença, o tamanho amostral pequeno, e o cegamento único são vieses a serem considerados.

Uma hipótese para a falta de eficácia da droga poderia ser referente à dosagem da medicação utilizada no estudo. Entretanto, alguns estudos que utilizaram doses iguais⁴⁹ e até mesmo menores⁵³ da droga, mostraram suposta eficácia do Nomacopan em outras patologias,

como o estudo que o utilizou em pacientes com HPN resistentes a Eculizumabe⁵³. A primeira dosagem de manutenção utilizada (0,14mg/kg) não foi suficiente para controle da atividade do complemento, com aumento dos níveis séricos de CH50 no sexto dia. Segundo o protocolo do estudo, a dose foi dobrada e houve, então, controle da doença. No estudo COMPVID, a dose de manutenção foi de 45 mg/dia, ou seja, superior à segunda dose de manutenção do estudo acima descrito, e mesmo assim os níveis de CH50 aumentaram no sétimo dia, mostrando que doses usuais, e até maiores que as já utilizadas não foram suficientes para bloquear a atividade do complemento.

Uma suposta explicação para que doses usuais de Nomaticopan que são utilizadas com sucesso em outras doenças sejam ineficazes no tratamento da Covid-19, é a de que a depuração da droga pode estar aumentada por algum fator ainda desconhecido conforme discute o estudo realizado por Regis Peffault de Latour et cols⁴³, que utilizou Eculizumabe na pneumonia por SARS-CoV-2 na mesma dosagem usada em pacientes portadores de HPN. Os níveis de CH50, também mensurados no sétimo dia, mostravam uma falta de inibição completa de C5 com atividade normal de CH50 e níveis circulantes de eculizumabe livre indetectáveis em um dos pacientes, sugerindo maior depuração da droga em pacientes com Covid-19. Este estudo sugere que o grau de ativação do complemento possa ser medido pela deposição de C5b9 no tecido, sendo um determinante significativo da depuração da droga e da resposta à doença.

Outra hipótese para a suposta ineficácia do Nomaticopan, é a de que a tempestade de citocinas desencadeada pela ativação do complemento nos pacientes graves com Covid-19, embora seja crucial, possa não ser a única fonte de propagação da inflamação no organismo. Outro mecanismo que também parece estar particularmente implicado neste processo são as armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETs)^{43,54}. Elas são redes extracelulares de ácido desoxirribonucleico, histonas, proteínas microbidas e enzimas oxidantes que são liberadas por neutrófilos para controlar infecções e têm o potencial de propagar inflamação e trombose se não forem devidamente reguladas^{43,54}. Desta maneira, o bloqueio isolado do complemento pode não ser suficiente para o controle da inflamação no organismo dos pacientes com Covid grave.

Outro dado que fala a favor da insuficiência do uso isolado do inibidor de C5 na terapêutica de pacientes graves com Covid, é que dois dos medicamentos testados já estão registrados para uso clínico (eculizumabe e ravulizumabe). Entretanto, mesmo os pacientes em uso destas medicações desenvolveram formas graves de Covid⁵⁵

Os resultados de outros estudos que testaram inibidores do complemento na Covid grave são conflitantes, e não permitem extrapolar conclusões decisivas sobre seu uso. Embora o Quadro 1 resuma os sete principais trabalhos realizados com inibidores de complemento em pacientes com Covid grave, em torno de trinta e seis trabalhos foram registrados no site *clinicaltrials.gov*⁵⁵. Muitos deles têm restrições metodológicas importantes. Como bem discute Zelek e cols⁵⁵, é interessante notar que na maioria dos estudos realizados com pacientes hospitalizados com Covid grave, a medicação administrada ao paciente foi determinada pelo estado de conhecimento naquele momento da pandemia e variou de centro para centro. Portanto, possíveis efeitos de confusão das medicações na ativação do complemento não podem ser descartados.

Os estudos mais iniciais tinham um N bastante reduzido^{42,43,46}, e nenhum deles⁴²⁻⁴⁷ foi um ensaio clínico randomizado, duplo cego. Os dois maiores estudos realizados que sugeriram benefício do uso da droga^{44,47}, tinham um importante viés, como a permissão do uso de medicações concomitantes que têm algum efeito no tratamento dos pacientes graves com Covid-19, como antivirais e imunomoduladores.

O que é notável nesses relatórios, no entanto, é que, embora a melhoria foi observada em muitos pacientes, a inibição da ativação de C5 sozinha não foi suficiente para o gerenciamento eficaz da doença Covid-19 em todos⁵⁵, embora saiba-se que a ativação excessiva de C5 e a geração de C5a são mediadores críticos de uma resposta prejudicial do complemento e, portanto, um ponto lógico para intervenção terapêutica. Essas conclusões vêm de encontro ao que foi observado no estudo COMPVID.

O questionamento sobre o uso de inibidores de complemento na Covid grave continua. O bloqueio isolado de C5 pode não ser tão eficaz, mas outros alvos da cascata podem e devem ser também testados. Intervenções exitosas com inibidores a montante da ativação de C5 foram realizadas, utilizando-se o racional de que as vias de ativação se fundem no nível de C3 e sua ativação é um pré-requisito para a ativação de C5^{31,32} e amplificação da resposta de ativação do complemento. O estudo que comparou o inibidor de C3 AMY101 com o inibidor de C5, eculizumabe³¹, sugeriu benefício mais amplo para pacientes com inibição de C3 versus C5, particularmente no que diz respeito à normalização de neutrófilos e linfócitos³¹. Entretanto, um número muito maior de pacientes seria necessário para que essa hipótese fosse verificada.

Já no estudo que utilizou vilobelimabe⁴⁶, um inibidor de C5a, sugeriu-se que a inibição nas vias mais terminais do complemento possa ter efeito mais benéfico, uma vez que o produto

C5b-9 ou complexo de ataque à membrana é muito importante para a lise celular e controle da doença.

Também é possível que apenas um subgrupo de pacientes com Covid-19, possivelmente definidos genotipicamente e que tenham alteração na via alternativa do complemento, uma das maiores responsáveis pelo controle da doença nos estágios iniciais quando a cascata do complemento já é ativada, se beneficie de inibidores do complemento⁵⁵.

Outra reflexão interessante, é a de que a maior parte da discussão sobre a inibição do complemento no Covid-19 está focada na doença grave em pacientes virgens, mas indivíduos vacinados também podem desenvolver formas graves da doença. Nesses pacientes, a via clássica de ativação do complemento será muito mais proeminente no início da doença⁵⁵. Então será que esses pacientes podem responder de forma diferente à inibição do complemento.

9 CONCLUSÕES

O estudo COMPVID comparou dois grupos para avaliar a eficácia da medicação Nomacopan no tratamento da pneumonia por SARS-CoV-2, e evidenciou que não houve benefício com o uso da droga. Além de não haver benefícios na população estudada, apesar da fisiopatologia da doença se mostrar favorável ao uso de inibidores de complemento, o uso da medicação mostrou possível malefício, levando à interrupção do estudo.

Diante do exposto e apesar do considerável conhecimento adquirido, ainda permanecem questões-chave em relação aos inibidores de complemento na Covid-19. Ainda cabem estudos que determinem os melhores alvos na cascata do complemento, a melhor dose a ser utilizada e em qual momento da doença o tratamento deve ser iniciado.

10 REFERÊNCIAS

1. ZHU N. et al; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. **A novel coronavirus from patients with pneumonia in China**, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJMoa2001017.
2. CHOUAKI Benmansour N et al. **Complement cascade in severe forms of COVID-19: Recent advances in therapy.** *Eur J Immunol.* 2021 Jul;51(7):1652-1659. doi: 10.1002/eji.202048959. Epub 2021 Apr 10. PMID: 33738806; PMCID: PMC8250085.
3. HU B et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
4. WIERSINGA WJ et al. **Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19).** *JAMA*, v. 324, n 8, p.782-793, 2020
5. <https://covid19.who.int>
6. <https://covid.saude.gov.br/>
7. ZIEGLER, C. G. K et al., **SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues.** *Cell* 2020. 181: 1016–1035.e19.
8. POLYCARPOU A, et al. **Rationale for targeting complement in COVID-19.** *EMBO Mol Med.* 2020 Aug 7;12(8):e12642. doi: 10.15252/emmm.202012642. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32559343; PMCID: PMC7323084.
9. CARVELLI J et al. **Association of COVID-19 inflammation with activation of the C5a-C5aR1 axis.** *Nature.* 2020;588(7836):146-150. doi:10.1038/s41586-020-2600-6
10. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases

(COVID19) - China, 2020. China CDC Weekly. 2020;2:10.

11. TOSHIAKY, J.H. Levy, M. Levi, J. Thachil, **Coagulopathy in COVID-19**, *J. Thromb.Haemost.* 18 (9) (2020) 2103–2109, <https://doi.org/10.1111/jth.14975>.

12. HADJADJ, J., Yatim, N., Barnabei, L. et al., **Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients**. *Science* 2020. 369: 718-724

13. GUSEV, E.; Sarapultsev, A.; Solomatina, L.; Chereshev, V. **SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19**. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 1716. <https://doi.org/10.3390/ijms23031716>

14. ATTAWAY AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. **Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management**. *BMJ*. 2021 Mar 10;372:n436. doi: 10.1136/bmj.n436. PMID: 33692022.

15. LONG QX, et al. **Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19**. *Nature medicine*. 2020; doi: 10.1038/s41591-020-0897-1

16. ZHOU, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., qi, Y., Sun, R., et al., **Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients**. *Natl. Sci. Rev.* 2020. 7: 998–1002

17. GUO RF, Ward PA. **Role of C5a in inflammatory responses**. *Annual review of immunology*. 2005; 23:821–852. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115835

18. LUCAS, C., et al., **Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19**. *Nature* 2020. 584: 463–469

19. MERLE NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V, Roumenina LT. **Complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation**. *Front Immunol* (2015) 6:262. doi: 10.3389/fimmu.2015.00262

20. ABUL K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H. **Imunologia celular e molecular**. 9^a Edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019, 565 p.
21. MOORE SR, Menon SS, Cortes C, Ferreira VP. **Hijacking Factor H for Complement Immune Evasion**. *Front Immunol*. 2021 Feb 25;12:602277.doi: 10.3389/fimmu.2021.602277. PMID: 33717083; PMCID: PMC7947212
22. HARBOE M, Ulvund G, Vien L, Fung M, Mollnes TE. **The quantitative role of alternative pathway amplification in classical pathway induced terminal complement activation**. *Clin Exp Immunol* (2004) 138:436-46. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02627 x
23. AFZALI B, Noris M, Lambrecht BN, Kemper C. **The state of complement in COVID-19**. *Nat Rev Immunol*. 2022 Feb;22(2):77-84. doi: 10.1038/s41577-021-00665-1. Epub 2021 Dec 15. PMID: 34912108; PMCID: PMC8672651.
24. RUSSKAMP NF, Ruemmler R, Roewe J, Moore BB, Ward PA, Bosmann M. **Experimental design of complement component 5a-induced acute lung injury (C5a-ALI): a role of CC-chemokine receptor type 5 during immune activation by anaphylatoxin**. *FASEB J*. 2015;29(9):3762-3772. doi:10.1096/fj.15-271635
25. MIDDLETON, E. A., He, X. -. Y., Denorme, F., et al., **Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome**. *Blood* 2020. 136: 1169–1179
26. MAGRO, C., Mulvey, J. J, Berlin, D, et al. **Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases**. *Transl. Res*. 2020. 220: 1–13
27. ACKERMANN M, Verleden S, Kuehnel M, et al. **Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19**. May 21, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.

- 28. BOSMANN, M. and Ward, P. A. Role of C3, C5 and anaphylatoxin receptors in acute lung injury and in sepsis.** In Lambris J. D. and Hajishengallis G. (eds.), **Current topics in innate immunity II.** Springer, New York, NY, 2012, 147– 159
29. LIM EHT, van Amstel RBE, de Boer VV, et al. **Complement activation in COVID-19 and targeted therapeutic options: A scoping review.** *Blood Rev.* 2023 Jan;57:100995. doi: 10.1016/j.blre.2022.100995. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35934552; PMCID: PMC9338830.
30. ZINELLU A, Mangoni AA. **Serum Complement C3 and C4 and COVID-19 Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression.** *Front Immunol.* 2021 Jun 7;12:696085. doi: 10.3389/fimmu.2021.696085. PMID: 34163491; PMCID: PMC8215447.
31. MASTELLOS DC, Pires da Silva BGP, Fonseca BAL, et al. **Complement C3 vs C5 inhibition in severe COVID-19: Early clinical findings reveal differential biological efficacy.** *Clin Immunol.* 2020;220:108598. doi:10.1016/j.clim.2020.108598
32. MASTAGLIO, S., Ruggeri, A., Risitano, A. M., Angelillo, P., Yancopoulou, D., Mastellos, D. C., Huber-Lang, M. et al., **The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101.** *Clin. Immunol.* 2020. 215: 108450
33. DIURNO, F., Numis, F. G., Porta, G., Cirillo, F., Maddaluno, S., Ragozzino, A., **De Negri, P., Eculizumab treatment in patients with COVID-19: preliminary results from real life ASL Napoli 2 Nord experience.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020. 24: 4040–4047.
34. MASTELLOS D. C., Ricklin, D., and Lambris, J. D., **Clinical promise of next generation complement therapeutics.** *Nat. Rev. Drug Discov.* 2019. 18: 707– 729..
35. GIAMARELLOS-BOURBOULIS, E. J., Netea, M. G., Rovina, N., Akinosoglou, K., Antoniadou, A., Antonakos, N., Damoraki, G. et al., **Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure.** *Cell Host Microbe* 2020. 27: 992–1000.

36. RISITANO, A.M., Mastellos, D.C., Huber-Lang, M. *et al.* **Complement as a target in COVID-19?** *Nat Rev Immunol* **20**, 343–344 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0320-7>
37. FRONHOFFS S, Luyken J, Steuer K, Hansis M, Vetter H, Walger P. **The effect of C1-esterase inhibitor in definite and suspected streptococcal toxic shock syndrome. Report of seven patients.** *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1566–1570. doi:10.1007/s001340000654
38. ABE T, Sasaki A, Ueda T, Miyakawa Y, Ochiai H. **Complement mediated thrombotic microangiopathy secondary to sepsis-induced disseminated intravascular coagulation successfully treated with eculizumab: a case report.** *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):e6056
39. GRALINSKI LE, Sheahan TP, Morrison TE, et al. **Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis.** Subbarao K, ed. *mBio.* 2018;9(5):1-15. doi:10.1128/mBio.01753-18.
40. GARCIA CC et al. **Complement C5 activation during Influenza A infection in mice contributes to neutrophil recruitment and lung injury** *PLOS One.* 2015 16; 8: 64443.
41. ZELEK WM, Xie L, Morgan BP, Harris CL. **Compendium of current complement therapeutics.** *Mol Immunol.* 2019 Oct;114:341-352. doi: 10.1016/j.molimm.2019.07.030. Epub 2019 Aug 22. PMID: 31446305.
42. ZELEK WM, Cole J, Ponsford MJ, et al. **Complement Inhibition with the C5 Blocker LFG316 in Severe COVID-19.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Nov 1;202(9):1304-1308. doi: 10.1164/rccm.202007-2778LE. PMID: 32897730; PMCID: PMC7605181.
43. PEFFAULT de Latour R, Bergeron A, Lengline E, Dupont T, et al. **Complement C5 inhibition in patients with COVID-19 - a promising target?** *Haematologica.* 2020 Dec 1;105(12):2847-2850. doi: 10.3324/haematol.2020.260117. PMID: 33256385; PMCID: PMC7716359.
44. ANNANE D, Heming N, Grimaldi-Bensouda L, et al. **Eculizumab as an emergency treatment for adult patients with severe COVID-19 in the intensive care unit: A proof-of-**

concept study. EClinicalMedicine. 2020 Nov;28:100590. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100590. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33173853; PMCID: PMC7644240.

45. DE Leeuw E, Van Damme KFA, Declercq J, et al. **Efficacy and safety of the investigational complement C5 inhibitor zilucoplan in patients hospitalized with COVID-19: an open-label randomized controlled trial.** *Respir Res.* 2022 Aug 9;23(1):202. doi: 10.1186/s12931-022-02126-2. PMID: 35945604; PMCID: PMC9361275.

46. VLAAR APJ, de Bruin S, Busch M, et al. **Anti-C5a antibody IFX-1 (vilobelimab) treatment versus best supportive care for patients with severe COVID-19 (PANAMO): an exploratory, open-label, phase 2 randomised controlled trial.** *Lancet Rheumatol.* 2020 Dec;2(12):e764-e773. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30341-6. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33015643; PMCID: PMC7521913.

47. VLAAR APJ, Witzenrath M, van Paassen P, et al; PANAMO study group. **Anti-C5a antibody (vilobelimab) therapy for critically ill, invasively mechanically ventilated patients with COVID-19 (PANAMO): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.** *Lancet Respir Med.* 2022 Dec;10(12):1137-1146. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00297-1. Epub 2022 Sep 7. PMID: 36087611; PMCID: PMC9451499.

48. SMITH K, Pace A, Ortiz S, Kazani S, Rottinghaus S. **A Phase 3 Open-label, Randomized, Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intravenously Administered Ravulizumab Compared with Best Supportive Care in Patients with COVID-19 Severe Pneumonia, Acute Lung Injury, or Acute Respiratory Distress Syndrome: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial.** *Trials.* 2020 Jul 13;21(1):639. doi: 10.1186/s13063-020-04548-z. PMID: 32660611; PMCID: PMC7355517.

49. © 2017 AKARI Therapeutics, Plc - Investigator's Brochure v11.0- Edição nº11 – dec 2019

50. SZLENDAK U, Budziszewska B, Spsychalska J, Drozd-Sokołowska J, Patkowska E, Nowak J. **Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: advances in the understanding of**

pathophysiology, diagnosis, and treatment. Pol Arch Intern Med. 2022 Jun 29;132(6):16271. doi: 10.20452/pamw.16271. Epub 2022 Jun 6. PMID: 35699625.

51. SADIK CD, Rashid H, Hammers CM, et al. **Evaluation of Nomacopan for Treatment of Bullous Pemphigoid: A Phase 2a Nonrandomized Controlled Trial. JAMA Dermatol.** 2022 Jun 1;158(6):641-649. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.1156. PMID: 35507334; PMCID: PMC9069343.

52. FIJEN CA, Kuijper EJ, Drogari-Apiranthitou M, Van Leeuwen Y, Daha MR, Dankert J. **Protection against meningococcal serogroup ACYW disease in complement-deficient individuals vaccinated with the tetravalent meningococcal capsular polysaccharide vaccine. Clin Exp Immunol** 1998; 114: 362-9.

53. SCHOLS S, Nunn MA, Mackie I, Weston-Davies W, Nishimura JI, Kanakura Y, Blijlevens N, Muus P, Langemeijer S. **Successful treatment of a PNH patient non-responsive to eculizumab with the novel complement C5 inhibitor coversin (nomacopan). Br J Haematol.** 2020 Jan;188(2):334-337. doi: 10.1111/bjh.16305. Epub 2019 Dec 16. PMID:31840801.

54. ZUO Y, Yalavarthi S, Shi H. **Neutrophil extracellular traps in COVID-19. JCI Insight.** 2020; 5(11):e138999. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.138999>.

55. ZELEK WM, Harrison RA. **Complement and COVID-19: Three years on, what we know, what we don't know, and what we ought to know. Immunobiology.** 2023 May;228(3):152393. doi: 10.1016/j.imbio.2023.152393. Epub 2023 May 11. PMID: 37187043; PMCID: PMC10174470.

ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO *(a partir de 18 anos)*

ESTUDO: Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 (COMPVID).

Estamos realizando uma pesquisa cujo objetivo é avaliar os efeitos do uso da medicação chamada **NOMACOPAN**, em pessoas infectadas pelo novo coronavírus, chamado SARS-CoV-2. A doença causada por este vírus, chamada COVID-19, pode evoluir com acometimento pulmonar e alterações em outros órgãos e sistemas do corpo. Segundo estudos realizados em outros países, estima-se que até 40% dos pacientes precisarão de suporte com oxigênio e cerca de 5% dos pacientes com COVID-19 precisarão de ventilação mecânica (“respiração com aparelhos”).

Você está sendo convidado a participar deste estudo, pois se encontra internado no Hospital Eduardo de Menezes com diagnóstico suspeito (ou já confirmado) de COVID-19. Desejamos estudar os pacientes que apresentam risco de evoluir ou já tenham evoluído com a pneumonia causada pelo vírus. É importante ressaltar que a sua participação no estudo é totalmente voluntária e que, em qualquer momento, você poderá solicitar a sua retirada do estudo. Caso você não concorde em participar desta pesquisa, ou se quiser interromper sua participação, não haverá nenhum prejuízo para o seu tratamento e acompanhamento, os quais continuarão a ser realizados normalmente. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo também poderão interromper sua participação (e até mesmo o estudo inteiro), a qualquer momento, se perceberem quaisquer riscos ou dano significativo e que sendo assim isso atenderia melhor aos seus interesses, com o compromisso de notificarem em caráter de urgência o sistema CEP/CONEP.

Neste estudo, serão comparados dois grupos de pacientes: um grupo receberá o tratamento padrão seguido neste hospital, que consiste em tratamento de suporte, pois ainda não existem evidências de tratamentos eficazes nestes quadros. Caso algum tratamento venha a ser incluído no protocolo padrão do hospital, ele será administrado para este grupo. O outro grupo receberá o mesmo tipo tratamento, acrescido da medicação **NOMACOPAN** usada por via subcutânea diariamente por até 14 dias. Caso aceite participar, após o sorteio que chamamos de randomização, você poderá ser incluído em um destes dois grupos.

Para realizar essa pesquisa, serão coletados alguns exames de sangue adicionais, juntamente com os outros exames de rotina que devem ser realizados durante sua internação. O sangue necessário para todos os exames será retirado com agulha e seringas descartáveis. Outro exame adicional é o PCR para o vírus (que confirma se os seus sintomas são mesmo causados pelo coronavírus). Para este exame, será coletado material da nasofaringe (transição entre o fundo do nariz e a parte inicial da garganta) acessada através de um swab (cotonete de haste longa). As coletas para os exames de sangue e para o PCR serão realizadas por um técnico de laboratório treinado para isto. Faremos medidas dos dados vitais, como pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória, temperatura, além da oximetria (aparelho que se coloca na ponta dos dedos e mede a oxigenação do sangue). Você será reavaliado diariamente, com a análise de todos os exames que tenham sido colhidos. No sangue serão realizadas dosagens de várias substâncias (chamadas citocinas e quimiocinas) e contagem de células importantes para o melhor entendimento das alterações imunológicas da

COVID-19. Nas amostras coletadas, somente serão realizados os testes aqui descritos e autorizados por você e é garantido a você e ao seu médico assistente o acesso gratuito aos resultados dos exames realizados, quando solicitados.

Pedimos também sua autorização para que os pesquisadores responsáveis tenham acesso e possam fazer uso de dados registrados em seu prontuário que sejam necessários à pesquisa.

RISCOS - O **NOMACOPAN** nunca foi testado em pacientes com COVID-19. O nomacopan está em estágio avançado de desenvolvimento clínico para o tratamento de doenças como a hematúria noturna paroxística (PNH), a microangiopatia trombótica associada a transplante de células-tronco hematopoiéticas pediátricas (HSCT-TMA) e penfigoide bolhoso. Nestas doenças o **NOMACOPAN** tem mais de 30 pacientes-anos em dados clínicos cumulativos. Em todos esses estudos, o nomacopan tem sido geralmente seguro e bem tolerado. Não houve eventos adversos graves (EAGs) relacionados a esse medicamento ou suspeitas de reações adversas graves inesperadas. O único evento adverso consistente foram as reações no local da injeção que foram leves ou, muito ocasionalmente, gravidade moderadas e foram semelhantes em tipo e extensão aos observados em outros medicamentos administrados por via subcutânea, como a insulina. Mesmo assim, caso alguns desses efeitos possam ocorrer em pacientes com COVID-19, eles serão rigorosamente monitorados durante o estudo. Além disso, outro incômodo associado ao estudo é o desconforto gerado pela coleta dos exames já explicitados. Caso venham a ocorrer danos diretos e/ou indiretos, imediatos e/ou tardios associados ao presente estudo, você terá direito a assistência imediata, integral e gratuita, pelo tempo que for necessário, garantida pelos responsáveis por esta pesquisa. Adicionalmente é garantido a você o direito a indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. A constatação de qualquer risco ou dano significativo ao senhor(a), previsto ou não neste Termo será imediatamente comunicada aos comitês de ética (COEP/CONEP), e a necessidade de adequar ou suspender o estudo será avaliada em caráter emergencial.

BENEFÍCIOS – Vários estudos já mostraram o envolvimento do complemento (uma substância do sistema imunológico) na inflamação exagerada que pode levar ao dano aos tecidos (como a pneumonia) durante infecções virais. Estudos em animais já observaram melhora de infecções virais após o uso de drogas que bloqueiam esta substância, inclusive com o **NOMACOPAN**, mas isto nunca foi testado em humanos, nem em infecções pelo novo coronavírus. O **NOMACOPAN** é um bloqueador de complemento e a justificativa científica para seu uso em um estudo com pessoas com COVID-19 é baseada em estudos que sugerem que ativação do complemento possa atrapalhar mais do que ajudar o organismo a se livrar do vírus e da doença que ele causa. Os dados deste estudo serão utilizados pelos pesquisadores para aprender mais sobre a importância do complemento na COVID-19, o quanto bem o **NOMACOPAN** funciona e o quanto seguro ele é. Isto poderá servir para melhor compreender a COVID-19 e melhorar seu tratamento e o desenho de estudos futuros.

Tanto os riscos quanto os potenciais benefícios acima listados só se aplicam aos pacientes que forem sorteados para o grupo que receberá a medicação. O outro grupo não ficará exposto a estes riscos nem aos benefícios (se houver), pois formarão o grupo controle.

Todas as despesas relacionadas com a pesquisa serão de responsabilidade dos pesquisadores responsáveis, isto é, o senhor(a) e seu acompanhante não arcarão com nenhum custo referente a procedimentos e/ou exames do estudo. Caso o senhor(a) ou seu acompanhante tenham qualquer despesa adicional, associada ao estudo, esta lhe será inteiramente ressarcida. A pesquisa também

não gerará gastos ao Sistema Único de Saúde (SUS) ou ao seu plano de saúde (se possuir um), pois os custos de todos os exames e procedimentos gerados pela pesquisa serão arcados pelos pesquisadores responsáveis.

BIORREPOSITÓRIO- As amostras biológicas (sangue e secreção) coletadas durante este estudo serão armazenadas em um Biorrepositório na UFMG (instalação de armazenamento nos laboratórios do estudo) de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde que regulam o armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas. As amostras podem ser armazenadas por até 10 anos (Resolução nº441/2011), podendo ser utilizadas em estudos futuros, desde que estes projetos sejam aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e você assine um novo termo de consentimento desta nova pesquisa. O endereço do biorrepositório é:

Dr. Mauro Martins Teixeira- (31) - 3409-2651 ou (31) 99516 6160
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
End: Instituto de Ciências Biológicas da UFMG (ICB/UFMG), Bloco G3, Sala 101
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627, CEP: 31270-901, Belo Horizonte/MG

Sobre o uso do material biológico armazenado (sangue), assinale uma das opções abaixo:

- Concordo que o meu material biológico seja utilizado somente para esta pesquisa.
- Concordo que o meu material biológico possa ser utilizado em outras pesquisas (Biorrepositório), mas serei comunicado pelo pesquisador novamente e assinarei outro termo de consentimento livre e esclarecido que explique para que será utilizado o material.

O material biológico cedido poderá ser retirado do armazenamento a qualquer momento, sem nenhum prejuízo para o senhor(a), desde que faça a solicitação da retirada por escrito e assinada.

Caso você não concorde com o armazenamento das amostras, estas serão descartadas imediatamente ao final do estudo.

DESCONFORTO OU REAÇÕES ADVERSAS- Se você tiver algum desconforto, como resultado da participação neste estudo, avise imediatamente a equipe do estudo para que eles saibam o que está acontecendo. Eles irão providenciar os cuidados que você necessita. As informações para contato podem ser encontradas ao final deste termo.

Você tem direito a assistência integral e gratuita pelo tempo que for necessário devido a danos decorrentes da participação na pesquisa. De acordo com as leis brasileiras você tem direito de requerer indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa.

CONFIDENCIALIDADE- Qualquer informação identificável que seja obtida em conexão com este estudo permanecerá confidencial e será divulgada somente com sua permissão ou conforme exigido por lei estadual ou lei federal brasileira. Para proteger a confidencialidade, os participantes desse estudo serão identificados por códigos e os registros serão mantidos de forma segura. A sua identidade será mantida em sigilo, mas seus dados de estudo, sozinhos ou combinados com dados de outros estudos, podem ser compartilhados com as autoridades reguladoras no Brasil, como a ANVISA, bem como o conselho de revisão ética que supervisiona este estudo. Os dados do estudo

(que não o identificam) podem ser publicados em revistas médicas ou compartilhados com outros como parte de discussões científicas ou em congressos médicos, mas não serão incluídas informações que revelem a sua identidade, a menos que seu consentimento específico para esta atividade seja obtido. Na medida permitida pelas leis aplicáveis, os pesquisadores, o conselho de revisão ética, a ANVISA podem rever seus registros de saúde originais, que contêm informações que o identificam diretamente, para verificar a exatidão e a completude dos dados de estudo coletados durante o estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa (COEP) do Hospital Eduardo de Menezes, e pelo Comitê de Ética da UFMG (COEP-UFMG), o que serve para garantir a você a segurança de que todos os requisitos e direitos previstos nas normas internacionais de ética em pesquisa foram cumpridos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores responsáveis são a Dra Glauciene Prado Alves, médico, telefone (31) 99194-9342 e Professor Mauro Martins Teixeira, médico, telefone (31) 99994-5133.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, você poderá consultar: - - Comitê de Ética do Hospital Eduardo de Menezes: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213, Bonsucesso -Belo Horizonte, MG, CEP 30622-020. Tel: (31) 3328-5048. E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br.

- Comitê de Ética em pesquisa da UFMG (COEP-UFMG)
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Campus Pampulha- Unidade Administrativa II – 2º Andar
- Sala: 2005, telefone: (31) 3409-4592 - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP 31270-901- E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Eu, _____, CPF _____ abaixo assinado, concordo em participar do estudo “Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 (COMPVID)” como voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador _____ sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes da minha participação. Foi-me garantido o sigilo das informações e que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade. Assinando esse termo, eu consinto em fornecer as amostras biológicas para o estudo. Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e esclarecer todas minhas dúvidas. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim. Concordo em participar até que eu decida o contrário. Receberei uma via assinada desse consentimento.

Belo Horizonte, ____ de _____ de 2020.

Nome do Voluntário em letra de forma

Assinatura do Voluntário ou do Responsável Legal

Assinatura da Pessoa que Obteve o Consentimento

Assinatura do Pesquisador Responsável

Registro:

Apêndice 2 – Formulário de admissão no estudo

ESTUDO COMPVID – CRF ADMISSÃO

Nº PRONTUÁRIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
IDADE	<input type="text"/>	<input type="text"/>				
SEXO	<input type="checkbox"/>	M	<input type="checkbox"/>	F		
COR DA PELE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
	Branca	Negra	Parda	Amarela		
COVID-19	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
	Positivo	Negativo				
DIAGNÓSTICO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
	PCR	Sorologia	Outros (especifique)	_____		
SINAIS/SINTOMAS	SIM	NÃO	Comentários			
Febre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Tosse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Mialgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Cefaléia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Dor de garganta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Anosmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Disgeusia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Dispneia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			
Outros (descreva)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____			

HISTÓRIA DA MOLÉSTIA ATUAL

HISTÓRIA PREGRESSA

DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DD		MM		ANO			

DATA/HORA DA ADMISSÃO NO HOSPITAL

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DD		MM		ANO			

_____ Hrs

DATA/HORA DA ADMISSÃO NA UTI

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DD		MM		ANO			

_____ Hrs

MEDICAÇÕES EM USO ANTES DA ADMISSÃO

MEDICAÇÃO - DOSE/FREQUÊNCIA

CONTINUA APÓS ADMISSÃO?

SIM NÃO

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SINAIS VITAIS

HORA

					Hrs
--	--	--	--	--	-----

PULSO/MIN

--	--	--

FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA/MIN (SE NÃO ESTIVER EM VM)

--	--

TEMPERATURA (°C)

--	--	--

PRESSÃO ARTERIAL

			/		
--	--	--	---	--	--

SatO2 (OXIMETRIA DE PULSO)

		%
--	--	---

TIPO DE SUPORTE VENTILATÓRIO (SE ESTIVER EM USO)

O2 POR CN

L/MIN

O2 POR MF

L/MIN

VM

USO DE VNI NAS ÚLTIMAS 24 HS

AR AMBIENTE

OUTROS (DESCREVA)

HOUE ALTERAÇÃO NO ESTADO GERAL DO PACIENTE?

(SE SIM, ESPECIFIQUE)

SIM

NÃO

AVALIAÇÕES E INVESTIGAÇÕES

(Use folhas suplementares se necessário. Relate todos os exames realizados pelo paciente no dia e que façam parte deste estudo)

Data da coleta**Resultado**

--	--	--	--	--	--

DD

MM

ANO

Apêndice 4 – Formulário de desfecho**DESFECHO**

Data do início da medicação do estudo (nomacopan)

--	--	--	--	--	--

DD MM ANO

Data do término da medicação do estudo (nomacopan)

--	--	--	--	--	--

DD MM ANO

Número total de doses administradas

--	--

Se suspenso, qual o motivo

Morte

Eventos adversos

Outros (descrever) -----

Este paciente atingiu o endpoint primário?

SIM

NÃO

Este paciente atingiu o endpoint secundário?

SIM

NÃO

Se SIM, especifique

SEGUIMENTO

Data da alta hospitalar

--	--	--	--	--	--

DD MM ANO

Data do seguimento

--	--	--	--	--	--

DD MM ANO

Como foi feito o seguimento ?

Telefone

Pessoalmente

Outros (especifique)

O paciente está vivo?

SIM

NÃO

Ignorado

Em caso de morte, cite a causa

Estado geral

Medicações relacionadas
ao COVID-19 desde a alta

Eventos adversos desde a alta

(Se considerado relacionado ao medicamento
do estudo, use uma folha de eventos adversos
para detalhar)

Outras informações

Apêndice 5 – Formulário de eventos adversos

ESTUDO COMPVID – EVENTOS ADVERSOS

UTILIZAR UMA NOVA FOLHA A CADA EVENTO ADVERSO (EA)

DATA DA SUSPEITA DO EA

DD		MM		ANO	

NATUREZA DO EA

ESTE É UM EVENTO ADVERSO SÉRIO?
(VEJA NOTAS)

SIM

NÃO

GRAU DE IMPORTÂNCIA DO EA

Leve

Moderado

Grave

RELAÇÃO COM A DROGA EM ESTUDO

Sem relação

Possivelmente
relacionado

Relacionado

A DROGA DO ESTUDO FOI DESCONTINUADA?

SIM

NÃO

O EA FOI RESOLVIDO?

SIM

NÃO

DATA DA RESOLUÇÃO

DD		MM		ANO	

COMENTÁRIOS

Apêndice 6 – Biorrepositório



Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas
Departamento de Bioquímica e Imunologia
Av. Pres. Antônio Carlos, 6627.
Belo Horizonte – MG
31270-901

Belo Horizonte, 8 de julho de 2020.

REGULAMENTO DE FUNCIONAMENTO DO BIORREPOSITÓRIO PARA O ESTUDO “Estudo randomizado e controlado da inibição do complemento no tratamento da pneumonia por SARS-Cov-2 (COMPVID)”.

Nome do estudo

As pesquisas realizadas com o material biológico (sangue) poderão ser utilizadas para investigar fatores relacionados à predisposição, tratamento e prevenção de doenças infecciosas, bem como poderão contribuir para o aprimoramento de novos testes diagnósticos e do tratamento dessas doenças.

Local de Armazenamento das Amostras Biológicas:

As amostras de sangue dos pacientes coletadas para biorrepositório durante a execução deste estudo serão armazenadas sob responsabilidade do Pesquisador Prof. Dr. Mauro Martins Teixeira no Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFG) e atenderá às normas do Regimento Institucional de Biorrepositório do CONEP.

As amostras de sangue serão armazenadas no Laboratório de Desenvolvimento de Fármacos do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (ICB-UFG), localizado na Av. Antônio Carlos 6627, Bloco G3, Sala 101, Belo Horizonte/MG, telefone: (31) 3409-2651.

Responsável: Mauro Martins Teixeira (mmtex.ufmg@gmail.com)

Atuação: Processamento de amostras e dados clínicos e centro de estudos de pesquisa em Belo Horizonte- MG

As amostras processadas são rastreadas e planilhadas em sistema eletrônico de controle pelo número do participante no estudo e estocadas em caixas armazenadas em freezer -80°C até o seu uso.

O freezer com as amostras biológicas está localizado em sala climatizada, com temperatura controlada, e uma rotina de controle está estabelecida para garantir a segurança das amostras armazenadas.

Acesso é controlado e restrito ao pesquisador responsável e profissionais que participam da equipe da pesquisa, mediante autorização prévia.

Depois do processo de identificação das amostras, elas devem ser preparadas para análises previstas no estudo. As amostras processadas serão separadas alíquotas, identificadas através de etiquetas com código do participante e acondicionadas em criotubos. Todas as alíquotas serão estocadas em freezer -80°C.

Salientamos ainda que:

1. O material biológico humano (sangue) armazenado no Biorrepositório é do participante da pesquisa, permanecendo sua guarda sob a responsabilidade institucional e seu gerenciamento será feito pelo pesquisador responsável.

2. O participante da pesquisa, ou seu representante legal, a qualquer tempo e sem quaisquer ônus ou prejuízos, pode retirar o consentimento de guarda e utilização do material biológico no Biorrepositório, valendo a desistência a partir da data de formalização desta. A retirada do consentimento será formalizada por manifestação, por escrito e assinada, pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal, cabendo-lhe a devolução das amostras existentes.

3. O prazo de armazenamento de material biológico humano nesse Biorrepositório será de acordo com o cronograma da pesquisa. O material biológico constituinte do Biorrepositório será mantido em freezer até sua utilização;

3.1. A Renovação da autorização de armazenamento no Biorrepositório deverá ser solicitada pelo pesquisador responsável ao Comitê de Ética em Pesquisa dessa instituição mediante justificativa e relatório das atividades de pesquisa desenvolvidas com o material durante o período.

4. Ao final do período de realização da pesquisa, o material biológico humano armazenado no Biorrepositório será mantido no Biorrepositorio, mediante aprovação da vontade do participante no TCLE ou deverá ser descartada, conforme normas vigentes de órgãos técnicos competentes, e de acordo com o TCLE, respeitando-se a confidencialidade e a autonomia do participante da pesquisa.

4.1. O participante da pesquisa deve ser informado sobre a perda ou destruição de suas amostras biológicas, bem como sobre o encerramento do Biorrepositório.

5. No manejo do biorrepositório, será respeitada a legislação brasileira em relação a vedação do patenteamento e da utilização comercial de material biológico humano conforme o estipulado pela Resolução CNS 441, de 12 de maio de 2011.

5.1 Para uso futuro das amostras em nova pesquisa, em atendimento ao disposto na Resolução nº 441/2011 do CNS, haverá submissão de novo Projeto de Pesquisa ao Sistema CEP/CONEP;

6. O pesquisador responsável irá obedecer às normas nacionais e internacionais para eventual remessa de material e apresentar o regulamento da instituição destinatária, caso a remessa seja para o exterior), para análise do Sistema CEP/CONEP quanto ao atendimento dos requisitos da Resolução CNS 441, de 12 de maio de 2011.

8. Está garantido o direito de acesso e utilização das amostras, informações associadas e resultados incorporados ao banco, obtidos em pesquisas aprovadas pelo Sistema CEP/CONEP.

11. A solicitação de acesso a dados e materiais do Biorrepositório somente poderá ser feita por meio dos membros da equipe do projeto de pesquisa, devidamente cadastrados na Plataforma Brasil, dentro dos parâmetros estabelecidos pelo Projeto de Pesquisa e mediante aprovação da análise ética;

Os casos não contemplados pelo presente Termo de Constituição de Biorrepositório serão submetidos à análise conjunta dos acordantes e resolvidos de comum acordo pelas partes envolvidas

Atenciosamente,



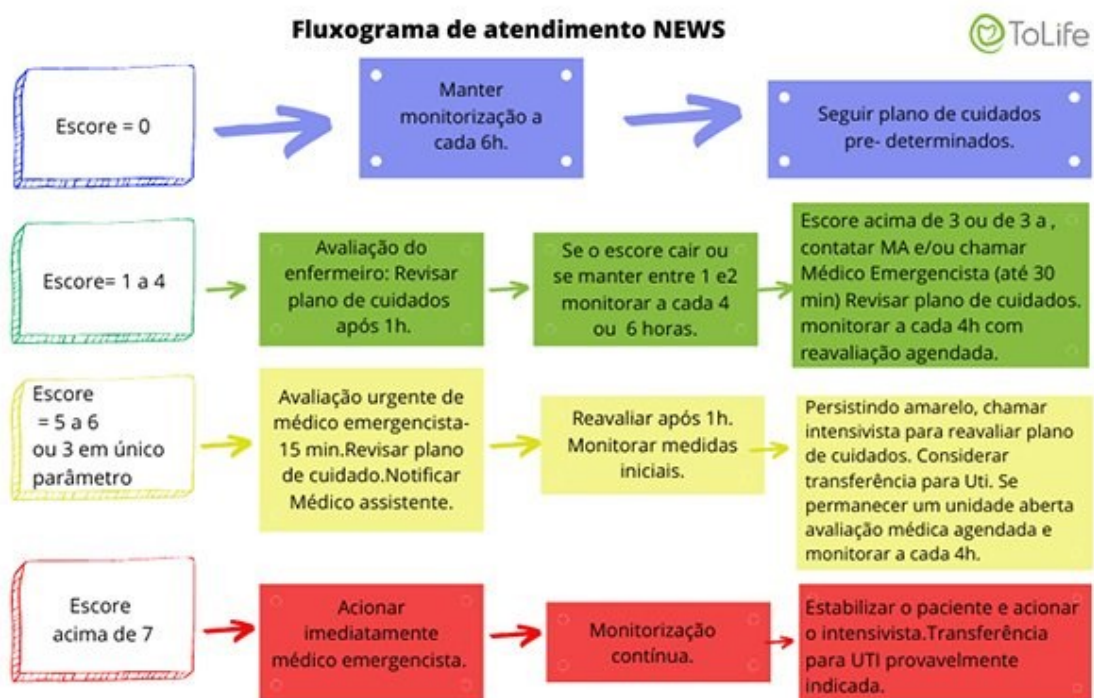
Mauro Martins Teixeira, MD PhD
Laboratório de Imunofarmacologia
Professor Titular - mmtex@icb.ufmg.br

Apêndice 7 – Score de News 2

National Early Warning Score 2 (NEWS 2) – versão brasileira

Parâmetros Fisiológicos	Pontuação						
	3	2	1	0	1	2	3
Frequência respiratória (por minuto)	≤8		9-11	12-20		21-24	≥25
SpO2 % - Escala 1	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO2 % - Escala 2	≤83	84-85	86-87	88-92 ≥93 em ar ambiente	93-94 com oxigênio	95-96 com oxigênio	≥97 com oxigênio
Ar ambiente ou oxigênio?		Oxigênio		Ar Ambiente			
Pressão arterial sistólica(mmHg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Pulso (por minuto)	≤40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥131
Consciência				Alerta			Confusão aguda Resposta a voz ou dor Irresponsivo
Temperatura (°C)	≤35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥39.1	

Fonte: Royal College of Physicians 2017. Adaptação transcultural para português. Brasil,2018



Fonte: Royal College of Physicians 2017. Adaptação transcultural para português. Brasil,2018