

Perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz

Vilênia Toledo de Souza¹ (ORCID: 0000-0002-9913-3414) (vileniatoledo@gmail.com)

¹ Pós-Graduação em Nanobiosistemas, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Duque de Caxias-RJ, Brasil.

Resumo: **Objetivo:** Identificar a atuação da Fiocruz em estudos clínicos relacionados à Covid-19. Analisar as diferentes terminologias utilizadas para se referir à participação da Fiocruz. Mapear a região desses estudos. Mensurar a quantidade dos estudos aprovados nas plataformas de registro de estudos clínicos e bases ético-regulatórias. Dentre estes, analisar as características metodológicas e de boas práticas dos protocolos dos estudos intervencionais. **Métodos:** Foram revisadas as bases de dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), *ClinicalTrials.gov*, *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), *US Food and Drug Administration* (FDA) e Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). **Resultados:** Foram encontrados 53 estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz em 39 destes como instituição proponente. Dentre os 53 estudos, 19 estão em plataformas de registro. Sobre os estudos intervencionais registrados, cinco são de prevenção e nove de tratamento. A intervenção mais analisada nestes estudos foi cloroquina/hidroxicloroquina. Observou-se ainda maior concentração dos estudos clínicos na Região Sudeste, com o total de 37. **Conclusão:** Foram analisadas algumas limitações no delineamento metodológico que podem afetar o alcance dos estudos. Espera-se que os dados obtidos sejam utilizados para orientação futura de estudos clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz.

► **Palavras-chave:** Covid-19. Pesquisa clínica. Ensaio clínico.

Recebido em: 07/01/2022 Revisado em: 06/06/2022 Aprovado em: 06/08/2022

DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-7331202333016>

Editora responsável: Jane Russo Pareceristas: Rosana Castro e Jane Russo

Introdução

A doença do coronavírus 2019 (Covid-19) foi decretada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em março de 2020. A disseminação da doença ocorreu em um curto espaço de tempo; assim, deixou de ser um evento local e passou a oferecer um grande risco à população e aos sistemas nacionais de saúde (BRASIL-MS, 2021a). Até o final do mês de março de 2021, a Covid-19 causou mais de 128,5 milhões de casos e mais de 2,8 milhões de mortes no mundo. No mesmo período, no Brasil, ocorreram mais de 12,6 milhões de casos e mais de 317 mil mortes (OMS, 2021a). A taxa de letalidade da infecção por SARS-CoV-2 foi estimada entre 1,2 e 1,6%, com taxas mais altas em pessoas acima de 60 anos (VERITY *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020).

Além das repercussões de ordem biomédica e epidemiológica em escala global, a pandemia de Covid-19 gera impactos sociais, econômicos, políticos e culturais (FIOCRUZ, 2021a; BRASIL ME, 2021). Até novembro de 2020, não existiam tratamentos aprovados para a prevenção ou combate à infecção por SARS-CoV-2, com resultados completos dos estudos para verificar eficácia e segurança. Portanto, pesquisas clínicas sobre esse tema foram de fundamental importância e continuam necessárias (ANVISA, 2021a).

De acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e atendendo à Declaração de Helsinki, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser registrada em bases públicas antes da entrada do primeiro participante da pesquisa (WMA, 2021). Mais especificamente sobre ensaios clínicos realizados com medicamentos no Brasil, a obrigatoriedade do registro está descrita na RDC nº 9 de 2015. Este registro aumenta a reprodutibilidade, confiabilidade e transparência dos dados. Além disso, permite identificar as lacunas no conhecimento existentes em diferentes áreas, observar tendências no campo dos estudos e ensaios semelhantes ou iguais, identificar especialistas nas diversas áreas e fornecer um ponto de auditoria. Por fim, possibilita o acesso à informação, principalmente sobre o direito ao conhecimento dos participantes do estudo clínico e da sociedade (BIREME/OMS/OPAS, 2021).

A disponibilização e o compartilhamento de dados básicos de pesquisa são tendências na atual comunicação científica que faz parte do movimento *Open Data* (SHAHIN *et al.*, 2020). A fim de incentivar que todos os protocolos clínicos sejam listados em um registro de ensaios clínicos com métodos e resultados completos,

compartilhados como dados abertos, a campanha *All Trials* foi idealizada pela agência *Sense About Science* (ALL TRIALS, 2021). A iniciativa, criada em 2013, é uma reação à subnotificação da pesquisa. Um dos objetivos é impedir que partes interessadas deixem de divulgar resultados negativos ou efeitos indesejáveis (LODER; GROVES, 2015). Esta medida vai ao encontro das declarações da OMS e da *Nordic Trial Alliance*, para incentivar a transparência dos resultados de ensaios clínicos (NTA, 2021; OMS, 2021b). Com a necessidade de maximizar a resposta dos serviços de saúde pública à pandemia de Covid-19, iniciativas de cooperação científica, compartilhamento e transparência de dados são essenciais.

Acompanhando as tendências mundiais e a busca por alternativas terapêuticas para o tratamento da Covid-19, há diversas iniciativas com a participação do Brasil e desenvolvidas no país. A pesquisa clínica no Brasil é respaldada por órgãos que asseguram a ética em pesquisa e a segurança dos seus participantes. O sistema CEP (Comitês de Ética em Pesquisa)/Conep (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) analisa pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil. É importante ressaltar que o pesquisador submete, via Plataforma Brasil, o protocolo de pesquisa para avaliação ética do estudo (CONEP, 2012; BRASIL-MS, 2013).

Em casos de projetos de pesquisa com o intuito de registro para um novo medicamento ou uma nova indicação, torna-se necessária uma avaliação técnica do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). O DDCM é um compilado de documentos a ser submetido à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) com a finalidade de garantir a segurança e os direitos dos participantes em todas as fases do desenvolvimento clínico. Além disso, garante a qualidade do produto farmacêutico em teste ou medicamento experimental e dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento, para que estes permitam uma avaliação da eficácia e segurança do medicamento. Os principais documentos técnicos requeridos para instrução e submissão do DDCM são: Plano de Desenvolvimento do Medicamento, a Brochura do Investigador, que reúne dados clínicos e não clínicos relevantes sobre o medicamento experimental a ser estudado, o Dossiê do Medicamento Experimental com informações sobre o processo produtivo e controle de qualidade e o Dossiê Específico de Ensaio Clínico (DEEC) (ANVISA, 2015; 2019).

Ao desenvolver um projeto de pesquisa clínica, torna-se necessário cadastrá-lo na Plataforma Brasil e obter a aprovação CEP/Conep, antes do contato com os participantes da pesquisa. A Plataforma Brasil é uma base nacional unificada

eletrônica que foi criada para sistematizar o recebimento dos projetos de pesquisa que envolvam seres humanos. Com isso, ampliar a eficiência nos CEP de todo o país (CONEP, 2011). Assim que o pesquisador realiza o cadastro do projeto na Plataforma Brasil para apreciação do CEP/Conep, o número do Certificado de Apresentação para a Avaliação Ética (CAAE) é emitido. Atualmente, o número do CAAE é exigido em muitos periódicos científicos e em outras formas de apresentação de trabalho para identificar o estudo e comprovar a aprovação do CEP. No caso de um ensaio clínico, já com CAAE, a pesquisa deve ser depositada, segundo a RDC nº 9 de 2015, em um dos registros de ensaios clínicos certificados. No Brasil, a plataforma para registros primários de ensaios clínicos certificada pelo ICTRP (Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos da OMS) é o ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos), gerenciada pela Fiocruz (BIREME/OMS/OPAS, 2021). A pesquisa recebe, então, um código identificador único que também será solicitado no momento de submissão do trabalho para publicação.

Considerando a emergência de saúde pública internacional provocada pela pandemia, em abril de 2020, os membros da Coalizão Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICMRA) se comprometeram a fortalecer os esforços globais de colaboração. Assim, alinham-se um rápido desenvolvimento, aprovação e implantação global de medicamentos seguros e eficazes para prevenir e tratar a Covid-19 (ICMRA, 2021). Dentre outras medidas regulatórias no país, a ANVISA, que é um membro do ICMRA, reforçou a priorização de análises no Brasil. A agência definiu critérios extraordinários e temporários para tratamento dos pedidos de registro de medicamentos, produtos biológicos, produtos para diagnóstico *in vitro* e mudança pós-registro de medicamentos e produtos biológicos em virtude da Covid-19 (ANVISA, 2020a; 2020b).

No âmbito ético regulatório, as análises dos protocolos também foram priorizadas pela Conep, que implementou medidas enquanto a OMS mantiver a doença como questão de emergência global. Essas medidas envolvem a análise em caráter de urgência e com tramitação especial para os protocolos de pesquisa, que contemplam perguntas relacionadas à epidemiologia, diagnóstico, tratamento e inibição da propagação da Covid-19 (CONEP, 2021a; 2021b). Adicionalmente, a Conep elaborou boletins de ética em pesquisa, através de uma edição especial de relatórios semanais sobre as pesquisas de Covid-19 (BRASIL-MS, 2021b). Posteriormente, no dia 7 de abril de 2021, a Conep publicou um site observatório de pesquisas

científicas com seres humanos registradas na Plataforma Brasil (CONEP, 2021c). No âmbito da propriedade industrial, o exame prioritário de pedidos de patentes identificados como relevantes no combate à pandemia de Covid-19 foi feito pelo Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). Esta medida foi estabelecida pela portaria nº 149/2020, publicada no dia 7 de abril de 2020 (INPI, 2020).

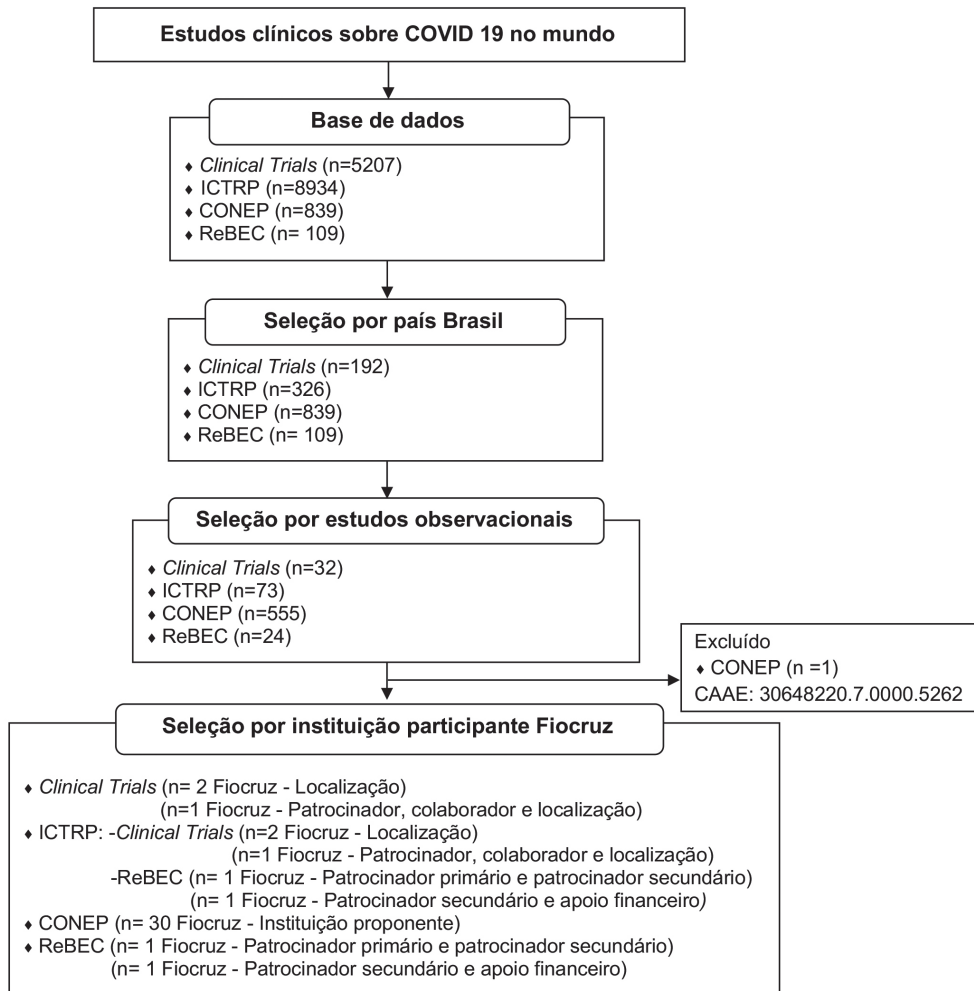
A Fiocruz é uma instituição estratégica de Ciência e Tecnologia referência em diagnóstico, produção, desenvolvimento tecnológico e de conhecimento (BRASIL ME, 2020). Durante a pandemia de Covid-19, a instituição tem atribuições fundamentais na saúde pública do Brasil. A Fiocruz participa não somente da produção de informações epidemiológicas, organização dos serviços e sistemas de saúde, medidas de controle e prevenção de contágio da Covid-19, mas também no recebimento de transferência de tecnologia e avanço para produção local de insumo farmacêutico ativo (IFA). Com isso, a Fiocruz pode se tornar a primeira instituição do país capacitada a produzir e distribuir uma vacina para prevenção da Covid-19 totalmente nacional ao Ministério da Saúde do Brasil. Esta autossuficiência pode gerar uma contribuição muito significativa para a soberania nacional na produção e no fornecimento desse imunobiológico. Além disso, a Fiocruz ainda contribui com o desenvolvimento de pesquisas pré-clínicas e clínicas para prevenção e tratamento da Covid-19. A velocidade e a intensidade da troca de informações, a realização e a publicação aceleradas dos estudos clínicos que o cenário da Covid-19 impôs trazem uma preocupação com a qualidade do dado que é gerado e registrado. Portanto, se faz necessário analisar o perfil dos protocolos de estudos clínicos sobre Covid-19 em que a Fiocruz atua.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática para analisar de forma retrospectiva o perfil dos protocolos de ensaios clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz, do início desta pandemia, em março de 2020 até março de 2021. A situação patentária das intervenções utilizadas nestes ensaios clínicos foi analisada do início da pandemia até maio de 2021. A coleta e extração de dados foi realizada por dois pesquisadores VTS e TJAR, de forma independente, sendo as divergências resolvidas por intermédio de consenso. Foram realizadas as estratégias de buscas nas seguintes fontes: o boletim semanal de ética em pesquisa da Conep - edição especial

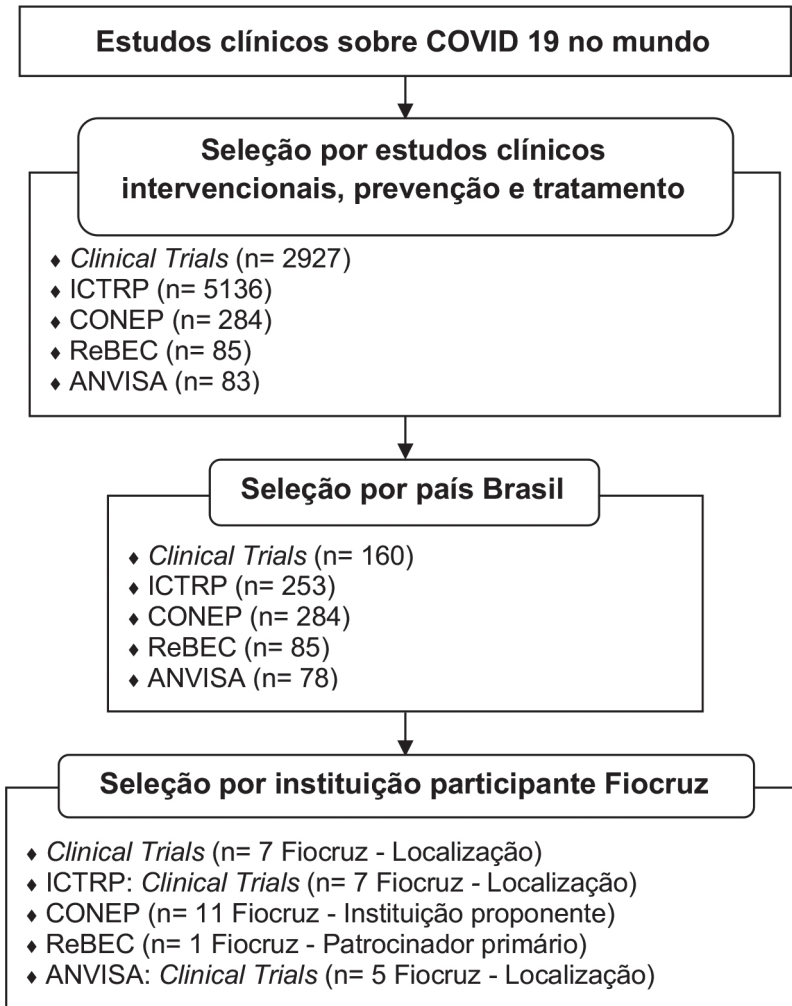
Coronavírus, o *site* observatório da Plataforma Brasil, o *site* da ANVISA, *Orange Book* do *US Food and Drug Administration* (FDA), o *site* do INPI, as plataformas de registro ReBEC, *ClinicalTrials.gov* e ICTRP, demonstradas nas Figuras 1 e 2.

Figura 1. Fluxograma de inclusão de estudos observacionais sobre Covid-19 no Brasil por instituição Fiocruz



Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos clínicos observacionais foram: descrição observacional; Brasil como país participante no estudo clínico; Fiocruz como instituição que possui atuação no estudo. O critério de exclusão foi estudo realizado em animais. Busca realizada em 2021. Fonte: elaboração própria.

Figura 2. Fluxograma de inclusão de estudos clínicos intervencionais sobre Covid-19 no Brasil por instituição Fiocruz



Os critérios de inclusão para a seleção dos estudos intervencionais foram: descrição intervencional; Brasil como país participante no ensaio clínico; Fiocruz como instituição que possui atuação no ensaio clínico. Foi feita a inclusão apenas dos registros de ensaios clínicos randomizados que investigam medicina preventiva, terapias adjuvantes ou de suporte e terapêuticas para o tratamento de Covid-19. Além disso, foram incluídos os registros dos estudos independente da idade do participante. Busca realizada em 2021. Fonte: elaboração própria.

Inicialmente, a identificação dos registros de estudos clínicos foi feita em 31 de maio de 2021 através de um arquivo fornecido pela seção Covid-19 do ICTRP, que inclui informações de 17 bases de registros primárias de ensaios clínicos e foi utilizada a data 31 de março de 2021, como data final de entrada de registros. Com esta mesma data final de entrada de registros foi realizada outra pesquisa no dia 31 de maio de 2021 em mais duas bases de registro, nacional (ReBEC) e dos Estados Unidos (*ClinicalTrials.gov*), que estão inclusas na base do ICTRP. Especificamente para as bases de registro do ReBEC e *ClinicalTrials.gov* foi feita uma análise adicional com esta mesma data final de entrada de registros e mesmos critérios de busca em 31 de maio de 2022, a fim de avaliar se a mesma quantidade de estudos seria encontrada.

Para a delimitação dos termos de busca da base de dados ReBEC, foram consultados os vocabulários controlados das bases DeCs e MeSH. Foi utilizado o operador booleano OR para combinação, sem limite temporal. As palavras-chave foram Covid-19 OR SARS-COV-2 OR 2019-nCoV OR novel coronavirus. No ReBEC, houve uma posterior análise individual de cada estudo para avaliar a participação da Fiocruz como instituição: patrocinador primário, patrocinador secundário e fonte de apoio (REBEC, 2021). Cada um desses termos têm as seguintes definições segundo o próprio ReBEC:

- Patrocinador primário (*Primary sponsor*): O patrocinador primário é o proponente do estudo, ou seja, o indivíduo, organização, grupo ou outra entidade legal responsável por dar início, administrar e/ou financiar o estudo. O patrocinador primário é responsável por realizar o registro do estudo e pode ser ou não, a principal fonte financeira do mesmo;
- Patrocinador secundário (*Secondary sponsor*): O patrocinador secundário é a instituição parceira que coordena e/ou desenvolve o estudo em conjunto com o patrocinador primário;
- Fonte de apoio (*Supporting source*): A fonte de apoio financeiro é a instituição que provê recursos financeiros, seja como financiamento de projetos ou bolsas de pesquisa (p.ex. FAPESP, CAPES, CNPq, FINEP), materiais (insumos) ou pessoal.

Para a pesquisa no site do *ClinicalTrials.gov*, foi utilizado um arquivo gerado a partir da seção de estudos clínicos relacionados a Covid-19. Depois foi feita uma leitura dos estudos filtrados para o Brasil, a fim de avaliar a atuação da Fiocruz em:

patrocinador, colaborador e localização (CLINICAL TRIALS, 2021). Estes termos possuem as seguintes definições segundo o *ClinicalTrials.gov*:

- Patrocinador (*Sponsor*): A organização ou pessoa que inicia o estudo e que tem autoridade e controle sobre o estudo;
- Colaborador (*Collaborator*): Uma organização diferente do patrocinador que fornece suporte para um estudo clínico. Esse apoio pode incluir atividades relacionadas a financiamento, *design*, implementação, análise de dados ou relatórios;
- Localização (*Location*): Esse campo é usado para restringir uma pesquisa por termos relacionados à localização, exceto país, estado, cidade ou distância.

Com a utilização das bases ético regulatórias, consideraram-se as pesquisas sobre ensaios clínicos com medicamentos para prevenção ou tratamento da Covid-19 autorizados pela ANVISA e ensaios clínicos autorizados com produtos de terapia avançada para o tratamento da Covid-19 (ANVISA, 2021b). Essas pesquisas foram realizadas no dia 31 de maio de 2021 no *site* da instituição e os arquivos exportados com última atualização do dia 26 de março de 2021 e 15 de dezembro de 2020, respectivamente. Todos os ensaios clínicos identificados nesta fonte foram direcionados a bases de registro de ensaios clínicos, onde foi feita a análise da atuação da Fiocruz de acordo com as funções disponíveis em cada base. Foram consideradas também buscas realizadas no dia 2 de maio nas seguintes bases de dados da Conep: boletim semanal de ética em pesquisa da Conep - edição especial Coronavírus de nº 63, com última atualização em 13 de abril de 2021, e o *site* observatório Plataforma Brasil. Os estudos clínicos foram selecionados nestas fontes com aprovação até o mês de março de 2021. Nas duas bases de dados utilizadas da Conep, apenas a instituição proponente é identificada. Portanto, os estudos clínicos foram selecionados com a delimitação da Fiocruz como instituição proponente. Segundo a Conep, instituição proponente é definida como a instituição com a qual o pesquisador responsável tem vínculo e em nome da qual apresenta a pesquisa; corresponsável pela pesquisa e pelas ações do pesquisador (CONEP, 2010).

Dentre os estudos clínicos intervencionais selecionados foram identificadas as intervenções utilizadas. Após a identificação, analisou-se a situação dos pedidos de patentes dessas intervenções depositados no Brasil até a data 31 de maio de 2021. Para esta análise, foram feitas buscas no *Orange Book* do *US Food and Drug Administration* (FDA) dos números relacionados aos documentos de patentes das

intervenções depositadas nos Estados Unidos. Depois, foi verificada a situação legal dos documentos de patentes brasileiros correspondentes no *site* do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI, 2021a). Em seguida, foram feitas buscas no *site* do INPI sobre os dados dos pedidos de patente com requerimento de trâmite prioritário para o tratamento de Covid-19 (INPI, 2021b).

Realizou-se uma análise comparativa entre os dados em todas as plataformas de registro de estudo clínico e bases de dados ético regulatórias. Foi realizada uma análise regional dos estudos clínicos sobre Covid-19 em que a Fiocruz atua. Além disso, os dados sobre os estudos clínicos e as terminologias utilizadas para se referir à participação da Fiocruz foram avaliados. Depois, foi verificada a data de registro de todos os estudos clínicos encontrados. Dentre os estudos intervencionais, foram verificadas a data de registro, data do parecer da Conep, data de autorização da ANVISA e a data de primeira e última inclusão de participantes da pesquisa ou data de término do estudo. Em seguida foi feita uma correlação entre esses dados para analisar as boas práticas dos estudos clínicos. Ainda sobre esses dados, foi feito um cálculo da quantidade de ensaios clínicos que poderiam não estar incluídos nas bases de dados da Conep, nem nas plataformas de registro, usando a metodologia de captura e recaptura (DUNN; ANDREOLI, 1994). Então, foi utilizada a seguinte fórmula: estudos não identificados = $(a*b) / (c+1)$; em que “a” corresponde ao número de estudos identificados somente na Conep, “b” àqueles localizados apenas em alguma das plataformas de registro e “c” aos disponíveis nas duas fontes. Depois foi feita uma caracterização e análise metodológica e de boas práticas dos protocolos intervencionais, que foram publicados integralmente em plataformas de registro. Por fim, os dados de todas as fontes foram incluídos em planilhas eletrônicas no Excel para análise e elaboração dos quadros disponíveis no material suplementar e das figuras e tabela nos resultados deste trabalho.

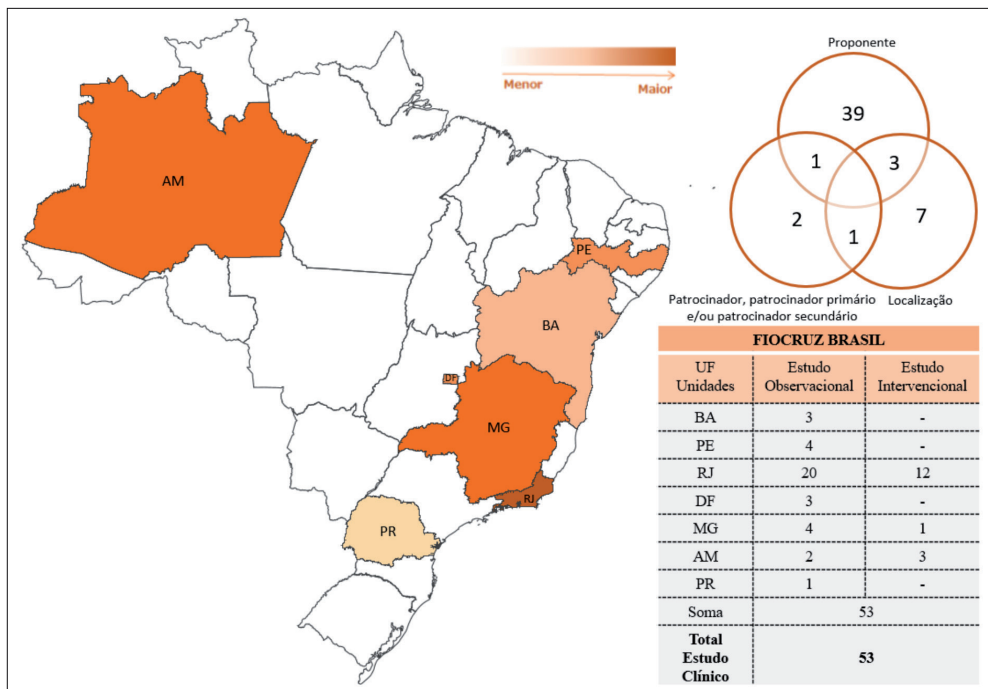
Resultados

Após a exclusão das duplicatas entre as plataformas de registro utilizadas, foram encontrados 13 estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz. Em relação aos estudos encontrados nas duas bases de dados utilizadas da Conep, foram identificados 43 estudos com a Fiocruz como instituição proponente. Por fim, foram excluídas as duplicatas entre os estudos encontrados nas plataformas de registro e os

estudos encontrados nas bases ética e regulatórias. Assim, observou-se um total de 53 estudos clínicos, dos quais 37 eram observacionais e 16 intervencionais.

A fim de entender a distribuição regional dos estudos clínicos pelas unidades da Fiocruz, foi mensurada a quantidade de estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz por estado do Brasil. Além disso, foram identificadas as funções que a Fiocruz desempenha nestes estudos, segundo as diferentes bases de dados utilizadas neste trabalho, demonstradas na Figura 3.

Figura 3. Quantidade de estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz por região do Brasil e atuação desta instituição nos estudos



Unidades da Fiocruz com as quantidades de estudos observacionais e intervencionais e a participação da instituição nestes estudos. Mapa do Brasil representando em colorido os estados com unidades técnico-científicas da Fiocruz, que participam de estudos clínicos sobre Covid-19. A intensidade da cor é proporcional a quantidade de estudos clínicos. Fonte: elaboração própria.

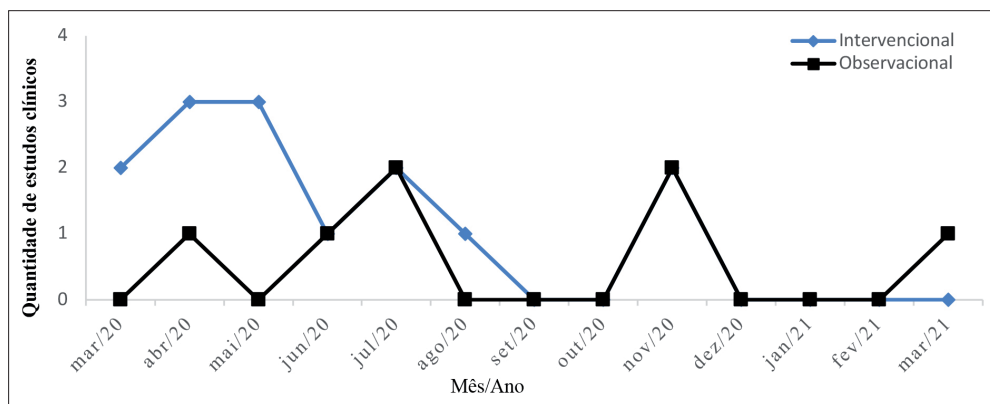
Observou-se que todos os seis estados que possuem unidades técnico-científicas da Fiocruz Brasil, mais o estado com a gerência regional de Brasília, participaram de ao menos um estudo clínico sobre Covid-19 (FIOCRUZ, 2021b). E ainda, que todas

estas unidades também participaram como instituição proponente em ao menos um estudo clínico sobre Covid-19. Observou-se a participação total da Fiocruz em 53 estudos clínicos sobre Covid-19.

As três bases de dados utilizadas neste trabalho apresentam diferentes terminologias para detalhar a participação da Fiocruz nos estudos clínicos. Dentre os 53 estudos clínicos encontrados, há pelo menos uma unidade da Fiocruz como instituição proponente em 39 destes. Em três estudos, a Fiocruz atua como instituição proponente e localização; um participa como proponente e patrocinador primário; um como patrocinador, colaborador e localização; um como fonte de apoio e patrocinador secundário; um como patrocinador primário e secundário e por fim, sete em que participa apenas como localização. Houve uma concentração de 37 estudos na Região Sudeste. O estado do Rio de Janeiro tem destaque, com a participação das unidades da Fiocruz em 20 estudos observacionais e 12 estudos intervencionais.

Após a seleção dos estudos clínicos, foi realizada uma busca entre os 53 estudos encontrados e apenas 19 estavam em ao menos uma das plataformas de registro utilizada neste trabalho. Dentre estes, cinco estudos observacionais e 14 intervencionais, demonstrados na Figura 4. Além disso avaliou-se, pelo método e captura e recaptura, não haver outros estudos nas bases da Conep e plataformas de registro além dos selecionados, pois o resultado encontrado foi menor que um.

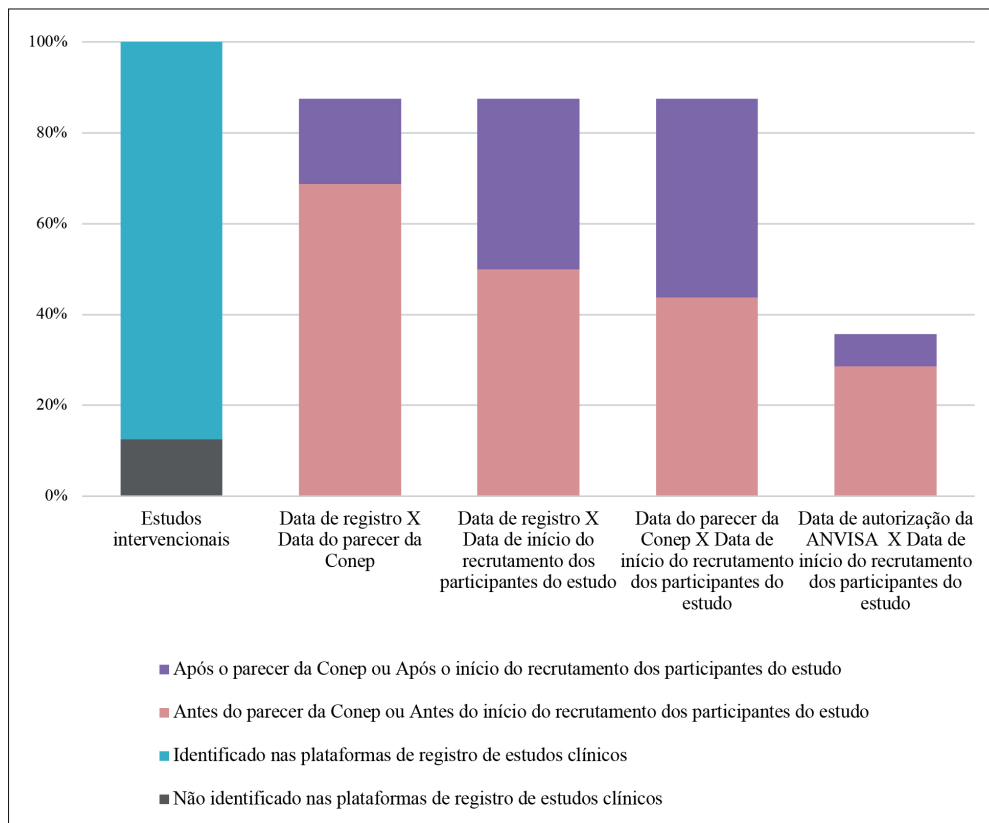
Figura 4. Data de registro dos estudos observacionais e intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz localizados em plataformas de registro



Busca realizada em 2021. Fonte: elaboração própria.

Especificamente em relação aos estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz, 87,5% foram identificados em ao menos uma das plataformas de registro de estudos clínicos utilizadas neste trabalho. Dentre estes, 36% têm autorização da ANVISA para o início do ensaio clínico no Brasil (ANVISA, 2020c; 2020d; 2020e; 2021c). Além disso, 68,7% apresentaram a mesma data de registro ou anterior ao parecer da Conep e 50% apresentaram data de registro anterior à data de início da inclusão de participantes no estudo. Observou-se também que 43,7% dos estudos intervencionais apresentaram data do parecer da Conep anterior à data de início do recrutamento de participantes, conforme demonstrado na Figura 5.

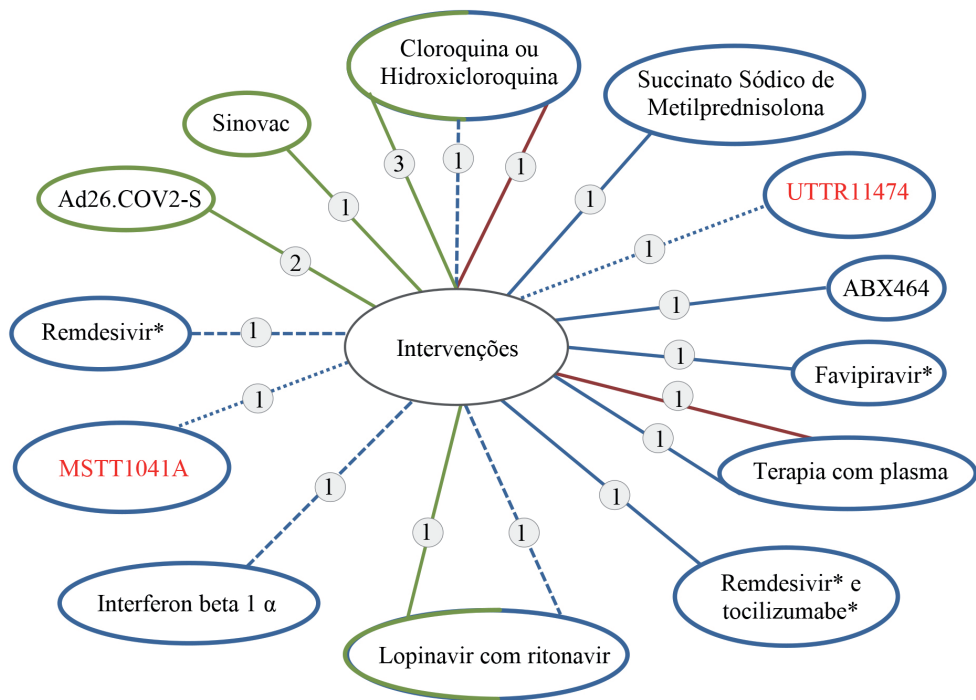
Figura 5. Comparação entre as datas de autorização da ANVISA, registro do estudo, parecer da Conep e recrutamento inicial dos participantes dos estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz



Busca realizada em 2021. Fonte: elaboração própria.

A respeito de todos os estudos intervencionais identificados sobre Covid-19 com participação da Fiocruz, observou-se que foram utilizadas diferentes intervenções, demonstradas na Figura 6. O estudo *Solidarity* foi o único que apresentou quatro tipos de intervenções diferentes (OMS, 2021). Dos 16 estudos intervencionais encontrados nas plataformas de registros e bases ético-regulatórias, seis são para prevenção e 10 para tratamento de Covid-19. Dentre as intervenções identificadas observou-se 4 com patente em vigência no Brasil, conforme a Figura 6.

Figura 6. Intervenções utilizadas nos ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz e a situação patentária no Brasil



Os círculos representam as intervenções. Os números mostram a quantidade de estudos que utilizaram essas intervenções. A cor azul representa os estudos intervencionais de tratamento. A cor vermelha representa estudos intervencionais de tratamento que não estão em plataformas de registro de estudos clínicos. A cor verde representa os estudos intervencionais de prevenção. As linhas pontilhadas se referem as diferentes intervenções utilizadas em um único estudo identificado por CAAE:34438820.6.1001.0068. As linhas tracejadas se referem as diferentes intervenções utilizadas em um único estudo, diferente do anterior, identificado por CAAE:30246820.0.1001.5262 e ISRCTN:8397115. O asterisco sinaliza as intervenções com patente em vigência no Brasil. Fonte: elaboração própria.

Sobre os 14 protocolos de estudos intervencionais encontrados nas plataformas de registro, foi observado que todos são randomizados e 71% com mascaramento. Dentre estes, 29% duplo cego, 7% triplo cego e 36% quádruplo cego. Foi observado ainda que 79% dos protocolos dos estudos intervencionais encontrados são multicêntricos, 57% são de fase 3 e que 93% do grupo controle utilizou placebo ou tratamento padrão como comparador. Mais especificamente sobre os nove estudos intervencionais para o tratamento de Covid-19, 55% dos protocolos utilizaram o teste de PCR para diagnóstico como critério de inclusão, 67% avaliaram somente pacientes hospitalizados, conforme tabela 1.

Em relação aos desfechos, foram analisados os sugeridos pela iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) como relevantes para os pacientes com Covid-19: mortalidade e suporte respiratório em pacientes hospitalizados. A iniciativa COMET reúne pessoas interessadas no desenvolvimento e aplicação de conjuntos padronizados de resultados acordados, conhecidos como *Core Outcome Sets* (COS). Esses conjuntos de resultados básicos representam o mínimo que deve ser medido e relatado em todos os ensaios clínicos de uma condição específica (COMET, 2021). Logo, observou-se que apenas 33% dos protocolos utilizaram desfechos primários importantes para Covid-19. Entretanto, dentre todos os desfechos secundários analisados, 100% dos estudos continham desfechos secundários classificados como relevantes, conforme a tabela 1.

Tabela 1. Características dos protocolos de pesquisa publicados dos estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz

Intervenções para o tratamento ou profilaxia de Covid-19 (n=14)		n (%)	
Desenho do estudo	Randomizado	14	(100)
Fase	Fase 2	5	(36)
	Fase 2 e 3	1	(7)
	Fase 3	8	(57)
Mascaramento	Aberto	4	(29)
	Duplo cego	4	(29)
	Triplo cego	1	(7)
	Quádruplo cego	5	(36)

Intervenções para o tratamento ou profilaxia de Covid-19 (n=14)		n (%)	
Grupo controle^a	Placebo/tratamento padrão	13	(93)
	Sem intervenção	1	(7)
Multicêntrico^b	Sim	11	(79)
	Não	3	(21)
Intervenções para o tratamento de Covid-19 (n=9)		n (%)	
Critério de inclusão	Diagnóstico confirmado - teste PCR	5	(55)
	Diagnóstico suspeito - clínico ou outros exames com exceção do teste PCR	4	(44)
Severidade dos pacientes incluídos	Hospitalizado	6	(67)
	Hospitalizado e Não hospitalizado	2	(22)
	Não hospitalizado	1	(11)
Utilização de desfechos importantes para Covid-19^c	Nos desfechos primários	3	(33)
	Entre os desfechos secundários	9	(100)

A) No período de coleta de dados não havia tratamentos validados cientificamente para SARS-CoV-2. Portanto, os estudos que compararam a intervenção com placebo ou tratamento padrão foram considerados como relevantes. B) Os protocolos dos estudos foram classificados como multicêntricos se tinham mais de um centro de recrutamento. C) Desfechos importantes conforme consenso publicado na iniciativa *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials* (COMET) para pacientes com Covid-19: mortalidade por todas as causas e suporte respiratório. Fonte: elaboração própria.

Discussão

Os resultados deste trabalho apontam que os cinco estudos observacionais e os oito estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz encontrados no ReBEC e *ClinicalTrials.gov* são os mesmos encontrados no ICTRP, o que demonstra uma consonância entre as bases de registro primárias e o ICTRP.

Foi realizada uma análise comparativa entre os dados dos estudos observacionais e intervencionais encontrados nas plataformas de registro e nas bases de dados da Conep. A realização desta análise reforça a importância da inserção do estudo clínico em uma base de dados que analisa a ética. Para os estudos observacionais é possível notar que, após a exclusão das duplicatas, apenas dois estudos (RBR-62zdkk e RBR-8hmb2r) foram encontrados nas bases de dados da Conep de um total de

quatro estudos localizados nas plataformas de registro. Foi observado também que em nenhum destes estudos a Fiocruz atua como instituição proponente.

Essa ausência dos estudos nas bases de dados da Conep pode ser em decorrência do II Informe aos CEP sobre protocolos de pesquisa relativos à Covid-19, publicado pela Conep (CONEP, 2021b). Devido ao número crescente de protocolos sobre Covid-19 para análise, a partir do dia 15 de abril de 2020, apenas os tipos de protocolos citados neste informe continuaram encaminhados e analisados pela Conep. Portanto, os estudos observacionais relativos à Covid-19 passaram a ser analisados apenas nos CEP de origem. Utilizando o mesmo racional da análise comparativa dos estudos observacionais, observou-se que todos os oito ensaios clínicos sobre Covid-19 encontrados com a participação da Fiocruz foram localizados também nas duas bases de dados utilizadas da Conep. Portanto, em acordo com a obrigatoriedade de aprovações éticas necessárias para a condução de ensaios clínicos.

Sobre a análise regional, segundo o boletim da Conep, em um estudo clínico (CAAE: 30639020.6.0000.5091) houve a participação de duas unidades da Fiocruz como instituição proponente: o Instituto Fernandes Figueira, no Rio de Janeiro e o Instituto René Rachou, no estado de Minas Gerais. Essa participação dupla de diferentes instituições da Fiocruz em um mesmo estudo clínico gerou uma soma de 54 participações. Entretanto, foram identificados apenas de 53 estudos clínicos nas plataformas de registro e bases ético-regulatórias. Além de cada unidade citada ser classificada como uma instituição, esse dado ocasiona uma divergência com a definição do termo instituição proponente utilizada pela própria Conep. Ao comparar os dados do boletim da Conep e do *site* observatório Plataforma Brasil, ambas bases de dados geridas pela Conep, notou-se uma divergência sobre este dado. No observatório Plataforma Brasil, apenas a unidade da Fiocruz de Minas Gerais, Instituto René Rachou, estava registrada como instituição proponente para este estudo. Portanto, em concordância com a definição do termo “instituição proponente” definido pela Conep, foi considerado apenas o dado registrado no observatório da Plataforma Brasil para este estudo. Então, para o resultado final foi considerado que a Fiocruz gerou uma soma de 53 participações como instituição proponente em 53 estudos clínicos.

Ainda sobre a análise regional, é importante avaliar os dados relacionados aos DEEC submetidos antes do início da Covid-19. O DEEC consiste em um compilado de documentos, incluindo o protocolo de pesquisa, com informações referentes

aos ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil que fazem parte do Plano de Desenvolvimento do Medicamento Experimental (ANVISA, 2019). Em relação à condução dos protocolos clínicos e os DEEC submetidos em 2019, observou-se uma tendência em que as regiões Sul e Sudeste tiveram o maior número de centros clínicos selecionados em comparação às regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Na Região Sudeste, o estado de São Paulo se destacou, com 36% dos centros clínicos selecionados, seguido pelo estado do Rio de Janeiro, com 9% e Minas Gerais com 6% (ANVISA, 2019).

É importante mencionar que a desigualdade de infraestrutura demonstra a necessidade de reduzir o desequilíbrio regional para estimular o desenvolvimento da pesquisa clínica no país (ZAGO, 2004). Esses dados se correlacionam com a maior concentração de estudos clínicos na Região Sudeste, demonstrados na Figura 3. Mais especificamente sobre a Fiocruz, soma-se o fato de que o estado do Rio de Janeiro possui um número maior de unidades e mais estruturadas que os outros estados em que a Fiocruz está presente. Em relação à grande quantidade de ensaios clínicos nas unidades da Fiocruz localizados no estado do Amazonas, pode ser devido ao maior coeficiente de incidência de Covid-19 que esse estado apresentou em comparação aos demais estados do Brasil até fevereiro de 2021 (BRASIL-MS, 2021c). Adicionalmente, cogita-se como razão para a concentração de estudos na região a circulação de uma nova variante do SARS-CoV-2, a gama (P.1). A gama apresentou maior transmissibilidade estimada que a infecção anterior a esta variante (FARIA, 2021).

O registro de estudos é defendido por inúmeras razões: éticas, sanitárias, científicas, tecnológicas e econômicas. Apesar da importância destes registros, principalmente, de ensaios clínicos, demonstrou-se nas Figuras 4 e 5 a ausência de alguns estudos nas plataformas de registro. Foi observado que apenas 12,5% dos estudos observacionais e 87,5% dos estudos intervencionais estavam registrados. É importante ressaltar que nem todos os estudos clínicos que foram avaliados quanto à ética e estão nas bases de dados da Conep envolvem a intenção de registrar um novo produto ou se enquadram no perfil da RDC nº 9 de 2015. Logo, as instruções estabelecidas nesta resolução sobre a obrigatoriedade de registro não se aplicam a esses estudos.

Além disso, em maio de 2022, um ano após a busca nas plataformas de registros para a realização deste trabalho, foi feita uma nova busca utilizando exatamente os

mesmos critérios e data final de entrada dos registros. De forma inesperada, no *site ClinicalTrials.gov* foi possível encontrar uma quantidade maior de estudos clínicos que a busca realizada anteriormente, em maio de 2021. Foram encontrados mais três estudos observacionais e cinco intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz. Esses estudos foram descritos no material suplementar deste trabalho. Então, é possível que os estudos encontrados posteriormente não tinham sido vinculados as palavras-chave, data ou instituição utilizadas nos critérios durante a primeira pesquisa. Dos cinco estudos intervencionais encontrados em 2022, dois foram incluídos nas análises (NCT 04364022 e NCT04373733). Durante a busca no ano de 2021 para o *site ClinicalTrials.gov*, esses estudos não foram localizados e, portanto, não foram incluídos no fluxograma de inclusão de estudos intervencionais (Figura 1) para esta plataforma de registro. Entretanto, estes estudos foram localizados e incluídos na base da Conep, com os códigos CAAE:3472222.0.4000.5262 e CAAE:34490620.9.1001.5262, respectivamente. Observou-se tratarem dos mesmos estudos devido a tradução dos títulos. É importante destacar que para a plataforma de registros ReBEC foram encontrados os mesmos estudos nas diferentes datas de busca.

Durante uma emergência de saúde pública como a Covid-19, é essencial para uma decisão mais bem informada que todas as evidências estejam disponíveis na literatura. Portanto, a demora ao registrar e disponibilizar publicamente os protocolos de estudos clínicos é preocupante. O *site ClinicalTrials.gov* informa que normalmente há um atraso de alguns dias entre a data em que o patrocinador do estudo ou investigador enviou o registro do estudo e a primeira data publicada. Entretanto, a data de início do estudo, segundo este *site*, é a data real em que o primeiro participante foi inscrito em um estudo clínico. Por outro lado, o *site* ReBEC informa apenas a data prevista do primeiro recrutamento e não a data real.

Dentre os estudos intervencionais, foi observado que 18,7% apresentaram data de registro após o parecer da Conep, conforme demonstrado na Figura 5. O motivo pode estar relacionado ao tempo do processo da própria base de registro de estudos clínicos. Principalmente em 12,5% dos casos, que o tempo para registro foi de 3 a 5 dias. Entretanto, em um dos estudos (RBR-7bxhrt), o tempo de registro foi posterior a três meses em relação ao parecer da Conep. Este estudo foi identificado nas bases de registro do ReBEC e do ICTRP. É importante considerar que a Conep possui autonomia para a análise ética de protocolos de pesquisa de alta complexidade e de áreas temáticas e em projetos de pesquisa propostos pelo Ministério da Saúde. Já

os CEP, responsáveis pelos protocolos de pesquisa de baixa e média complexidade, são a fase inicial de análise ética para todos os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos (CONEP, 2012).

De acordo com a Figura 5, nota-se ainda que 37,5% dos estudos tiveram uma data de registro em bases de estudos clínicos posterior a data de recrutamento do primeiro participante. O atraso foi de 3 a 5 dias para todos os estudos, com exceção do estudo RBR-7bxhrt. Para esse estudo, a data de registro no ReBEC foi de um mês e 20 dias após a data prevista para inclusão do primeiro participante do estudo. É importante ressaltar que não é possível, através do *site* ReBEC, saber a data real do primeiro recrutamento. Portanto, em relação ao dado de registro do RBR-7bxhrt comparado a data do primeiro recrutamento de participantes, não foi possível afirmar que houve desacordo com as boas práticas clínicas.

Estudos que não têm seus protocolos disponíveis publicamente antes do seu início apresentam maior dificuldade de serem aceitos em revistas com revisão por pares. Nesse sentido, se faz necessário que as revistas científicas e os revisores de manuscritos analisem não somente as exigências de registro dos protocolos, mas também os requerimentos de aprovação por comitês de ética em pesquisa, antes da inclusão do primeiro paciente (ALL TRIALS, 2021; LODER; GROVES, 2015; NTA, 2021; OMS, 2021b). Mesmo com a autorização da ANVISA, os ensaios clínicos só podem ser iniciados após autorização da instância ética. Entretanto, é importante afirmar que não há obrigatoriedade para que a Conep tenha aprovado o ensaio clínico antes da sua submissão para análise da ANVISA. Portanto, a análise e aprovação dos ensaios clínicos pela ANVISA e pela Conep podem ocorrer em paralelo.

Foi feita ainda uma análise do tempo de inclusão do primeiro participante do estudo clínico em relação a data do parecer da Conep. Observou-se que 43,7% dos estudos tiveram o recrutamento do primeiro participante do estudo antes do parecer da Conep. Entretanto, todos esses estudos são multicêntricos, com centros de recrutamento em outros países além do Brasil. Logo, não foi possível saber através do *ClinicalTrials.gov* a data de início do recrutamento especificamente dos centros brasileiros, que necessitam da aprovação do Conep anterior ao início do recrutamento de participantes para o estudo clínico.

É necessário destacar que todos os ensaios clínicos conduzidos no Brasil para fins regulatórios devem ser avaliados e aprovados pela ANVISA antes do início dos estudos. Entretanto, as pesquisas clínicas de caráter exclusivamente científico ou acadêmico

necessitam apenas da anuência da instância ética. Devido a isso, encontrou-se apenas 36% dos estudos intervencionais com data de autorização pela ANVISA para o início dos ensaios clínicos no Brasil (Figura 5). Foi observado também que 7% apresentaram esta data de autorização posterior à data de início do recrutamento de participantes. Entretanto, a diferença entre as datas foi de no máximo oito dias.

É importante ressaltar que, para as buscas na plataforma ReBEC, foi utilizado o CAAE disponível no boletim da Conep e observatório Plataforma Brasil. Entretanto, para os estudos não encontrados no ReBEC, foi necessário realizar a tradução do título dos estudos que estavam nas bases de dados da Conep para posterior busca em outras plataformas de registro. Esta ação dificultou o acesso aos dados, pois os títulos são traduzidos de diferentes formas nas bases de registro de estudos clínicos. Outra dificuldade observada foi em relação ao estudo intervencional *Solidarity*, pois o Brasil não foi localizado como um país participante deste estudo no *ClinicalTrials.gov*. Mesmo após modificar o sistema de busca pelos estudos e inserir o termo *Solidarity* como critério de busca no *ClinicalTrials.gov*, o resultado foi 11 códigos de registro (NCT *number*) diferentes e novamente nenhum destes apresentava o Brasil como país participante dos respectivos estudos. O Brasil somente foi identificado como participante do *Solidarity* nas bases de dados da Conep (CAAE: 30246820.0.1001.5262) e no ICTRP (ISRCTN8397115). Portanto, neste caso não foi possível fazer a intercambialidade entre o CAAE e o NCT *number*. Uma solução interessante seria a disponibilização do código de busca de ensaios clínicos NCT *number* nas bases de dados da Conep ou de um código universal em todas estas bases de dados. Além disso, mesmo com a identificação do Brasil como participante desse estudo na *International Standard Randomised Controlled Trial Number* (ISRCTN), não foi possível encontrar a atuação da Fiocruz nesta base de dados. A plataforma de registro primária ISRCTN, com dados disponíveis no ICTRP, não detalha a atuação de todas as instituições envolvidas nos estudos.

Em relação aos termos utilizados nas plataformas de registro e base ética para detalhar a atuação da Fiocruz, foram observadas algumas diferenças na terminologia como também nas definições das mesmas. Cada base de dados apresenta uma particularidade ao nomear as funções das instituições atuantes nos estudos clínicos, o que dificultou a análise. Mais especificamente sobre a Conep, segundo a carta nº 0212/CONEP/CNS de 21 de outubro de 2010, é considerado imprescindível que, além do pesquisador, a instituição proponente, personificada por seu representante

legal, se responsabilize pela análise ética e níveis técnicos de excelência da pesquisa proposta. Logo, torna-se corresponsável pela concepção do projeto. Então, devido à importância do estabelecimento de responsabilidades e corresponsabilidades, foi utilizada essa terminologia de instituição proponente para análise da atuação da Fiocruz nas bases de dados da Conep. Entretanto, não foi possível identificar outras instituições que atuam nos estudos através destas bases de dados pois ambas as bases da Conep identificam apenas a instituição proponente do estudo. Após a observação da definição dos termos utilizados nas diferentes bases de dados analisadas neste trabalho, não foi possível fazer a intercambialidade de significados ou a sobreposição destes. Portanto, seria interessante a uniformização dos termos utilizados para se referir à atuação das instituições nos estudos clínicos.

A doença coronavírus 2019 requer tratamentos cuja qualidade, eficácia e segurança sejam baseadas em evidências robustas. A principal forma de obter evidências confiáveis é por meio de ensaios clínicos randomizados bem planejados. Adicionalmente, evidências do mundo real e estudos observacionais podem complementar essas evidências (IMRA, 2021). Além dos estudos observacionais, a Fiocruz atua em ensaios clínicos desde a prevenção até o tratamento medicamentoso das formas graves da Covid-19. As intervenções utilizadas nos ensaios clínicos sobre Covid-19 com participação da Fiocruz (Figura 6) e as diferentes características dos protocolos dos estudos (tabela 1) refletem a diversidade de ensaios clínicos que a instituição se envolve.

Apesar da diversidade de estudos com a participação da Fiocruz, foi observado que 57% dos estudos intervencionais são de fase 3. Esta concentração de estudos pode ter ocorrido devido ao menor risco tecnológico que esta fase possui. Afinal, a fase 3 ocorre quando as principais características do novo medicamento estão, em sua maior parte, definidas. De modo geral, os estudos internacionalizados são multicêntricos, liderados pelas matrizes e com baixa intervenção dos profissionais dos países emergentes. Esses profissionais se dedicam principalmente a reproduzir protocolos clínicos elaborados em centros de pesquisa estrangeiros e monitorar a geração de dados (BNDES, 2021). Conseqüentemente, o país em desenvolvimento possui baixa capacidade de produzir inovação e de responder às próprias necessidades (SANTANA, 2016).

Por outro lado, observou-se que 36% dos estudos intervencionais são de fase 2 e 7% de fase 2 e 3. As etapas iniciais dos ensaios clínicos envolvem maior desafio

tecnológico, com destaque para as fases 1 e 2, quando se define a dose do novo medicamento e a eficácia de sua ação (BNDES, 2021). Portanto, estudos clínicos de fases 1 e 2 representam uma oportunidade de inserção para as instituições de países em desenvolvimento, incluindo a Fiocruz, em uma cadeia de elevada densidade tecnológica e alto valor agregado. Além disso, atrair mais estudos clínicos para o Brasil permite que existam dados disponíveis sobre eficácia e segurança de medicamentos específicos para essa população. Com isso, não haveria a possibilidade de os registros de medicamentos não serem aceitos no país por questões relacionadas a farmacogenômica (SUAREZ-KURTZ, 2012).

Dentre as intervenções utilizadas nos ensaios clínicos com participação da Fiocruz para o tratamento de Covid-19, observou-se que estão com patentes em vigência os antivirais remdesivir e favipiravir e o anti-inflamatório tocilizumabe. Por outro lado, os medicamentos cloroquina, hidroxicloroquina, succinato de metilprednisolona, lopinavir com ritonavir e interferon beta 1 não possuem mais patentes vigentes no Brasil (Figura 6). Após o período de vigência, a patente se torna de domínio público, ou seja, não vigora mais o direito de exclusividade. Logo, qualquer pessoa da sociedade tem acesso aos detalhes técnicos da invenção, que pode ser então explorada livremente sem qualquer tipo de sanção (INPI, 2021c).

Nesses casos de medicamentos sem patentes vigentes no país e na ausência de tratamento específico para a Covid-19, o reposicionamento de medicamentos se torna uma estratégia interessante. Esta abordagem reduz não somente os custos, mas também o tempo de desenvolvimento de fármacos (LANGEDIJK, 2015). Isto ocorre pois já são conhecidos os efeitos em modelos pré-clínicos e os dados de segurança dos testes de fase 1 são considerados suficientes. Portanto, se faz necessário apenas confirmar a eficácia em testes clínicos de fases 2 e 3.

Apesar das diferentes intervenções, os medicamentos mais frequentemente avaliados foram a cloroquina e hidroxicloroquina. Em 2003 foram feitos estudos *in vitro* para avaliar a potencial eficácia da cloroquina para tratar a síndrome respiratória aguda grave (SARS), um ano após o vírus SARS-CoV-1 ter sido identificado como o agente etiológico da SARS. Entretanto, a transmissão da SARS foi interrompida antes do início dos ensaios clínicos (GOULD; NORRIS, 2021). Logo, a possível indicação desses medicamentos para a cura da Covid-19 pode estar relacionada aos resultados prévios dos estudos *in vitro* relacionados a SARS. Afinal, os vírus SARS-Cov-1 e SARS-CoV2 são membros da mesma família e poderiam

apresentar a mesma resposta ao tratamento. Adicionalmente, a indicação desses medicamentos também pode ter sido motivada pela estratégia de reposicionamento, disponibilidade e preço. A cloroquina e hidroxiclороquina são indicadas para o tratamento da malária, artrite reumatoide e lúpus. Entretanto, atualmente ainda não há evidências da eficácia destes medicamentos para tratamento ou profilaxia da Covid-19 (CEBM, 2021; ICMRA, 2021).

A OMS, frente à falta de evidências sobre a eficácia destes medicamentos contra a Covid-19, em junho de 2020 descontinuou a cloroquina e a hidroxiclороquina do ensaio *Solidarity* (PAN, 2021). Adicionalmente, no Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) publicou uma diretriz brasileira para o tratamento hospitalar de pacientes com Covid-19. Esta diretriz, publicada somente em maio de 2021, cita que alguns medicamentos não mostraram benefícios clínicos na população de pacientes hospitalizados. Portanto, não devem ser utilizados para tratamento de Covid-19. São esses medicamentos: hidroxiclороquina ou cloroquina, azitromicina, lopinavir com ritonavir, colchicina e plasma convalescente (CONITEC, 2021).

Apesar da falta de evidências robustas e mesmo com o posicionamento de diferentes organizações de saúde como a OMS e a CONITEC, destaca-se o grande espaço no debate público sobre o uso de cloroquina e hidroxiclороquina, muito estimulado pela interferência do discurso e ações de lideranças políticas. A politização da prevenção e do tratamento da Covid-19 se tornou um dos fatores mais importantes para promover o interesse público pelo uso da cloroquina e hidroxiclороquina para esta patologia no Brasil e também em outros países (CORRÊA, 2020; GOULD; NORRIS, 2021; SAAG, 2020). Entretanto, atualmente, o governo brasileiro ainda não tornou sem validade a publicação da nota informativa de nº17/2020-SE/GAB/SE/MS, com orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19 (BRASIL-MS, 2020). Esta nota informativa inclui a indicação de dosagem de medicamentos como cloroquina, hidroxiclороquina e azitromicina.

Neste sentido, é essencial considerar não somente evidências científicas disponíveis, mas também os recursos humanos e financeiros utilizados nos estudos clínicos. Além disso, especificamente sobre os ensaios clínicos e dentre as preocupações éticas, destaca-se a segurança dos participantes desses estudos. Assim, é fundamental avaliar o elevado número de pesquisas que envolvem a Fiocruz sobre

a cloroquina e hidroxicloroquina. Dentre essas pesquisas, especificamente sobre os estudos intervencionais registrados para tratamento da Covid-19, foi observado que todos estes tiveram o estudo completo no mês de junho de 2020, com exceção do estudo *Solidarity*, que apresentou o mês de fevereiro de 2021. Entretanto, conforme citado anteriormente, foi publicado ainda em 2020 sobre a retirada dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina do *Solidarity*. Além disso, não foram encontrados novos estudos intervencionais para o tratamento da Covid-19 com a utilização desses medicamentos envolvendo a Fiocruz.

Por outro lado, observou-se que o estudo intervencional RBR-7bxhrt, para prevenção de Covid-19 utilizando cloroquina, na data de 31 de março de 2021, ainda aparece no *site* ReBEC no campo de situação de recrutamento como recrutando participantes. Entretanto, segundo a mesma base de dados, o estudo RBR-7bxhrt apresenta como data prevista para o término do recrutamento 25 de agosto de 2020. É importante ressaltar que o *site* ReBEC disponibiliza apenas o campo data prevista e não data real para o término do recrutamento de participantes. Portanto, se faz necessário enfatizar a atualização das informações disponíveis no *site* ReBEC. Caso estas informações estejam atualizadas, é fundamental analisar a participação da Fiocruz neste estudo principalmente, sobre o recrutamento de novos participantes. Adicionalmente, essa análise deve ser feita de forma constante com outras intervenções que também não demonstram benefícios clínicos contra a Covid-19. Afinal, um medicamento que não traz benefícios ao paciente pode causar prejuízos à saúde, devido aos eventos adversos que possui. A ética na pesquisa científica é definida no Brasil pela Resolução nº 466 de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CONEP, 2012). O capítulo III, item 1, informa que a ética na pesquisa envolvendo seres humanos se traduz em

- a) respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida; b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos; c) garantia de que danos previsíveis serão evitados; e d) relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária.

A escolha dos desfechos da pesquisa é essencial no planejamento de estudos clínicos. Aqueles que são clinicamente relevantes estão diretamente relacionados à qualidade das evidências geradas. Entretanto, observou-se que apenas 33% dos

estudos intervencionais para o tratamento de Covid-19 com a participação da Fiocruz utilizaram desfechos considerados importantes no desfecho primário. Os diversos estudos incapazes de gerar evidências robustas não contribuem para a tomada de decisões das agências reguladoras e também não auxiliam a decisão clínica nos serviços de saúde, submetidos a alta demanda (PEARSON, 2021).

Para reduzir o risco de erros sistemáticos na condução do estudo, é metodologicamente desejável que os ensaios clínicos sejam randomizados, com um grupo comparador e com mascaramento, quando possível. Entretanto, observou-se que 7% não possuíam um grupo comparador. É importante ressaltar a necessidade de um grupo controle nos estudos clínicos, tornando impossível diferenciar os eventos adversos relacionados a um medicamento com efeitos clínicos desconhecidos das manifestações de uma nova doença, como a Covid-19, na ausência de um grupo controle simultâneo (KALIL, 2020).

Foi observado também que 29% dos protocolos dos estudos intervencionais não tinham mascaramento. O mascaramento (cegamento) consiste no desconhecimento referente à alocação de cada participante, que pode ser aplicado aos próprios participantes e/ou aos membros da equipe dos estudos. Este desconhecimento contribui para evitar surgimento, aferição ou superestimação dos efeitos observados. Logo, o mascaramento possui o objetivo de prevenir o preconceito após a atribuição da intervenção (HIGGINGS, 2021; JUNI, 2001; SCHULZ, 2002). Portanto, na maioria dos estudos, o mascaramento deve ser mantido durante o estudo e até o término da análise dos dados. O argumento ético que apoia o mascaramento baseia-se no conceito de que quando não há conhecimento do participante se um dos tratamentos fornecidos é melhor que o outro, a *equipoise* é aceitável (HIGGINS, 2021). O mascaramento é uma técnica central de estudos de intervenção por aumentar a confiabilidade dos resultados da pesquisa. Deve-se considerar ainda que o mascaramento é um dos critérios avaliados para que os ensaios clínicos sejam incluídos em revisões sistemáticas (BELLO, 2017). Portanto, estudos sobre a Covid-19 sem cegamento, podem ainda constituir uma barreira para a realização de revisões sistemáticas e meta análises referentes a este tema.

Existem diferentes classificações referentes ao mascaramento de ensaios clínicos randomizados com base na quantidade de grupos mascarados: aberto ou não-cego, quando não ocorre; cego, apenas a equipe de investigação sabe qual foi o tratamento

instituído e os pacientes desconhecem; duplo-cego, a equipe, os investigadores e tampouco os pacientes sabem a que grupos os mesmos pertencem; triplo-cego, quando a equipe de investigação, pacientes e estatístico desconhecem qual é o grupo controle e o grupo experimental e quádruplo-cego, além da equipe de investigação, dos pacientes e do estatístico, o investigador que está escrevendo a discussão sobre os resultados, inicialmente de forma genérica quanto à identidade dos grupos, também não sabe qual é o grupo controle e o grupo experimental (CAPP, 2020).

Todas as bases de dados para registro de ensaios clínicos utilizados neste trabalho fornecem a opção de classificação sobre o mascaramento dos estudos. Entretanto, há muitos protocolos de ensaios clínicos que têm a descrição do cegamento em termos gerais, como duplo-cego. Este termo torna difícil saber quem é cego. Afinal, o termo “duplo-cego” se refere aos desenhos de estudo em que os dois principais grupos envolvidos na pesquisa foram cegos, mesmo que o protocolo contemple mais grupos cegos (HIGGINS, 2021; PEARSON, 2021). Desta forma, não excluem a possibilidade deste mesmo estudo duplo-cego ser classificado também como triplo cego e/ou quádruplo cego. Isto ocorre porque não existe uma harmonização destes termos na comunidade científica. É importante destacar que os principais documentos para orientação e harmonização de normas quanto às Boas Práticas Clínicas, o Documento das Américas e o guia da Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas, ICH E6(R2), abordam apenas a classificação de mascaramento simples e duplo-cego (ICH, 1996; OPAS, 2005). Portanto, sem uma unidade na definição destes conceitos, esta classificação somente auxilia na compreensão do estudo se for explicitado quem de fato foi mascarado (PEARSON, 2021). É interessante enfatizar que 29% dos estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz estão classificados nas bases de registro de protocolos como duplo-cegos.

Um desafio que também deve ser destacado é a definição dos aspectos de elegibilidade. Observou-se que 44% dos protocolos incluíram pacientes com diagnóstico suspeito, sem o exame de PCR. Desenhos com inclusão de pacientes sem confirmação diagnóstica laboratorial, falta de mascaramento e/ou falta de detalhes sobre o mascaramento podem ter risco de viés de condução de estudo, detecção, seleção, relato de desfecho e acesso ao diagnóstico. Neste sentido, o registro de protocolos robustos é uma etapa fundamental da divulgação científica. É

importante destacar que protocolos clínicos que são perfeitos, totalmente isentos de viés e que forneçam uma resposta decisiva e final são utópicos e incompatíveis com a pesquisa clínica. Entretanto, alguns aspectos devem ser mais bem analisados, na tentativa de evitar riscos aos pacientes, propostas terapêuticas frágeis e os graus de incerteza sobre a relevância e potencial aplicabilidade destas propostas.

Durante o primeiro ano de pandemia de Covid-19, a Fiocruz foi a segunda instituição brasileira com maior participação em estudos clínicos como instituição proponente e apresentou 5% de participação. A primeira foi a Universidade de São Paulo, que apresentou 12% de participação. Considerando as unidades da Fiocruz localizadas em diferentes estados, o papel de destaque da instituição no país e como ator da saúde global, observa-se que a instituição ainda possui potencial para desenvolver e atrair uma quantidade maior de pesquisas clínicas sobre Covid-19 e outras patologias. Possivelmente, isto ocorre devido ao desequilíbrio regional de infraestrutura e também devido aos entraves relacionados ao desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil (BRASIL-MS, 2021d; ZAGO, 2004).

Conclusão

A Covid-19 se tornou um problema para todos os sistemas de saúde do mundo devido a: exposição da população mundial a um novo vírus; vulnerabilidade de determinados grupos sociais por idade; rápida velocidade de transmissão e casos graves que requerem longos períodos de internação e atenção especializada de alto custo. Devido ao papel estratégico da Fiocruz na saúde pública, analisou-se o perfil dos protocolos de estudos clínicos relacionados à Covid-19 em que a instituição participa durante um ano de pandemia.

Observou-se ainda uma diferença das terminologias que se referem à participação da Fiocruz nos estudos clínicos entre as plataformas de registro e bases ético-regulatórias. Seria interessante haver a harmonização dos termos utilizados e a inclusão de um identificador de estudo clínico único entre essas bases de dados. Ambas as medidas podem facilitar o acesso universal dos registros dos estudos.

Os resultados obtidos neste trabalho também fornecem informações sobre características metodológicas de pesquisa clínica que envolvem a Fiocruz e podem repercutir negativamente na comunidade científica e na sociedade. Assim, estes dados podem ser utilizados para orientação em futuros estudos clínicos sobre Covid-19.

Agradecimentos

Ao médico Tarcísio José Andrade Ribeiro, por sua contribuição na coleta e extração de dados. E à FAPERJ, pela concessão de uma bolsa de doutorado, através do processo nº 200.773/2021.

Referências

ALL TRIALS. What does all trials registered and reported mean? Disponível em: <https://www.alltrials.net/find-out-more/all-trials/>. Acesso em: 20 ago. 2021.

BELLO, S. *et al.* Unreported formal assessment of unblinding occurred in 4 of 10 randomized clinical trials, unreported loss of blinding in 1 of 10 trials. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 81, p. 42-50, jan. 2017.

BIREME/OMS/OPAS. *Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos é reconhecido pela OMS*. Disponível em: https://www.paho.org/bireme/index.php?option=com_content&view=article&id=101:registro-brasileiro-de-ensaios-clinicos-e-reconhecido-pela-oms&Itemid=183&lang=pt. Acesso em: 27 fev. 2021.

BNDES. *Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios* Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaios%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. ANVISA. *Covid-19: Anvisa autoriza novo ensaio clínico de vacina*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/covid-19-anvisa-autoriza-novo-ensaio-clinico-de-vacina>. Acesso em: 31 maio 2021c.

BRASIL. ANVISA. *Estudos clínicos aprovados para Covid-19*. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/estudos-clinicos-aprovados>. Acesso em: 4 abr. 2021b.

BRASIL. ANVISA. *Pesquisas Clínicas para Covid-19 no Brasil*. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/pesquisas-clinicas-para-covid-19-no-brasil-entenda/219201. Acesso em: 26 fevereiro 2021a.

BRASIL. ANVISA. *Relatório de Atividades 2019*. Coordenação de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos COPEC CGMED Segunda Diretoria. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33836/2492458/Relat%C3%B3rio+de+Atividades+COP+EC+2019.pdf/7a622618-c841-40ab-80f3-954516e4e0a8>. Acesso em: 3 mar. 2021.

BRASIL. ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada nº 348, de 17 de março de 2020a*. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/5815062/RDC_348_2020_.pdf/ea3791b2-ca73-4ae9-83b8-1882f1e80662. Acesso em: 26 fev. 2021.

BRASIL. ANVISA. *Resolução da Diretoria Colegiada n° 392*, de 26 de maio de 2020b. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de-diretoria-colegiada-rdc-n-392-de-26-de-maio-de-2020-258912696>. Acesso em: 26 fev. 2021.

BRASIL. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada n° 9, de fevereiro de 2015. *Diário Oficial da União*, Poder Executivo, Brasília, n. 41, seção 1, p. 69.

BRASIL. ANVISA. *Resolução RE n. 2.006*, de 18 de junho de 2020c. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-2.006-de-18-de-junho-de-2020-262405292>. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. ANVISA. *Resolução RE n° 2.097*, de 24 de junho de 2020d. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-re-n-2.097-de-24-de-junho-de-2020-263256068>. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. ANVISA. *Resolução RE n° 2.314*, de 3 de julho de 2020e. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-re-n-2.314-de-3-de-julho-de-2020-264998141>. Acesso em: 31 maio 2021.

BRASIL. CONEP. *Carta n° 0212/CONEP/CNS*, 21 de outubro de 2010. Disponível em: conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/conep/proponente_co_participante.pdf. Acesso em: 1 mar. 2021.

BRASIL. CONEP. *Carta n° 327/2011/Conep/CNS/MS*, de 18 de novembro de 2011. Disponível em: http://www.saude.ufpr.br/portal/cometica/wp-content/uploads/sites/7/2015/03/Carta_327_Esclarecimentos_PlataformaBrasil1.pdf. Acesso em: 1 mar. 2021.

BRASIL. CONEP. *II Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa*. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_aos_CEP_-_Tramita%C3%A7%C3%A3o_de_Protocolos_2019-nCoV.pdf. Acesso em: 28 fev. 2021b.

BRASIL. CONEP. *Informe aos Comitês de Ética em Pesquisa*. Disponível em: conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/Informe_aos_CEP_-_Tramita%C3%A7%C3%A3o_de_Protocolos_2019-nCoV.pdf. Acesso em: 3 mar. 2021a.

BRASIL. CONEP. *Observatório Plataforma Brasil*. Disponível em: <https://observatoriopb.ciencias.us.gov.br/>. Acesso em: 2 maio 2021c.

BRASIL. CONEP. *Resolução n° 466*, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html. Acesso em: 4 março 2021.

BRASIL. CONITEC. *Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19*. Cap. 2: Tratamento Farmacológico. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2021/20210517_Relatorio_Diretrizes_Brasileiras_COVID_Capitulo_2_CP_37.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. *Nota Informativa - Impactos Econômicos da Covid-19*. Disponível em: <https://www.gov.br/economia/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-informativas/2020/nota-impactos-economicos-da-covid-19.pdf/view>. Acesso em: 25 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. *Norma Operacional nº 001/2013*. Disponível em: http://www.hgb.rj.saude.gov.br/ceap/Norma_Operacional_001-2013.pdf. Acesso em: 25 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Economia. Boletim Epidemiológico Coronavírus N07. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/boletins-epidemiologicos-1/abr/2020-04-06-be7-boletim-especial-do-coe-atualizacao-da-avaliacao-de-risco.pdf>. Acesso em: 2 março 2021a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. *Boletim Ético em Pesquisa - Edição Especial Coronavírus (Covid-19)*. Versão 63.0. Brasília: CONEP/CNS/MS, 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Nota Informativa nº 17/2020- SE/GAB/SE/MS*. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Disponível em: https://f82dccd2-5978-4130-b790-c3b4cbccdf18.filesusr.com/ugd/86f521_329be9dffa7149208eaf01d22e2bfaeb.pdf. Acesso em: 10 maio 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Painel Coronavírus*. Disponível em: <https://covid.saude.gov.br>. Acesso em: 28 fev. 2021c.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil*. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf. Acesso em: 25 maio 2021d.

CAPP, E.; NIENOV, O.H. *Bioestatística quantitativa aplicada*. Porto Alegre: UFRGS, 2020.

CLINICAL TRIALS. *Glossary of Common Site Terms*. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/glossary>. Acesso em: 12 mar. 2021.

COMET. *Core outcome set developers' response to COVID-19*. Disponível em: <https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>. Acesso em: 16 abr. 2021.

CORRÊA, M. *et al.* Controvérsias em torno do uso experimental da cloroquina/hidroxicloroquina contra a Covid-19: "no magic bullet". *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. Rio de Janeiro, set. 2020.

DUNN, J.; ANDREOLI, S.B. Método de captura e recaptura: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. *Revista de Saúde Pública*. São Paulo, v. 28, n. 6, p. 449-53, dez. 1994.

FARIA, N. R. *et al.* Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science*, v. 372, n. 6.544, p. 815-821, abr. 2021.

FDA. *Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations*. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em: 31 maio 2021.

FIOCRUZ. *Observatório Covid-19*. Disponível em: portal.fiocruz.br/observatorio-covid-19. Acesso em: 1 mar. 2021a.

FIOCRUZ. *Unidades e escritórios*. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/unidades-e-escritorios>. Acesso em: 2 abr. 2021b.

GOULD, S.; NORRIS, S. L. Contested effects and chaotic policies: the 2020 story of (hydroxy) chloroquine for treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v. 25, n. 3, p. ED000151, mar. 2021.

HIGGINGS, J. P. T. *et al.* Assessing risk of bias in a randomized trial. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 6.2. Cochrane, 2021.

ICH. *Guia de Boas Práticas Clínicas ICH E6(R1)*. 10 jun 1996. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/medicamentos/publicacoes-sobre-medicamentos/guia-de-boas-praticas-clinicas-ich-e6-r2/view>. Acesso em: 10 abr. 2021.

ICMRA. *Collective support to combat Covid-19*. Disponível em: <http://www.icmra.info/drupal/en/covid-19>. Acesso em: 20 abr. 2021.

ICTRP. Disponível em: www.who.int/clinical-trials-registry-platform. Acesso em: 26 fev. 2021.

INPI. *Portaria nº 149*, de 3 de abril de 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/legislacao/legislacao/CovidPortaria149de03.04.20RPI2570de07.04.20.pdf>. Acesso em: 30 maio 2021.

INPI. *Estatísticas gerais: requerimentos e os pedidos de patente prioritários*. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/tramite-prioritario/estatisticas-gerais>. Acesso em: 31 maio 2021b.

INPI. *Manual para o depositante de patentes*. Disponível em: <https://www.gov.br/inpi/pt-br/servicos/patentes/guia-basico/manual-para-o-depositante-de-patentes.pdf/view>. Acesso em: 31 maio 2021c.

INPI. *Pesquisa em Propriedade Industrial*. Disponível em: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/>. Acesso em: 31 maio 2021a.

ISRCTN. ISRCTN registry. Disponível em: <https://www.isrctn.com/>. Acesso em: 20 abr. 2021.

JUNI, P. *et al.* Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ*, n. 323, p. 42-46, jul. 2001.

KALIL, A. C. Treating Covid-19-Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. *JAMA*, v. 323, n. 19, p. 1897-1898, mar. 2020.

LANGEDIJK, J. *et al.* Drug repositioning and repurposing: terminology and definitions in literature. *Drug Discov Today*, v. 20, n. 8, p. 1027-34, ago. 2015.

LODER, E.; GROVES, T. The BMJ requires data sharing on request for all trials. *BMJ*, v. 350, p. 2373-h2373, maio 2015.

NTA. Transparency and Registration in Clinical Research in the Nordic Countries. Disponível em: nta.nordforsk.org/projects/nta_transparency_report.pdf. Acesso em: 27 fev. 2021.

OMS. *Coronavirus Disease (Covid-19) Situation Reports*. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: 1 abr. 2021a.

OMS. *Public health emergency solidarity trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients - ISRCTN83971151*. Disponível em: <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>. Acesso em: 27 fev. 2021c.

OMS. *WHO calls for increased transparency in medical research*. Disponível em <https://www.who.int/news-room/detail/14-04-2015-who-calls-for-increased-transparency-in-medical-research>. Acesso em: 1 março 2021b.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. *Boas práticas clínicas: Documento das Américas* Washington: OMS; 2005. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf. Acesso em: 10 abr. 2021.

PAN, H. *et al.* Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*, v. 11, n. 6, p. 497-511, fev. 2021.

PEARSON, H. How COVID broke the evidence pipeline. *Nature*, v. 593, n. 7858, p. 182-185, maio 2021.

REBEC. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/faq>. Acesso em: 12 mar. 2021.

SAAG, M.S. Misguided Use of Hydroxychloroquine for COVID-19: The Infusion of Politics into Science. *JAMA*, v. 324, n. 21, p. 2161-2162, dez. 2021.

SANTANA, R. S.; LEITE, S. N. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. *Revista Pan-Americana de Saúde Pública*, v. 40, n. 5, p. 356-62, nov. 2016.

SCHULZ, K.F. *et al.* The landscape and lexicon of blinding in randomized trials. *Annals of Internal Medicine*, v. 136, p. 254-259, fev. 2002.

SHAHIN, M. H. *et al.* Open Data Revolution in Clinical Research: Opportunities and Challenges. *Clinical and Translational Science*, v. 13, n. 4, p. 665-74, jul. 2020.

SUAREZ-KURTZ, G. *et al.* Pharmacogenomic Diversity among Brazilians: Influence of Ancestry, Self-Reported Color, and Geographical Origin. *Frontiers in Pharmacology*, v. 3, p. 191, nov. 2012.

THE CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE – CEBM. Service to support the COVID-19 response. Disponível em: <https://www.cebm.net/covid-19/chloroquine-and-hydroxychloroquine/>. Acesso em: 2 abr. 2021.

VERITY, R. *et al.* Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 6, p. 669-77, jun. 2020.

WMA. *Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research. Involving Human Subjects*. Disponível em: www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/. Acesso em: 2 mar. 2021.

WU, F. *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, v. 579, n. 7798, p. 265-9, mar. 2020.

ZAGO, M. A. A pesquisa clínica no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 9, n. 2, p. 363-374, jun. 2004.

Abstract

Profile of clinical trial protocols for Covid-19 with the participation of Fiocruz

Objective: To identify Fiocruz's performance in clinical studies related to Covid-19. Analyze the different terminologies used to refer to Fiocruz participation. Map the region of these studies. Measure the number of studies approved on clinical study registration platforms and regulatory ethical bases. Analyze the methodological characteristics and good practices of the interventional study protocols. **Methods:** We reviewed databases of Brazilian National Research Ethics Committee, databases of Brazilian National Health Surveillance Agency (Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA), Brazilian Clinical Trials Registry (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - ReBEC), ClinicalTrials.gov, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), US Food and Drug Administration (FDA) and Brazilian National Institute of Industrial Property (Instituto Nacional de Propriedade Industrial-INPI). **Results:** 53 clinical studies on Covid-19 were found with the participation of Fiocruz in 39 of them as a proponent institution. Among the 53 studies, 19 are on registration platforms. Of the registered interventional studies, 5 are for prevention and 9 for treatment. The intervention most frequently evaluated in these studies was chloroquine / hydroxychloroquine. There was also a greater concentration of clinical studies in the southeastern region, with a total of 37 studies. **Conclusion:** Some limitations in the methodological design were analyzed, which may affect the scope of the studies. It is expected that the data obtained will be used to guide future clinical studies on Covid-19 with Fiocruz participation.

► **Keywords:** Covid-19. Clinical research. Clinical trial.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Quadro S1. Estudos observacionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz localizados em plataformas de registro de estudos clínicos em 31 de maio de 2021.

Estudos clínicos observacionais		
Plataforma de registro	Código identificador	Detalhamento do estudo
ReBEC*	RBR-62zdkk	Estudo analítico prospectivo observacional tipo caso-controle
	RBR-8hmb2r	Estudo analítico observacional prospectivo do tipo coorte
<i>ClinicalTrials.gov*</i>	NCT04355338	Estudo de coorte prospectivo
	NCT04431414	Estudo de coorte prospectivo
	NCT04807699	Estudo de coorte prospectivo
ICTRP	RBR-62zdkk	Estudo analítico prospectivo observacional tipo caso-controle
	RBR-8hmb2r	Estudo analítico observacional prospectivo do tipo coorte
	NCT04355338	Estudo de coorte prospectivo
	NCT04431414	Estudo de coorte prospectivo
	NCT04807699	Estudo de coorte prospectivo

* Duplicatas do ICTRP.

Quadro S2. Estudos intervencionais sobre Covid-19 com participação da Fiocruz localizados em bases de registro de estudos clínicos ou regulatória em 31 de maio de 2021.

Estudos clínicos intervencionais		
Plataforma de registro ou Base regulatória	Código identificador	Detalhamento do estudo
ReBEC*	RBR-7bxhrt	Ensaio clínico de prevenção, fase 3 randomizado-controlado, aberto, com três braços
ClinicalTrials.gov*	NCT04456595	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04393038	Ensaio clínico de fase 2/3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04359810	Ensaio clínico de fase 2 randomizado, multicêntrico
	NCT04505722	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
	NCT04386616	Ensaio clínico fase 2 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.
	NCT04409262	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04614948	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
ICTRP	NCT04359810	Ensaio clínico de fase 2 randomizado, multicêntrico
	NCT04393038	Ensaio clínico de fase 2/3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04409262	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04386616	Ensaio clínico fase 2 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.
	NCT04456595	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04505722	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
	NCT04614948	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	RBR-7bxhrt	Ensaio clínico de prevenção, fase 3 randomizado-controlado, aberto, com três braços
ANVISA*	NCT04393038	Ensaio clínico de fase 2/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
	NCT04409262	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04505722	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
	NCT04456595	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
	NCT04614948	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo

* Duplicatas do ICTRP

Quadro_S3. Estudos clínicos sobre COVID 19 com participação da Fiocruz na plataforma de registro *ClinicalTrials.gov* em 31 de maio de 2022.

Código identificador	Detalhamento do estudo
Estudos observacionais	
NCT04355338*	Estudo de coorte prospectivo
NCT04431414*	Estudo de coorte prospectivo
NCT04807699*	Estudo de coorte prospectivo
NCT04672590	Estudo de caso controle prospectivo
NCT04371835	Estudo de coorte prospectivo
NCT04441372	Estudo de coorte prospectivo
Estudos intervencionais	
NCT04456595*	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
NCT04393038*	Ensaio clínico de fase 2/3 randomizado, duplo-cego e controlado por placebo
NCT04359810*	Ensaio clínico de fase 2 randomizado, multicêntrico
NCT04505722*	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
NCT04386616*	Ensaio clínico fase 2 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo.
NCT04409262*	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo
NCT04614948*	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo
NCT04390503	Ensaio clínico fase 2 randomizado, multicêntrico, duplo-cego
NCT04364022**	Ensaio clínico fase 3 randomizado de cluster aberto
NCT04705597	Ensaio clínico fase 2 randomizado, multicêntrico, quádruplo-cego e controlado por placebo
NCT04518410	Ensaio clínico de fase 2/3 randomizado, triplo-cego
NCT04373733**	Ensaio clínico de fase 3 randomizado, aberto

*Estudos encontrados no *ClinicalTrials.gov* durante as buscas de 31 maio de 2021 e 31 de maio de 2022.

**Estudos encontrados no *ClinicalTrials.gov* somente durante as buscas de 31 de maio de 2022 e em outras bases de dados.

Quadro S4. Estudos intervencionais sobre Covid-19 com a Fiocruz como instituição proponente encontrados nas bases de dados da Conep

Estudos intervencionais		
CAAE	Data do parecer da Conep	Título
30152620.1.0000.0005	23/03/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado
30246820.0.1001.5262	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity
30504220.5.0000.0005	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.
30287020.5.1001.5091	08/04/2020	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2 / gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III.
30615920.2.0000.0005	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.
33395820.8.1001.5262	02/07/2020	Um ensaio clínico randomizado de fase 2 para avaliar a eficácia e a segurança de plasma humano convalescente anti-SARS-CoV-2 em adultos gravemente enfermos com Covid-19.
34490620.9.1001.5262	01/08/2020	PIONEER - Estudo clínico randomizado e controlado da intervenção precoce em pacientes hospitalizados com COVID-19: favipiravir e tratamento convencional versus tratamento convencional.

continua...

Estudos intervencionais		
CAAE	Data do parecer da Conep	Título
34722220.4.0000.5262	12/08/2020	COPEP - Eficácia de uma profilaxia circular pragmática no mesmo dia em adultos expostos ao SARS-CoV-2 na Suíça e no Brasil: um ensaio clínico randomizado por cluster, aberto.
30989720.6.0000.5240	17/06/2020	Eficácia do difosfato de cloroquina no tratamento precoce da Covid-19: estudo randomizado, duplo cego em trabalhadores em serviços de saúde.
40987520.2.0000.5262	02/02/2021	Um ensaio clínico randomizado duplo-cego de Fase 2 para avaliar a eficácia e segurança de plasma humano anti-SARS-CoV-2 para tratamento precoce de COVID-19.
42794821.8.1001.5262	26/03/2021	Protocolo VAC31518COV3009: Ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança de Ad26.COV2.S para a prevenção de COVID-19 mediado por SARS-CoV-2 em adultos com 18 anos ou mais.

Quadro S5. Estudos observacionais sobre Covid-19 com a Fiocruz como instituição proponente encontrados nas bases de dados da Conep

Estudos observacionais	
CAAE	Título
30399620.0.0000.5091	Biomarcadores para agravo de pacientes com COVID-19
30611720.6.0000.5262	Caracterização clínica e laboratorial das manifestações neurológicas associadas à infecção pelo novo Coronavírus durante uma epidemia nas cidades do Rio de Janeiro e Niterói.
30468620.5.0000.5248	COVID-19 e Fígado: Avaliação do impacto da infecção viral em relação a aspectos clínicos, imunológicos e laboratoriais.
30639420.0.0000.5262	História Natural da Infecção por SARS-CoV-2 em uma população de adultos, gestantes, recém-natos, lactentes e crianças.
30982620.8.0000.0008	Avaliação da implementação da resposta a covid-19 em sistemas nacionais e subnacionais.
30487120.2.0000.0008	Projeto COVID-19kids.
30629220.8.0000.0008	Avaliação dos riscos de profissionais de saúde que cuidam de pessoas com Covid-19.
30639020.6.0000.5091	Fração exalada de óxido nítrico e de compostos orgânicos voláteis para predição da gravidade da COVID-19.
31065020.1.0000.5248	Saúde mental em profissionais de saúde frente à Pandemia de COVID-19: informação para ações em saúde do trabalhador
31258720.3.0000.5248	Impactos e percepções da pandemia de COVID-19: vidas em transformação
30598020.0.0000.5269	Rede de Pesquisa em SARS-CoV-2 / COVID-19 na Assistência Perinatal.
30626020.7.0000.0008	Viver com Corona.
31368620.0.0000.5262	Anticorpos recombinantes: uma promissora imunoterapia contra a pandemia COVID-19.
31010820.6.0000.8027	Impacto social gerado na população durante e após o confinamento aplicado como medida de prevenção e controle do SARS-CoV-2 no Brasil, Chile, Equador, Espanha e México.
31997320.5.0000.5269	Avaliação dos fatores demográficos, clínicos, sociais e laborais na saúde física e mental de profissionais de saúde sob impacto da pandemia de COVID-19.
32415220.9.0000.9167	Desenvolvimento e automatização de teste sorológico para detecção de anticorpos contra o SARS-CoV-2 em Amazonas.

continua...

Estudos observacionais	
CAAE	Título
34583420.5.1001.5248	Papel da revacinação com BCG na proteção de profissionais de saúde contra a COVID-19.
32333120.4.0000.5190	Geração de Conhecimento pelo Grupo COVID-IAM em resposta à pandemia Covid-19.
36372820.0.0000.8027	Jovens indígenas no Brasil como líderes na resposta do COVID-19 em suas comunidades.
34866720.1.0000.5248	Tuberculose e BCG: suscetibilidade e proteção a infecção por SARS-CoV-2, em comunidades indígenas do Extremo Sul da Bahia, 2020-2023.
37347820.8.1001.5262	Avaliação do desempenho de protótipos nacionais para o diagnóstico laboratorial da infecção por SARS-CoV-2, visando à implementação da capacidade de resposta brasileira à pandemia de COVID-19
37665620.2.1001.5091	Normas de gênero em programas de controle vetorial no contexto da covid-19
30323620.1.0000.0008	Prospecção de biomarcadores de evolução clínica do COVID-19.
30233120.1.0000.0008	Distanciamento social durante a epidemia de COVID-19 no Brasil
30535320.0.0000.5241	Hábitos saudáveis e estilo de vida durante a pandemia do Covid-19: uma websurvey para a população brasileira
30607920.3.1001.0040	COVPEM - resposta imunoinflamatória in situ associada a formas graves da COVID-19.
30428720.3.0000.5091	Determinação da evolução cronológica de IgM e IgG em pacientes com SARS-CoV-2 e aplicação clínica dos ensaios rápidos de detecção combinada IgM-IgG e de detecção antigênica.
30598320.1.0000.5241	Pandemia de Coronavírus: Mudanças no estilo de vida dos brasileiros.
30609820.2.0000.0040	Avaliação do desempenho de testes sorológicos para diagnóstico de infecção pelo SARS-COV-2.
30162720.8.0000.0040	Vigilância genômica para SARS-CoV-2 nas cidades de Salvador e Feira de Santana, Bahia

Quadro S6. Datas de registro dos estudos clínicos sobre Covid-19 com a participação da Fiocruz, data do parecer da Conep, data de autorização da ANVISA para início do ensaio clínico no Brasil e data de primeira e última inclusão de participantes da pesquisa ou data de término de estudo

Código identificador	Tipo de estudo	Data de registro na plataforma de registro ^a	Data do parecer da Conep	Data da primeira inclusão de participantes do estudo ^b	Data de autorização da ANVISA para o início do ensaio clínico no Brasil ^c	Data da última inclusão de participantes da pesquisa ou data do estudo completo ^d
30246820.0.1001.5262 ou ISRCTN83971151	Intervencional	25/03/2020	26/03/2020	26/03/2020	-	28/02/2021
30152620.1.0000.0005 ou NCT04323527	Intervencional	26/03/2020	23/03/2020	23/03/2020	-	07/06/2020
30504220.5.0000.0005 ou NCT04342650	Intervencional	13/04/2020	08/04/2020	08/04//2020	-	08/06/2020
30615920.2.0000.0005 ou NCT04343729	Intervencional	13/04/2020	18/04/2020	18/04/2020	-	20/10/2020
NCT04355338	Observacional	21/04/2020	-	-	-	-
3472222.0.4000.5262 ou NCT04364022	Intervencional	27/04/2020	12/08/2020	23/04/2020	-	24/03/2021
34490620.9.1001.5262 ou NCT04373733	Intervencional	04/05/2020	01/08/2020	01/05/2020	-	25/06/2021
NCT04386616 ou 34438820.6.1001.0068	Intervencional	13/05/2020	18/07/2020	02/06/2020	-	03/03/2021
NCT04393038 ou 34119120.6.1001.0068	Intervencional	19/05/2020	28/07/2020	01/07/2020	18/06/2020	16/04/2021
NCT04409262 ou 33619320.5.1001.0068	Intervencional	01/06/2020	24/06/2020	16/06/2020	24/06/2020	05/03/2021
NCT04431414	Observacional	16/06/2020	-	-	-	-
NCT04456595 ou 34634620.1.1001.0068	Intervencional	02/07/2020	08/07/2020	21/07/2020	03/07/2020	Ativo, não recrutando Data estimada: 28/02/2022
RBR-7bxhrt ou 30287020.5.1001.5091	Intervencional	14/07/2020	08/04/2020	25/05/2020	-	Recrutando ^e
RBR-62zdkk ou 30846920.7.0000.0008	Observacional	17/07/2020	18/05/2020	-	-	-
RBR-8hmb2r ou 32874720.8.1001.5262	Observacional	27/07/2020	-	-	-	-

continua...

Código identificador	Tipo de estudo	Data de registro na plataforma de registro ^a	Data do parecer da Conep	Data da primeira inclusão de participantes do estudo ^b	Data de autorização da ANVISA para o início do ensaio clínico no Brasil ^c	Data da última inclusão de participantes da pesquisa ou data do estudo completo ^d
NCT04505722 ou 36547420.9.1001.5254	Intervencional	10/08/2020	08/09/2020	07/09/2020	18/08/2020	Ativo, não recrutando Data estimada: 02/01/2023
NCT04614948 ou 42794821.8.1001.5262	Intervencional	04/11/2020	26/03/2021	16/11/2020	18/08/2020	Ativo, não recrutando Data estimada: 31/05/2023
NCT04359810 ou 33395820.8.1001.5262	Intervencional	24/04/2020	02/07/2020	21/04/2020	-	30/12/2020
NCT04807699	Observacional	19/03/2021	-	-	-	-

A) O *site ClinicalTrials.gov* informa que normalmente há um atraso de alguns dias entre a data em que o patrocinador do estudo ou investigador enviou o registro do estudo e a primeira data publicada no site. B) O *site ClinicalTrials.gov* informa que a data de início do estudo é a data real em que o primeiro participante foi inscrito em um estudo clínico. O *site ISRCTN* informa a data de início de recrutamento, mas em acordo com a definição disponível no site permite que o pesquisador coloque a data real ou prevista do início do recrutamento. O *site ReBEC* informa que a data do primeiro recrutamento é uma data prevista. C) Para o estudo NCT04614948, foi utilizada a mesma data de autorização da ANVISA do estudo NCT04505722 pois utilizaram a mesma intervenção com diferença apenas da dose. Além disso, apresentam o mesmo patrocinador. D) O *site ClinicalTrials.gov* não informa a data de última inclusão de participantes. O *site* informa a data em que o último participante de um estudo clínico foi examinado ou recebeu uma intervenção/tratamento para coletar dados finais para as medidas de desfecho primário, medidas de desfecho secundário e eventos adversos (ou seja, a última visita do último participante). O *site ISRCTN* informa a data do término do recrutamento, mas em acordo com a definição disponível no site permite que o pesquisador coloque a data real ou prevista do término do recrutamento. O *site ReBEC* informa que a data do último recrutamento é uma data prevista. E) No dia 31 de março de 2021 e depois, em 31 de março de 2022 foi observado que o *site ReBEC* ainda apresentava no campo situação de recrutamento “recrutando participantes” para o estudo RBR-7bхrt apesar da data prevista para o último recrutamento no *site ReBEC* estar definida como 25/08/2020.

