

<b>Título breve</b>	RECOVERY
<b>Título completo</b>	<u>Avaliação Aleatorizado COVID-19 Terapia</u> (Nota: o RECOVERY teve início no Reino Unido em 2020 como um ensaio da plataforma COVID-19 e inclui agora outras causas de pneumonia. Não estão atualmente programadas avaliações de tratamentos à COVID-19 na UE)
<b>Registo</b>	<a href="https://eudract.europa.eu/eudra/#!/ct/2020-001113-21">EudraCT 2020-001113-21</a> <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04381936">Clinical Trials.gov NCT04381936</a> <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN50189673">ISRCTN50189673</a>
<b>Sítio Web</b>	<a href="http://www.recoverytrial.net/eu">www.recoverytrial.net/eu</a>
<b>Contexto</b>	<p>Os ensaios em plataforma têm sido fundamentais para melhorar o tratamento das pessoas hospitalizadas com COVID-19 e o RECOVERY é o maior destes ensaios, tendo recrutado mais de 48.000 doentes. Está neste momento aberto em dez países em todo o mundo e desde 2020 que tem vindo a fornecer resultados claros para 12 tratamentos à COVID-19, mostrando que quatro deles salvam vidas, e oito são ineficazes (<a href="http://www.recoverytrial.net/results">www.recoverytrial.net/results</a>).</p> <p>Em contrapartida, os progressos foram exíguos nas últimas décadas no tratamento de doentes hospitalizados com gripe ou pneumonia adquirida na comunidade causada por outros agentes patogénicos (PAC). O RECOVERY está agora a avaliar tratamentos para estes tipos de pneumonia, incluindo em locais na UE.</p> <p>O RECOVERY e outros ensaios mostraram o benefício dos corticosteróides, como a dexametasona, em doentes hipóxicos com COVID-19. A redução da lesão pulmonar imunomediada com corticosteróides pode trazer benefícios semelhantes em doentes com gripe ou PAC, mas as provas de ensaios anteriores são inadequadas para orientar o tratamento.</p> <p>Os inibidores da neuraminidase (INA), como o oseltamivir, são antivirais que reduzem a duração dos sintomas da gripe quando administrados precocemente após o início de uma infeção ligeira. São frequentemente administrados a doentes hospitalizados com gripe severa, mas não há evidências fiáveis de que têm melhores resultados neste cenário. Durante a pandemia, ensaios aleatórios mostraram que os antivirais para a COVID-19 podiam ser eficazes no início da infeção, mas tinham pouco ou nenhum benefício em doentes hospitalizados.</p> <p>São necessárias provas provenientes de ensaios clínicos aleatórios e controlados com a potência adequada para resolver estas questões e orientar os cuidados a prestar aos doentes hospitalizados com gripe e PAC.</p>
<b>Comparações entre tratamentos</b>	<p><b>Gripe</b></p> <p>1) <b>Oseltamivir*</b> (75mg via oral duas vezes ao dia durante 5 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA</p> <p>2) <b>Dexametasona†</b> (6mg via oral duas vezes ao dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA</p> <p><b>Pneumonia adquirida na comunidade</b></p> <p>1) <b>Dexametasona†</b> (6mg via oral duas vezes ao dia durante 10 dias) comparativamente com os cuidados habituais sem um INA</p> <p>* Dose reduzida em caso de insuficiência renal, tal como descrito no protocolo. † Dose superior de o peso for &gt;80 kg</p> <p>† Grávidas ou mulheres a amamentar devem receber prednisolona (via oral 40 mg uma vez por dia) ou hidrocortisona (iv 160 mg uma vez por dia) em vez de dexametasona</p>
<b>Critérios de elegibilidade</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Doentes hospitalizados com ≥18 anos</li> <li>Síndrome da pneumonia (diagnóstico clínico, geralmente baseado em a) sintomas típicos de uma nova infeção respiratória, b) provas concretas de doença pulmonar aguda [por exemplo, hipóxia ou exames de imagem ou clínicos compatíveis] e c) causas alternativas consideradas improváveis)</li> <li>Um dos seguintes diagnósticos:             <ol style="list-style-type: none"> <li>Gripe A confirmada ou infeção B</li> </ol> </li> </ol>

	<p>b) Pneumonia adquirida na comunidade com tratamento antibiótico planeado (sem suspeita ou confirmação de SARS-CoV-2, gripe, tuberculose pulmonar ativa ou pneumonia por Pneumocystis)</p> <p>4. Sem historial médico que possa, na opinião do médico do doente, pôr o doente em risco significativo se ele/ela participarem no estudo</p> <p>5. Nenhuma razão para que o tratamento do ensaio deva, ou não deva, definitivamente ser administrado na opinião do médico do doente (isto só afeta a elegibilidade para efeitos de comparação)</p>	
<b>Crítérios de elegibilidade específicos da comparação</b>	<p><b>Comparação com oseltamivir</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes a quem foi administrado um INA (oseltamivir, zanamivir) para a doença atual são excluídos</li> </ul> <p><b>Comparação com dexametasona para a gripe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Os doentes nesta comparação devem ser hipóxicos, com O<sub>2</sub> suplementar ou saturações de O<sub>2</sub> &lt;92%</li> <li>Doentes com co-infecção SARS-CoV-2 são excluídos</li> </ul> <p><b>Comparações entre a dexametasona para a gripe e a PAC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes a quem foram administrados corticosteróides equivalentes a &gt;10 mg de prednisolona durante &gt;24 horas foram excluídos</li> </ul>	
<b>Conceção do ensaio</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensaio aleatorizado, aberto, de fase 3 em plataforma</li> <li>Cada comparação tem uma afetação 1:1 ao tratamento em estudo comparativamente com os cuidados habituais sem esse tratamento</li> <li>Os doentes podem participar em ≥1 comparação, se forem elegíveis, e todas são independentes (ou seja, uma conceção factorial)</li> <li>O RECOVERY é um ensaio adaptativo, podendo ser acrescentadas novas comparações de tratamentos no futuro</li> </ul>	
<b>População</b>	<b>Doentes com gripe</b>	<b>Doentes com PAC</b>
<b>Resultados primários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidade por todas as causas em 28 dias</li> <li>Tempo para a alta em 28 dias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mortalidade por todas as causas em 28 dias</li> </ul>
<b>Resultados secundários</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progressão para ventilação invasiva ou oxigenação por membrana extracorporal (ECMO) ou morte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tempo para a alta em 28 dias</li> <li>Progressão para ventilação invasiva, ECMO ou morte</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Os resultados primários e secundários acima indicados foram avaliados em 6 meses</li> <li>Mortalidade por causas específicas</li> <li>Utilização de suporte ventilatório não invasivo</li> <li>Infeções (categorizadas por local e tipo de organismo infetante)</li> <li>Trombose, hemorragia, nova arritmia cardíaca, convulsões</li> <li>Lesão hepática aguda, lesão renal aguda, terapia de substituição renal</li> <li>Complicações metabólicas (cetoacidose, hiper/hipoglicemia)</li> </ul>	
<b>Acompanhamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aos 28 dias (a partir das notas médicas, mais uma chamada telefónica para o participante, se necessário, para confirmar os pormenores)</li> <li>Aos 6 meses (através de chamada telefónica para o participante)</li> </ul> <p>Desnecessário outro contacto com os participantes durante o ensaio. Sem recolha de amostra biológica.</p>	
<b>Dimensão da amostra</b>	<p>O RECOVERY é um ensaio adaptativo e não tem uma dimensão de amostra fixa. As comparações individuais estão planeadas para continuar até:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ter havido um recrutamento suficiente, com base na revisão dos dados de resultados cegos, para identificar ou excluir de forma fiável um benefício moderado do tratamento, ou</li> </ul>	

	<ul style="list-style-type: none"><li>• haver fortes evidências de benefício, ou evidências emergentes de perigo, com base na análise do Comité de Monitorização de Dados de dados não cegos (conforme descrito no protocolo e no plano de análise estatística)</li></ul> <p>As comparações RECOVERY anteriores exigiram, normalmente, o recrutamento de 5.000 a 10.000 doentes.</p>
<b>Duração do ensaio</b>	Não existe atualmente uma data prevista para o fim do ensaio, uma vez que o RECOVERY foi concebido como um ensaio de plataforma perpétua
<b>Centros de ensaio</b>	>100 centros de ensaio no Reino Unido, União Europeia (Países Baixos, França, Itália), Ásia (Índia, Nepal, Vietname, Indonésia) e África (África do Sul e Gana)
<b>Considerações éticas e análise de benefícios-riscos</b>	<p>Os tratamentos em estudo para a gripe e a PAC têm autorização de comercialização na UE e têm sido utilizados para o tratamento de doentes hospitalizados. No entanto, a utilização continua a ser muito variável entre países e entre clínicos individuais.</p> <p>Os corticosteróides têm vários efeitos secundários potenciais conhecidos, em particular um risco acrescido de infeções secundárias e hiperglicemia. Apesar disso, são o tratamento habitual para os doentes hospitalizados com outras doenças respiratórias agudas, como a DPOC, a asma e a COVID-19. Os médicos que cuidam de doentes agudos internados estão familiarizados com os riscos de corticosteróides, e controlarão os doentes de acordo com as práticas habituais.</p> <p>Considera-se que os INA têm um bom perfil de segurança, com poucos efeitos secundários graves. Não existem, contudo, provas fiáveis de benefícios em doentes hospitalizados e, na ausência de provas aleatórias, é possível que possam ter perigos atualmente não reconhecidos.</p> <p>Se o médico de um doente considerar que um tratamento do estudo está indicado ou contraindicado por qualquer razão, o doente não é elegível para inclusão nessa comparação. Após a inscrição, um médico pode iniciar ou interromper um tratamento do estudo se houver uma alteração na relação benefício-risco para o seu doente.</p> <p>Os doentes admitidos em hospital com gripe ou PAC correm substancial risco de vida, pelo que é importante identificar mesmo um benefício ou risco moderado do tratamento. Apenas os ensaios aleatorizados em grande escala são susceptíveis de fornecer provas claras para informar o tratamento global destas doenças comuns.</p>