







Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil

Evaluation of the initial response in clinical trial efforts for COVID-19 in Brazil

Tatiane Bomfim Ribeiro^I , Talita Aona Mazotti^{II} , Nayara Aparecida de Oliveira Silva^{III} , Airtón Tetelbom Stein^{IV} , Fredi Alexander Diaz-Quijano^V , Daniela Oliveira de Melo^{III} 

RESUMO: *Objetivo:* Descrever as características metodológicas e de boas práticas em pesquisa dos estudos de intervenção para COVID-19 desenvolvidos no Brasil nos primeiros meses da pandemia. *Métodos:* Revisamos o boletim da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa — edição especial Coronavírus (CONEP-COVID) (28 de maio de 2020) e as bases *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), *ClinicalTrials.gov* e Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) para identificar estudos registrados no Brasil que avaliassem intervenções de tipo de medicamento, terapia biológica ou vacinas. Descrevemos as características metodológicas e calculamos o poder para diferentes magnitudes de efeito. *Resultados:* Foram incluídos 62 estudos, 55 identificados no site da CONEP e mais sete nas bases de registro. As intervenções medicamentosas mais frequentemente testadas nesses estudos foram: cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, plasma convalescente, tocilizumabe, sarilumabe, eculizumabe, vacina, corticoides, anticoagulantes, n-acetilcisteína, nitazoxanida, ivermectina e lopinavir/ritonavir. De 22 protocolos publicados até maio de 2020 nas bases de registro, 18 (82%) eram ensaios clínicos randomizados e 13 (59%) tinham grupo controle adequado. Entretanto, nove (41%) eram mascarados e somente cinco (24%) incluíam pacientes diagnosticados com teste de laboratório específico (por exemplo, transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase — RT-PCR). A maioria desses trabalhos teria poder > 80% apenas para identificar grandes tamanhos de efeito. Em seguimento prospectivo, observamos que 60% dos estudos disponíveis na CONEP até maio de 2020 não estavam em nenhuma das plataformas de registro (ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials) até o dia 21 de julho de 2020. *Conclusão:* As intervenções avaliadas durante a resposta brasileira em pesquisa refletem iniciativas internacionais, porém com distribuição diferente, tendo número elevado de estudos que avaliam hidroxicloroquina/cloroquina. Limitações no delineamento metodológico e planejamento amostral representam desafios que podem afetar o alcance dos trabalhos.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus. Ensaios clínicos como assunto. Eficácia. Alocação de recursos. Brasil. Protocolos clínicos.

^IDepartamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

^{II}Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

^{III}Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo – Diadema (SP), Brasil.

^{IV}Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – Porto Alegre (RS), Brasil.

^VDepartamento de Epidemiologia, Laboratório de Inferência Causal em Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Tatiane Bomfim Ribeiro. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. Avenida Dr. Arnaldo, 715, Cerqueira César, CEP: 01246-904, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: tatianeribeiro@usp.br

Conflito de interesses: nada a declarar – Fonte de financiamento: Não houve financiamento específico. FADQ é beneficiário de uma bolsa de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo nº 312656/2019-0.

ABSTRACT: Objective: To describe the methodological characteristics and good research practices of COVID-19 interventional studies developed in Brazil in the first months of the pandemic. **Methods:** We reviewed the bulletin of the National Research Ethics Committee — Coronavirus Special Edition (*Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP-COVID*) (May 28, 2020) and the databases of the International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), ClinicalTrials.gov, and Brazilian Clinical Trials Registry (*Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos – ReBEC*) to identify interventional studies registered in Brazil that assessed drug type, biological therapy, or vaccines. We described their methodological characteristics and calculated their power for different effect magnitudes. **Results:** A total of 62 studies were included, 55 retrieved from the CONEP website, and 7 from registry databases. The most tested pharmacological interventions in these studies were: chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, convalescent plasma, tocilizumab, sarilumab, eculizumab, vaccine, corticosteroids, anticoagulants, n-acetylcysteine, nitazoxanide, ivermectin, and lopinavir/ritonavir. Out of 22 protocols published on registry databases until May 2020, 18 (82%) were randomized clinical trials, and 13 (59%) had an appropriate control group. However, 9 (41%) of them were masked, and only 5 (24%) included patients diagnosed with a specific laboratory test (for example, reverse transcription polymerase chain reaction — RT-PCR). Most of these studies had power > 80% only to identify large effect sizes. In the prospective follow-up, 60% of the studies available at CONEP until May 2020 had not been published on any registry platform (ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials) by July 21, 2020. **Conclusion:** The interventions evaluated during the Brazilian research response reflect those of international initiatives, but with a different distribution and a large number of studies assessing hydroxychloroquine/chloroquine. Limitations in methodological design and sample planning represent challenges that could affect the research outreach.

Keywords: Coronavirus infections. Clinical trials as topic. Efficacy. Resource allocation Brazil. Clinical protocols.

INTRODUÇÃO

Em razão da pandemia de COVID-19, pesquisadores de diferentes áreas têm produzido resultados cientificamente relevantes em tempo recorde. Um exemplo é a vacina da Universidade de Oxford, que, poucos meses após o início de seu desenvolvimento, passou a ser testada em humanos¹. A demanda por respostas ágeis popularizou o movimento de ciência aberta e as plataformas de *preprint*². Entretanto essa “aceleração da ciência” pode levar à implementação precipitada de trabalhos sem revisão por pares, à publicação de estudos com vieses e baixo poder estatístico e à ocultação de conflitos de interesse, entre outros potenciais problemas³.

O Brasil é líder regional na área de pesquisa, sendo o país com o maior número de citações e publicações originais na América Latina⁴. Em resposta à pandemia, as agências brasileiras de fomento à pesquisa publicaram editais específicos para COVID-19⁵. Esse investimento atende à demanda emergencial, uma vez que o país chegou ao topo das estimativas mundiais de novos casos do vírus SARS-CoV-2 poucos meses após o primeiro caso confirmado, em março de 2020⁶.

A pesquisa brasileira é respaldada pela atuação de órgãos que asseguram a ética em pesquisa. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é responsável pela elaboração e avaliação do cumprimento das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas que envolvam seres humanos. Os protocolos de pesquisa devem ser submetidos à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por meio da Plataforma Brasil, base nacional digital de registros⁷.

Além disso, de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e atendendo à Declaração de Helsinque, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ter seu protocolo disponibilizado antes do recrutamento do primeiro indivíduo⁸, o que assegura a transparência dos dados e favorece a redução da duplicidade de esforços. A base de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), compila diferentes plataformas de domínio público, incluindo o Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC)⁹ e o ClinicalTrials.gov, base amplamente utilizada no Brasil e que possui sede nos Estados Unidos da América¹⁰. O registro prévio do protocolo permite a sua comparação posterior com o artigo científico, a fim de avaliar as discrepâncias metodológicas e seus possíveis impactos nos resultados obtidos¹¹.

Em meio à pandemia de COVID-19, todos os países foram desafiados para a geração rápida de políticas de saúde, baseadas em evidência e eficientes na mitigação de danos. No entanto, os processos de geração de conhecimento devem ser continuamente avaliados para identificar os desafios e promover o aprimoramento da pesquisa. Os objetivos deste trabalho foram descrever as características dos estudos de intervenção para COVID-19 iniciados no Brasil durante os primeiros meses da pandemia, incluindo a avaliação do cumprimento de boas práticas em pesquisa clínica, e mensurar o poder estatístico para a identificação dos efeitos de diferentes magnitudes.

MÉTODOS

Realizamos uma revisão sistemática para identificar os protocolos de ensaios clínicos para COVID-19 que iniciaram seu desenvolvimento no início da pandemia (até maio de 2020). Os estudos foram identificados com base no Boletim CONEP-COVID e na busca em bases de registro de protocolo de ensaios clínicos. Os critérios de elegibilidade incluíram a avaliação de medicamentos, terapias biológicas ou vacinas e o recrutamento de pacientes no território brasileiro. Consequentemente, os estudos que avaliavam procedimentos invasivos (por exemplo, diálise e cirurgia) e terapias não farmacológicas (por exemplo, suporte psicológico e atividade física) foram excluídos.

BOLETIM DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

O 20º boletim CONEP-COVID, emitido em 28 de maio de 2020, foi acessado para identificar estudos que avaliavam intervenções terapêuticas para COVID-19, por meio de análise de título realizada por dois pesquisadores, de forma independente (TBR e DOM ou NAOS), sendo as divergências resolvidas por intermédio de consenso. Os dados extraídos no dia 30 de maio de 2020 incluíam título, data de aprovação, número de identificação CONEP (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética — CAAE) e identificação da intervenção.

BASES DE REGISTRO DE PROTOCOLO DE ESTUDO CLÍNICO

Uma busca independente e em triplicata (TBR, TAM e NAOS) foi realizada na base ICTRP/OMS até o dia 30 de maio de 2020, sem restrição de idioma, para coletar os protocolos clínicos registrados que atendiam aos critérios de elegibilidade. Apesar de a ICTRP/OMS incluir a ReBEC e a ClinicalTrials, uma busca adicional foi efetuada diretamente nos *websites* dessas bases para identificar eventuais registros não incluídos na indexação no ICTRP.

Caracterização dos estudos com protocolo publicado

Duas pesquisadoras independentes (TBR e NAOS) realizaram a extração de dados para todos os estudos clínicos com protocolo publicados em qualquer das bases de registro (ClinicalTrials.gov, ReBEC e ICTRP/OMS). Somente os estudos com protocolo disponível na íntegra até 30 de maio foram incluídos na caracterização metodológica. Os dados extraídos foram os seguintes: número de identificação do protocolo, título do trabalho, data de registro, instituição responsável pelo registro, unidade federativa das instituições de recrutamento, *status* do estudo, desenho do estudo, amostra total (n), fase da pesquisa clínica (isto é, segundo as categorias de I a IV de avaliação de intervenções), mascaramento, características da população incluída, medicamentos alocados nos braços intervenção e controle e dados dos desfechos primários e secundários.

Em relação aos desfechos secundários, foram apresentados apenas aqueles que se enquadraram nos *core outcomes* para pacientes hospitalizados com COVID-19, que são os desfechos sugeridos pela iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) como relevantes para esses pacientes: mortalidade por todas as causas na alta hospitalar e suporte respiratório (por exemplo, oxigênio por máscara ou ponta nasal; oxigênio por ventilação não invasiva ou alto fluxo; intubação e ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea)¹².

Os trabalhos foram classificados como multicêntricos se abarcavam mais de um centro de recrutamento¹³. As intervenções foram definidas como “preventivas” ou “de tratamento”. Nos estudos desta última categoria, os pacientes foram caracterizados quanto aos critérios de inclusão para a doença (isto é, se apenas clínicos ou com diagnóstico confirmado por teste específico de laboratório) e quanto à gravidade do quadro e as condições de hospitalização.

Como no período de observação não havia tratamentos validados cientificamente para SARS-CoV-2, os estudos que compararam a intervenção com placebo ou tratamento padrão foram considerados como “comparadores relevantes”.

ANÁLISE ESTATÍSTICA E CÁLCULO DE PODER

As medidas de tendência central para as principais características dos estudos, assim como as representações gráficas, foram obtidas usando-se o Microsoft Excel[®].

Considerando os tamanhos de amostra, avaliamos o poder estatístico para identificar diferença de proporções utilizando a correção de Yates (com o *software* EPIDAT 3.1). Para estabelecer os parâmetros desse cálculo, consideramos dois cenários hipotéticos: o cenário 1, com tamanho de efeito moderado (risco relativo — RR de 0,6, incidência de 7,2 vs. 12%), inspirado em uma magnitude factível reportada em estudo sobre remdesivir¹⁴; e o cenário 2, com grande tamanho de efeito (RR de 0,4, incidência de 10 vs. 25%)¹⁵. Nesses cálculos, os estudos clínicos randomizados paralelos foram avaliados em relação à comparação de dois braços para amostras independentes; já para os ensaios clínicos não randomizados, de tipo “antes e depois”, calculamos seu poder para a comparação de proporções pareadas. Considerando-se que frequentemente um valor acima de 80% é considerado suficiente¹⁶, interpretamos o poder classificando-o segundo as seguintes categorias: alto $\geq 90\%$; bom: entre 80 e $< 90\%$; baixo: entre 50 e $< 80\%$; e muito baixo $< 50\%$.

Análise da adesão aos registros

Os estudos foram incluídos até 30 de maio de 2020, mas fizemos um seguimento desses trabalhos até 21 de julho para identificar se eles estavam registrados tanto na CONEP como nas plataformas de registro de protocolo (ClinicalTrials/ReBEC e ICTRP). Essas pesquisas foram consideradas as mesmas quando a intervenção, a instituição proponente e a quantidade de participantes eram iguais. A avaliação foi realizada por dois pesquisadores independentes (TBR e NAOS).

Também fizemos um cálculo da quantidade de ensaios clínicos que poderiam não estar incluídos nem na CONEP nem nas plataformas de registro, usando a metodologia de captura e recaptura¹⁷. Segundo esse método, a quantidade de estudos não incluídos em nenhum dos dois sistemas seria diretamente proporcional ao produto das quantidades de trabalhos registrados só em um dos sistemas e inversamente proporcional ao número de pesquisas incluídas nos dois. Para isso, usamos a seguinte fórmula (com correção para amostras pequenas): estudos não identificados = $(a*b)/(c + 1)$; em que “a” corresponde ao número de estudos identificados só na CONEP, “b” àqueles localizados apenas em alguma das plataformas de registro e “c” aos disponíveis nas duas fontes (CONEP e alguma plataforma de registro).

Aspectos éticos

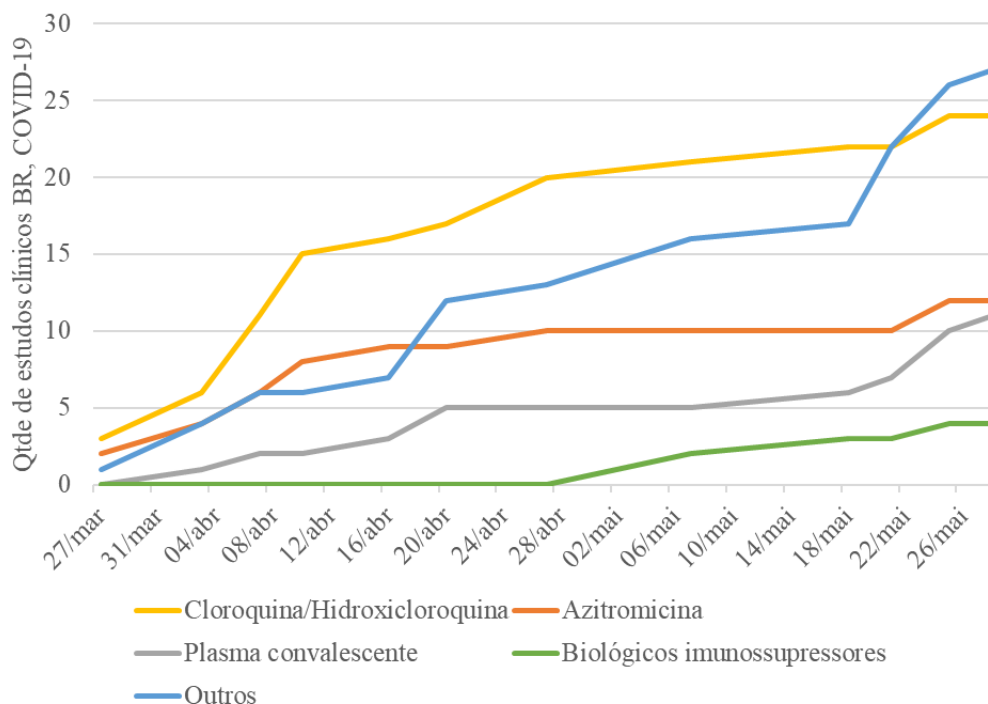
Esta investigação dispensa avaliação de Comitê de Ética, pois se encontra de acordo com o artigo primeiro, “pesquisa que utilize informações de domínio público”, da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 510, de 7 de abril de 2016.

RESULTADOS

Entre os 370 estudos aprovados no Brasil pela CONEP até 28 de maio de 2020, 55 foram elegíveis. Quinze desses estudos também estavam nas plataformas de registro,

nas quais foram identificados outros sete não descritos no Boletim CONEP. Dessa forma, houve no total 22 protocolos completos incluídos desde 23 de março até 30 de maio de 2020 (Material Suplementar, Figura S1). Deles, apenas um, da OMS com braço no Brasil¹⁸, não constitui uma iniciativa com pesquisador principal brasileiro. Diferentes intervenções foram avaliadas nos estudos brasileiros, porém até meados de abril é notável que a maioria deles incluía a hidroxicloroquina / cloroquina e azitromicina (Figura 1).

Somente um dos protocolos registrados avaliava uma intervenção preventiva (hidroxicloroquina + zinco) para COVID-19, enquanto os demais avaliavam tratamentos. Sete (32%) trabalhos eram multicêntricos, incluindo quatro com mais de 20 centros de pesquisa. A maioria (82%, ou 18 em 22) eram ensaios clínicos randomizados (ECR), nove (41%) eram mascarados em qualquer nível e pouco mais da metade (13, ou 59%) apresentou comparador placebo/tratamento padrão (Tabela 1). A Figura 2 caracteriza a rede de comparações dos estudos de intervenção para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil. O material suplementar detalha as características individuais destes estudos.



CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; ECR: ensaio clínico randomizado; Biológicos Imunossupressores: Tocilizumabe, Sarilumabe e Eculizumabe; Outros: corticoide, células mesenquimais, vacina não especificada, n-acetilcisteína, colchicina, nitazoxanida, inibidor farmacológico da bradicinina, anticorpos neutralizantes, lopinavir/ritonavir, ivermectina, vacina do bacilo Calmette-Guérin (BCG), imunoterapia passiva, vitamina D, angiotensina 1,7, metotrexato e galidesivir.

Figura 1. Quantidade acumulada de estudos clínicos para COVID-19 no Brasil segundo as principais intervenções em andamento, com aprovação na CONEP ou publicação de protocolo nas bases de registro de ECR.

Tabela 1. Características dos protocolos de pesquisa disponíveis nas bases de dados de registro de estudos clínicos para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil até maio 2020.

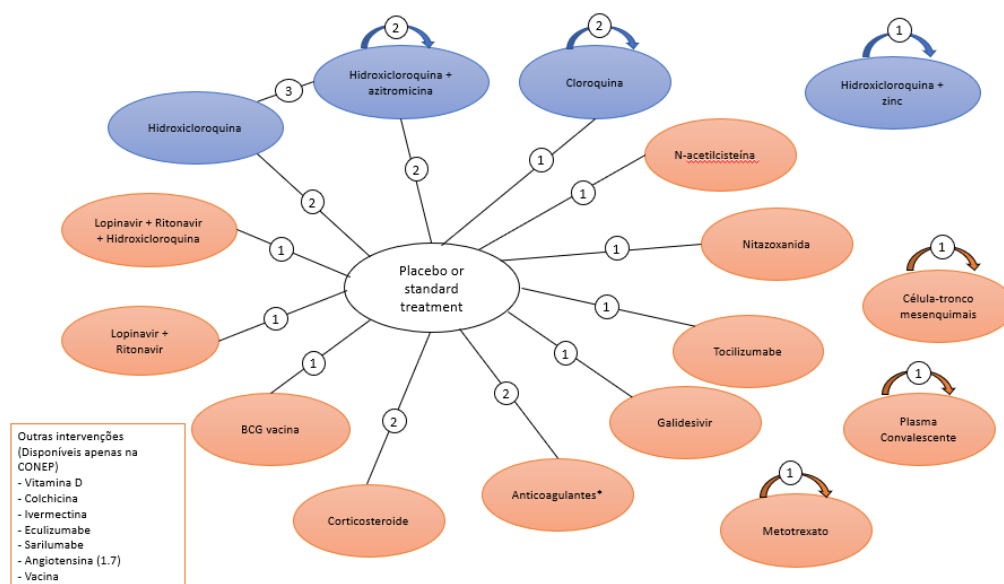
Intervenções para tratamento ou profilaxia de COVID-19 (n=22)		n (%)	
Desenho do estudo	Estudo clínico randomizado	18	(82)
	Estudo clínico não randomizado	4	(18)
Fase da pesquisa	Fase 1	3	(14)
	Fase 2	5	(23)
	Fase 3	8	(36)
	Fase 4	2	(9)
	NM	4	(18)
Mascaramento	Não mascarado	13	(59)
	Unicego	1	(5)
	Duplo-cego	2	(9)
	Quadruplo-cego	6	(27)
Grupo Controle	Comparador placebo/tratamento padrão	13	(59)
Multicêntrico ^a	Sim	7	(32)
Local de recrutamento	Hospital	16	(73)
	Ambulatório	2	(9)
	NM	4	(18)
Cálculo do Poder ^b Cenário de grande tamanho de efeito (RR = 0,4; incidências: 10 vs. 25%)	Alto $\geq 90\%$ ^c	1	(5%)
	Bom (< 90 e $\geq 80\%$) ^d	1	(5%)
	Baixo (< 80 e $> 50\%$) ^e	2	(9%)
	Muito baixo ($< 50\%$) ^f	17	(81%)
Cálculo do Poder ^b Cenário de moderado tamanho de efeito (RR = 0,6; incidência: 7,2 vs. 12%)	Alto $\geq 90\%$ ^g	11	(52%)
	Bom (< 90 e $\geq 80\%$) ^h	1	(5%)
	Baixo (< 80 e $> 50\%$) ⁱ	3	(14%)
	Muito baixo ($< 50\%$) ^j	6	(29%)
Intervenções para tratamento de COVID-19 (n = 21)			
Critério inclusão - COVID-19	Diagnóstico confirmado (teste +)	5	(24)
	Diagnóstico suspeito - Suspeita clínica ou teste +	12	(57)
	Diagnóstico suspeito - Apenas suspeita clínica	4	(19)
Gravidade dos pacientes incluídos	Hospitalizado moderado ou grave	4	(19)
	Hospitalizado grave	5	(24)
	Hospitalizado moderado	1	(5)
	Hospitalizado inespecífico	6	(28)
	Não hospitalizado	1	(5)
	NM	4	(19)
Uso de desfechos importantes para COVID-19 ^k	Como desfecho primário	8	(38)
	Entre os desfechos secundários	18	(86)

^aMais que um centro de recrutamento; ^bcálculo do poder não incluiu o estudo da Organização Mundial da Saúde, pelas limitações de acesso do tamanho amostral em cada braço; ^ctamanho de amostra (n) = 1.986; ^dn = 130; ^en entre 400 e 1.000; ^fn entre 20 e 600; ^gn entre 630 e 1.968; ^hn entre 200 e 290; ⁱn entre 66 e 210; ^jn entre 22 e 50; ^kdesfechos importantes conforme consenso publicado na iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* para pacientes hospitalizados; NM: não menciona; RR: risco relativo.

Dos 21 protocolos que avaliaram alternativas para tratamento da COVID-19, 16 (76%) propõem incluir pacientes com suspeita clínica — somente cinco incluiriam apenas pacientes com COVID-19 confirmada por teste diagnóstico específico (por exemplo, transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase — RT-PCR). Em relação aos desfechos, apesar de apenas 38% incluir desfechos importantes para COVID-19 como primários, 86% tinham esse tipo de desfechos como secundário.

O cálculo do poder foi realizado em 21 estudos, pois o protocolo SOLIDARITY¹⁸ não mencionava a quantidade de pacientes brasileiros recrutados. Notou-se que 17 (81%) desses trabalhos apresentaram poder muito baixo (< 50%) em um cenário conservador (efeito moderado). Já em um cenário 2, sete (33%) apresentaram poder muito baixo, dois tiveram poder baixo, dois poder bom e dez (48%) poder alto ($\geq 90\%$) para associações de grande magnitude (Tabela 1).

Considerando-se o seguimento prospectivo, do total de 62 estudos identificados até maio de 2020, somente 29 (47%) tiveram o protocolo registrado em alguma das plataformas (ClinicalTrials.gov/ReBEC/ICTRP) até o dia 21 de julho de 2020. Estes incluíram 22 dos 55 (40%) estudos que tinham sido identificados na CONEP. Usando o método de captura e recaptura, calculamos que poderia haver outros quatro trabalhos que não estariam registrados nem na CONEP nem nas plataformas de registro no momento da coleta dos dados. Os detalhes dos estudos individuais e do cálculo do poder encontram-se no Material Suplementar.



Rede de evidências dos ensaios clínicos COVID-19 no Brasil das intervenções investigadas nos protocolos clínicos. Os círculos (nós) representam as intervenções. Linhas entre dois círculos indicam comparações em ensaios clínicos. Os números indicam o número de ensaios clínicos que fazem a comparação específica. As setas indicam os ensaios clínicos não comparativos nos quais essa intervenção está incluída. No estudo sobre anticoagulação, a dose profilática de anticoagulante foi considerada como tratamento padrão.

Figura 2. Rede de comparações de protocolos de estudos clínicos em desenvolvimento no Brasil para COVID-19 até maio de 2020*.

DISCUSSÃO

Nossa pesquisa avaliou elementos essenciais da reação inicial da comunidade científica à pandemia no Brasil: volume de estudos, atendimento às boas práticas de pesquisa e potencial de identificar associações que possam contribuir para a tomada de decisão.

As pesquisas dos países em desenvolvimento enfrentam grandes desafios, como dificuldades de financiamento e escassez de capacidades instaladas^{19,20}, porém, mesmo em meio à crise de instituições de fomento, o Brasil é destaque na América Latina³. Como resposta à pandemia, identificamos estudos sobre medicamentos, vacinas ou terapias biológicas, grande parte dos quais também estão sendo estudados ao redor do mundo²¹.

Destacamos que os hospitais relacionados às principais iniciativas de pesquisas multicêntricas são vinculados ao Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), os quais recebem incentivos federais por meio de isenção de impostos, que deverão retornar em ações para o SUS²². Adicionalmente, muitos dos locais de recrutamento de pacientes são hospitais públicos e/ou vinculados a instituições de ensino, como universidades ou institutos federais e estaduais, de forma que há destaque para essas instituições no apoio à pesquisa brasileira e sua manutenção.

Observamos que alguns estudos clínicos com protocolo publicado não constavam no boletim CONEP, havendo a possibilidade de que ainda estivessem sob análise. É importante lembrar que esses protocolos devem por lei ter a aprovação de um comitê de ética antes de iniciarem o recrutamento de pacientes. Recentemente tivemos um caso, com grande repercussão, de sanção de estudo por questões éticas, o que resultou em suspensão da pesquisa pela CONEP²³.

Dos trabalhos disponíveis no Boletim-COVID da CONEP, 60% não foram identificados em plataformas de registro de protocolos (ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials) durante nosso seguimento. A justificativa pode estar relacionada ao tempo do processo, mas isso é preocupante, na medida em que esse procedimento é necessário para a transparência dos processos de pesquisa. Estudos que não têm seus protocolos disponíveis publicamente antes do seu início apresentam maior dificuldade de ser aceitos em revistas com revisão por pares.

A exigência de registrar o protocolo ajuda, entre outros benefícios, a evitar o viés de publicação²⁴. Um levantamento identificou que, de 2010 a 2015, 10% dos protocolos de ensaios clínicos publicados não tinham sido previamente registrados, e que esses estudos tinham probabilidade 38% maior de apresentar resultados favoráveis (intervalo de confiança de 95% — IC95% 20 – 58)²⁵. A iniciativa *All trials* foi lançada em 2013 e, desde então, tem sido um movimento mundial a favor do registro dos protocolos dos estudos e da publicação dos dados²⁶.

Apesar da diversidade das intervenções descritas nos protocolos identificados, o medicamento mais frequentemente avaliado foi a cloroquina/hidroxicloroquina. Diferentemente, em uma revisão que incluía 155 estudos em andamento para COVID-19 iniciados até 27 de março de 2020 no mundo, apenas 1,2% dos trabalhos avaliaram essa intervenção²¹. Com exceção desse antimalárico, a frequência de outras intervenções em estudos brasileiros é semelhante àquela observada em outras partes do mundo.

Parte do interesse na cloroquina/hidroxicloroquina pode ter sido motivada por sua disponibilidade e preço, no entanto há controvérsias sobre a utilização desse medicamento, visto que atualmente não há evidências da sua eficácia para tratamento ou profilaxia. Ainda, alguns trabalhos sugeriram aumento na incidência dos eventos adversos graves, como os cardiovasculares²⁷. Exemplos como esse justificam a reflexão sobre a pertinência do elevado número de pesquisas sobre a mesma intervenção. Uma série publicada em 2014 na revista *The Lancet* (“Research: increasing value, reducing waste”) destaca alguns fatores relacionados com o desperdício em pesquisa, incluindo métodos inadequados, poder insuficiente e análise com risco de vieses, entre outros¹¹. Além disso, ressalta a importância de uma revisão abrangente da evidência disponível para orientar devidamente os esforços em pesquisa, focando as intervenções com maior potencial de benefício.

Segundo nossa análise do tamanho amostral, em geral, os estudos avaliados apresentam poder baixo ou muito baixo de identificar tamanhos de efeito moderados. Esse efeito é factível no contexto de intervenções para COVID-19, uma vez que a estimativa advém da diferença aproximada observada para desfecho de mortalidade num ensaio clínico¹⁵. Isso evidencia a necessidade de planejamento e seleção amostral, assim como o fortalecimento das colaborações, a troca de informações e a união de centros de pesquisa, o que permitirá somar esforços para obter investigações de maior poder, aumentar o valor da pesquisa e usar eficientemente os recursos.

Outro desafio importante é a definição dos aspectos de elegibilidade. A inclusão de pacientes unicamente com base na suspeita de COVID-19 pode induzir a um viés de acesso ao diagnóstico²⁸, uma vez que muitos dos casos suspeitos não são confirmados^{29,30}. É plausível que isso seja reflexo da variação na disponibilidade de testes para diagnóstico da COVID-19 nos serviços de saúde brasileiros. No entanto, pode levar a problemas de validade por diluição dos efeitos, com a inclusão de uma população muito heterogênea.

Adicionalmente, a eleição dos desfechos da pesquisa também é ponto-chave do seu planejamento. Aqueles que são clinicamente relevantes impactam diretamente a aplicabilidade dos dados na prática clínica. Por outro lado, desfechos intermediários, como exames de imagem ou testes clínicos, podem não ter suficiente relevância clínica e reduzir a pertinência da evidência gerada, uma vez que nem sempre se correlacionam com o resultado alvo ou mais importante para o doente.

Para reduzir o risco de viés, os estudos deveriam ter grupo comparador, randomização, sigilo de alocação e mascaramento. A maioria dos identificados no nosso trabalho utilizou braço controle adequado. Entretanto, a ausência de mascaramento foi comum (59%), podendo introduzir vieses de detecção, de *performance* e de relato de desfecho, bem como maiores possibilidades de desvios por violação da randomização e análises interinas não planejadas³¹.

Quando extrapolamos a distribuição dos estudos nos sistemas da CONEP e nas plataformas de registro, calculamos que poderia haver em torno de quatro trabalhos não reportados em nenhum dos dois. Essa estimativa deve alertar-nos sobre a necessidade de monitoramento das boas práticas em pesquisa para evitar problemas como o viés de publicação. Nesse sentido, destaca-se a importância de que as revistas científicas e os revisores de manuscritos

estejam atentos às exigências de registro dos protocolos e dos requerimentos de aprovação oportuna por comitês de ética em pesquisa, antes da inclusão do primeiro paciente.

O conhecimento gerado nas investigações deve oferecer uma contribuição para a sociedade e, para isso, a pesquisa deve ser íntegra e confiável. Nesse intuito, o recém-publicado “Princípios de Hong Kong” elucida a importância de práticas de pesquisa responsáveis e de relatórios transparentes e, em geral, a necessidade de uma ciência aberta³². Nesse sentido, a publicação de protocolos robustos é a primeira etapa da divulgação científica e sua ampla divulgação elimina a duplicidade e promove a transparência.

Como limitações deste estudo, identificamos que a análise do relatório emitido pela CONEP foi baseada na revisão do título. Isso porque a Plataforma Brasil dispõe de limitada quantidade de dados para acesso livre e informações adicionais sobre os aspectos éticos não foram avaliadas. Além disso, o recorte do presente trabalho restringiu-se às terapias medicamentosas, biológicas e às vacinas. Dessa forma, outras intervenções para COVID-19 não foram contempladas e os dados restringem-se à fotografia até o fim do mês de maio de 2020, que foi o que consideramos como a resposta inicial em pesquisa.

Em conclusão, a alocação de recursos em pesquisa em uma pandemia como a da COVID-19 deve considerar aspectos éticos e logísticos, assim como o potencial de contribuição com conhecimento sobre intervenções efetivas em saúde. Assim, entendemos que os estudos identificados refletem a capacidade de resposta da pesquisa brasileira no combate a uma emergência sanitária. A seleção de intervenções candidatas parece refletir as iniciativas internacionais, porém com distribuição diferente, caracterizada por maior proporção de estudos que avaliam hidroxicloroquina e cloroquina no Brasil do que no restante do mundo.

Em relação a aspectos metodológicos, observamos que a maioria dos estudos eram ensaios clínicos randomizados e tinham grupo controle adequado. No entanto, observamos desafios importantes, como a falta de (ou demora no) registro do protocolo em uma parcela importante dos estudos. De outra parte, desenhos com falta de mascaramento e inclusão de pacientes sem confirmação diagnóstica laboratorial teriam risco de vieses de detecção/*performance* e seleção, respectivamente. Além disso, o poder da maior parte dos trabalhos seria adequado somente para efeitos de grande magnitude, antecipando que, para documentar efeitos moderados, seria necessário realizar metanálises ou ampliar colaborações para estudos maiores.

Consideramos que a contínua avaliação das pesquisas conduzirá à melhora da qualidade da evidência, assim como ao fortalecimento das capacidades de resposta científica diante dos problemas prioritários em saúde pública.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao professor Dr. Moacyr R. Cuce Nobre as contribuições na primeira versão do trabalho, a Amanda Luzia Dias dos Santos Augusto e Stephanie Maria Zoltay os apontamentos sobre ética em pesquisa clínica.

REFERÊNCIAS

- Oxford University. Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials [Internet]. Oxford University; 2020 [accessed on Aug. 26, 2020]. Available at: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-iii-human-trials>
- Kupferschmidt K. "A completely new culture of doing research." Coronavirus outbreak changes how scientists communicate. *Science* [Internet]; 2020 [accessed on Aug. 26, 2020]. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/completely-new-culture-doing-research-coronavirus-outbreak-changes-how-scientists>
- Tello Gamarra J, Leo RM, Avila AMS, Wendland J. (2018). Innovation studies in Latin America: a bibliometric analysis. *J Technol Manag Innov* 2018; 13(4): 24-36. <https://doi.org/10.4067/S0718-27242018000400024>
- O Globo. Saúde e CNPq investem em pesquisas sobre o novo coronavírus. O Globo [Internet]; 2020 [accessed on Aug. 26, 2020]. Available at: <https://oglobo.globo.com/sociedade/saude-cnpq-investem-em-pesquisas-sobre-novo-coronavirus-24329575>
- Barrucho L. Brasil: o novo epicentro da pandemia de coronavírus? BBC [Internet], 2020 [accessed on Aug. 26, 2020]. Available at: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52732620>
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96, de 10 de outubro de 1996. *Diário Oficial da União*. 1996.
- Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasil; 2012.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *Bull World Health Organ* 2001; 79(4): 373-4.
- Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). O que é [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2015.
- Ioannidis JP, Greenland S, Hlatky MA, Khoury MJ, Macleod MR, Moher D, et al. Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *The Lancet* 2014; 383(9912): 166-75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62227-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62227-8)
- COMET Initiative. Core Outcomes for COVID-19 [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>
- Encyclopedia of Public Health. Multi-Centric Study. *Encycl Public Heal* [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4020-5614-7_2245 https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_2245
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New Eng J Med*. 2020; 1-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 383-94. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026>
- Moher D, Dulberg CS, Wells GA. Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *Jama* 1994; 272(2): 122-4. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03520020048013>
- Dunn J, Andreoli SB. Método de captura e recaptura: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. *Rev Saúde Pública* 1994; 28(6): 449-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101994000600009>
- World Health Organization. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients - ISRCTN83971151 [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>. <https://doi.org/10.1186/ISRCTN83971151>
- Gill PJ, Ali SM, Elsobky Y, Okechukwu RC, Ribeiro TB, dos Santos Junior ACS, et al. Building capacity in evidence-based medicine in low-income and middle-income countries: problems and potential solutions. *BMJ Evid Based Med*. 2019. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2019-111272>
- Grove S, Xu M, Jhingran A, Mahantshetty U, Chuang L, Small Jr. W, et al. Clinical trials in low and middle-income countries—successes and challenges. *Gynecol Oncol Rep* 2017; 19: 5-9. <https://doi.org/10.1016/j.gore.2016.11.007>
- Fajgenbaum DC, Khor JS, Gorzewski A, Tamakloe MA, Powers V, Kakkis JJ, et al. Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 2020; 9(3): 435-49. <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs40121-020-00303-8>
- Moraes LH, Angulo-Tuesta A, Funghetto SS, Rehem TCMSB. Impacto das pesquisas do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. *Saúde Debate* 2020; 43(Núm. Esp.): 63-74. <https://doi.org/10.1590/0103-11042019s205>

23. Vidale G. Conep suspende estudo da Prevent Senior com hidroxicloroquina. *Veja Saúde* [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <https://veja.abril.com.br/saude/conep-suspende-estudo-da-prevent-senior-com-hidroxicloroquina/>
24. Iqbal SA, Wallach JD, Khoury MJ, Schully SD, Ioannidis JP. Reproducible research practices and transparency across the biomedical literature. *PLoS Biol* 2016; 14(1): e1002333. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002333>
25. Gopal AD, Wallach JD, Aminawung JA, Gonsalves G, Dal-Ré R, Miller JE, et al. Adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) prospective registration policy and implications for outcome integrity: a cross-sectional analysis of trials published in high-impact specialty society journals. *Trials* 2018; 19(1): 448. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2825-y>
26. Goldacre B. How to get all trials reported: audit, better data, and individual accountability. *PLoS Med* 2015; 12(4): e1001821. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001821>
27. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LC, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 1-12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019014>
28. Catalogue of Bias Collaboration, Banerjee A, O'Sullivan J, Pluddemann A, Spencer EA. Diagnostic access bias. In: *Catalogue Of Biases 2017* [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <https://catalogofbias.org/biases/diagnostic-access-bias/>
29. World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020 [accessed on Aug. 12, 2020]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330857>
30. Diaz-Quijano FA, da Silva JMN, Ganem F, Oliveira S, Vesga-Varela AL, Croda J. A model to predict SARS-CoV-2 infection based on the first three-month surveillance data in Brazil. *medRxiv* 2020; 1-13. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20047944>
31. Pacheco RL, Martimbianco ALC, Latorraca CDOC, Riera R. Why COVID-19 trials should be blinded (as any other one). *J Evid-Based Healthc* 2020; 2(1): 25-7. <http://doi.org/10.17267/2675-021Xevidence.v2i1.2841>
32. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biol* 2020; 18(7): e3000737. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000737>

Recebido em: 28/07/2020

Revisado em: 08/09/2020

Aceito em: 21/09/2020

Versão preprint em: 25/09/2020

Contribuição dos autores: Tatiane Bomfim Ribeiro: Escrita do manuscrito, ideia original, revisão na extração e seleção dos dados. Talita Aona Mazotti: Escrita de parte do manuscrito, revisão na extração dos dados e revisão final do manuscrito. Nayara Aparecida de Oliveira Silva: Revisão do manuscrito e revisão na seleção e extração dos dados. Airton Tetelbom Stein: Escrita de parte do manuscrito e revisão final; ideia original na metodologia. Fredi Alexander Diaz-Quijano: Escrita de parte e revisão crítica do manuscrito; ideia original na metodologia e supervisão. Daniela Oliveira de Melo: Escrita de parte do manuscrito e revisão final; ideia original na metodologia, segunda revisão na extração dos dados e supervisão. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

ERRATA / ERRATUM

No artigo “Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil”, DOI: 10.1590/1980-549720200104, publicado no periódico *Rev bras epidemiol.* 2020; 23: e200104. Na página 7, Tabela 1.

Onde se lia:

Tabela 1. Características dos protocolos de pesquisa disponíveis nas bases de dados de registro de estudos clínicos para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil até maio 2020.

Intervenções para tratamento ou profilaxia de COVID-19 (n=22)		n	(%)
Desenho do estudo	Estudo clínico randomizado	18	(82)
	Estudo clínico não randomizado	4	(18)
Fase da pesquisa	Fase 1	3	(14)
	Fase 2	5	(23)
	Fase 3	8	(36)
	Fase 4	2	(9)
	NM	4	(18)
Mascaramento	Não mascarado	13	(59)
	Unicego	1	(5)
	Duplo-cego	2	(9)
	Quadruplo-cego	6	(27)
Grupo Controle	Comparador placebo/tratamento padrão	13	(59)
Multicêntrico ^a	Sim	7	(32)
Local de recrutamento	Hospital	16	(73)
	Ambulatório	2	(9)
	NM	4	(18)
Cálculo do Poder ^b Cenário de grande tamanho de efeito (RR = 0,4; incidências: 10 vs. 25%)	Alto ≥ 90% ^c	1	(5%)
	Bom (< 90 e ≥ 80%) ^d	1	(5%)
	Baixo (< 80 e > 50%) ^e	2	(9%)
	Muito baixo (< 50%) ^f	17	(81%)
Cálculo do Poder ^b Cenário de moderado tamanho de efeito (RR = 0,6; incidência: 7,2 vs. 12%)	Alto ≥ 90% ^g	11	(52%)
	Bom (< 90 e ≥ 80%) ^h	1	(5%)
	Baixo (< 80 e > 50%) ⁱ	3	(14%)
	Muito baixo (< 50%) ^j	6	(29%)
Intervenções para tratamento de COVID-19 (n = 21)			
Critério inclusão - COVID-19	Diagnóstico confirmado (teste +)	5	(24)
	Diagnóstico suspeito - Suspeita clínica ou teste +	12	(57)
	Diagnóstico suspeito - Apenas suspeita clínica	4	(19)
Gravidade dos pacientes incluídos	Hospitalizado moderado ou grave	4	(19)
	Hospitalizado grave	5	(24)
	Hospitalizado moderado	1	(5)
	Hospitalizado inespecífico	6	(28)
	Não hospitalizado	1	(5)
	NM	4	(19)
Uso de desfechos importantes para COVID-19 ^k	Como desfecho primário	8	(38)
	Entre os desfechos secundários	18	(86)

^aMais que um centro de recrutamento; ^bcálculo do poder não incluiu o estudo da Organização Mundial da Saúde, pelas limitações de acesso do tamanho amostral em cada braço; ^ctamanho de amostra (n) = 1.986; ^dn = 130; ^en entre 400 e 1.000; ^fn entre 20 e 600; ^gn entre 630 e 1.968; ^hn entre 200 e 290; ⁱn entre 66 e 210; ^jn entre 22 e 50; ^kdesfechos importantes conforme consenso publicado na iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* para pacientes hospitalizados; NM: não menciona; RR: risco relativo.

Leia-se:

Tabela 1. Características dos protocolos de pesquisa disponíveis nas bases de dados de registro de estudos clínicos para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil até maio 2020.

Intervenções para tratamento ou profilaxia de COVID-19 (n=22)		n	(%)
Desenho do estudo	Estudo clínico randomizado	18	(82)
	Estudo clínico não randomizado	4	(18)
Fase da pesquisa	Fase 1	3	(14)
	Fase 2	5	(23)
	Fase 3	8	(36)
	Fase 4	2	(9)
	NM	4	(18)
Mascaramento	Não mascarado	13	(59)
	Unicego	1	(5)
	Duplo-cego	2	(9)
	Quadruplo-cego	6	(27)
Grupo Controle	Comparador placebo/tratamento padrão	13	(59)
Multicêntrico ^a	Sim	7	(32)
Local de recrutamento	Hospital	16	(73)
	Ambulatório	2	(9)
	NM	4	(18)
Cálculo do Poder ^b Cenário de moderado tamanho de efeito (RR = 0,6; incidência: 7,2 vs. 12%)	Alto $\geq 90\%$ ^c	1	(5%)
	Bom (< 90 e $\geq 80\%$) ^d	1	(5%)
	Baixo (< 80 e > 50%) ^e	2	(9%)
	Muito baixo (< 50%) ^f	17	(81%)
Cálculo do Poder ^b Cenário de grande tamanho de efeito (RR = 0,4; incidências: 10 vs. 25%)	Alto $\geq 90\%$ ^g	10	(48%)
	Bom (< 90 e $\geq 80\%$) ^h	2	(9,5%)
	Baixo (< 80 e > 50%) ⁱ	2	(9,5%)
	Muito baixo (< 50%) ^j	7	(33%)
Intervenções para tratamento de COVID-19 (n = 21)			
Critério inclusão - COVID-19	Diagnóstico confirmado (teste +)	5	(24)
	Diagnóstico suspeito - Suspeita clínica ou teste +	12	(57)
	Diagnóstico suspeito - Apenas suspeita clínica	4	(19)
Gravidade dos pacientes incluídos	Hospitalizado moderado ou grave	4	(19)
	Hospitalizado grave	5	(24)
	Hospitalizado moderado	1	(5)
	Hospitalizado inespecífico	6	(28)
	Não hospitalizado	1	(5)
	NM	4	(19)
Uso de desfechos importantes para COVID-19 ^k	Como desfecho primário	8	(38)
	Entre os desfechos secundários	18	(86)

^aMais que um centro de recrutamento; ^bcálculo do poder não incluiu o estudo da Organização Mundial da Saúde, pelas limitações de acesso do tamanho amostral em cada braço; ^ctamanho de amostra (n) = 1.986; ^dn = 130; ^en entre 400 e 1.000; ^fn entre 20 e 600; ^gn entre 630 e 1.968; ^hn entre 200 e 290; ⁱn entre 66 e 210; ^jn entre 22 e 50; ^kdesfechos importantes conforme consenso publicado na iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* para pacientes hospitalizados; NM: não menciona; RR: risco relativo.

