

# Perfil das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 na América do Sul

Profile of clinical research relating to COVID-19 in South America

Marina Ciconeli<sup>1</sup>, Luis Lopez Martinez<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** a família do vírus Coronavírus é responsável por infecções respiratórias e em 2019 um novo agente foi descoberto na China denominado COVID-19. A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou em janeiro de 2020 que o surto da doença causada pelo novo coronavírus constituiu uma emergência de saúde pública de importância internacional, o que corresponde ao mais alto nível de alerta, conforme previsto no regulamento sanitário internacional. Em março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia. Embora os dados de incidência e prevalência sejam dinâmicos, uma vez que a doença ainda está se alastrando pelo mundo, em maio de 2020 o Brasil ocupava a posição de 5º país com maior número de mortes pela doença e o 2º lugar em número de infectados. Em 22 de maio de 2020 a OMS declarou que a América do Sul se tornara o novo epicentro da COVID-19, sendo o Brasil o país mais afetado. Com o surgimento da pandemia e a urgência em solucionar, controlar e compreender a doença, inúmeras pesquisas clínicas intervencionistas ou epidemiológicas foram iniciadas com esse propósito.

**Objetivo:** este artigo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 na América do Sul durante o período de janeiro de 2020 até julho de 2020 e discutir seus desafios. **Material e Método:** foi realizada busca ativa de pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 registradas na plataforma Clinical Trials. gov, por ser esta uma base de dados pública internacional mantida pela National Library of Medicine (NLM) no National Institutes of Health (NIH) na qual são registradas pesquisas clínicas de iniciativa pública ou privada e desenvolvidas em seres humanos. **Resultados:** dos mais de 2.500 estudos

relacionados à COVID 19 realizados em todo mundo e registrados no Clinical Trials. gov, ao menos 1.400 são intervencionistas. No entanto, quando realizamos a mesma busca restringindo a localização na América do Sul, esses números caem, sendo encontrados 94 estudos relacionados à COVID-19 para todo continente sul-americano. De fato, ao compararmos as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas em outros continentes e registradas no Clinical Trials. Gov durante o mesmo período, podemos observar que a América do Sul estava desenvolvendo um número relativamente baixo de pesquisas ou que os estudos conduzidos nesse continente não estavam sendo devidamente registrados em importante plataforma pública internacional. Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID 19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov, 67% são pesquisas intervencionistas e 33% são pesquisas observacionais, o que pode refletir a falta de incentivos para pesquisas epidemiológicas que permitam a importante caracterização de doenças e populações na América do Sul. Nossos dados demonstram que ao estratificarmos as pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas (Fase I, II, III e IV) a grande maioria dos estudos intervencionistas são de Fase III e Fase II, sendo apenas uma pequena parte constituída por estudos Fase I e Fase IV. Entre os estudos intervencionistas com intervenção farmacológica ou terapêutica, foram encontrados três grupos de tratamento: Hidroxicloroquina ou Cloroquina (n=15), Plasma ou Plasma Convalescente (n=9), Ivermectina (n=2), Dexametasona (n=2) e Vacinas (n=2). Importante observar que dentre os estudos com Hidroxicloroquina ou Cloroquina em 7 pesquisas existia associação com Azitromicina e em 4 pesquisas existia um braço com placebo. Isso se deve ao fato da urgência na busca de um tratamento eficaz para controlar os sintomas e complicações da doença, o que resultou em pesquisas clínicas Fase III na tentativa de encontrar novas indicações para medicamentos já conhecidos cujos grupos farmacológicos poderiam apresentar resultados favoráveis, principalmente através de ações anti-inflamatórias ou antivirais. Dentre as pesquisas intervencionistas, 21,4% envolveram intervenção não-farmacológica, como por exemplo, terapia de fotobiomodulação, intervenção com atividades físicas ou investigação sobre a transmissão e propagação do vírus, sugerindo que esse fato pode estar relacionado com

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP – Brasil

**Trabalho realizado:** Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Pesquisa Clínica e Medical Affairs. São Paulo – SP – Brasil

**Endereço para correspondência:** Marina Ciconeli. Rua José Correia Lima, 115 - Bloco 22 – apto 31 - Jardim Felicidade - 05143-020 – São Paulo – SP – Brasil. E-mail: marina.ciconeli@yahoo.com.br

as características das síndromes respiratórias agudas, onde a intervenção não farmacológica, como por exemplo através de atividades físicas ou fisioterapêuticas, pode ter resultados favoráveis no tratamento ou redução do agravo da doença. Ao estratificarmos as pesquisas clínicas internacionais na América do Sul, encontramos predominância de pesquisas envolvendo vacinas e estudos intervencionistas Fase III, o que indica tratar-se de um novo tratamento. Entre os estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país da América do Sul, encontramos estudos intervencionistas, porém sem uma predominância de Fase de desenvolvimento, e estudos observacionais. Foram encontrados 53% de estudos conduzidos em um único centro de pesquisas (uni-cêntricos), o que pode indicar estudos de iniciativa do investigador ou pesquisas acadêmicas, e 47% de estudos multicêntricos ocorrendo simultaneamente em vários centros de pesquisa ao redor do mundo ou em território de seu próprio país. O fato da maioria das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul estarem sendo conduzidas localmente em um único centro de pesquisas e serem estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país, reforça a pouca atratividade dos países sul-americanos para receber investimentos na condução rápida de estudos multicêntricos internacionais. Por outro lado, parte do financiamento da pesquisa em países como o Brasil ocorre localmente através de agências públicas de fomento. Além disso, universidades sul-americanas como a Universidade de São Paulo - USP, Universidade de Campinas - UNICAMP, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP e Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (Brasil); Universidad de Chile e Pontificia Universidad Católica (Chile); Universidad de Córdoba e Universidad Austral (Argentina); e Universidad de los Andes (Colômbia) estão entre as melhores instituições da América Latina segundo avaliação de um dos principais rankings universitários do mundo, o Times Higher Education. Essa publicação britânica considera em sua avaliação critérios como ensino, pesquisa, citações, visão internacional e transferência de conhecimento. Esse fato pode ajudar a explicar a maior quantidade de pesquisas nacionais ou locais em comparação a participação da América do Sul em estudos multicêntricos internacionais. Em relação as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials gov envolvendo o Brasil encontramos dados semelhantes em relação aos demais países sul-americanos. Todos os estudos internacionais que tiveram participação de centros de pesquisa brasileiros foram intervencionistas. A baixa condução de pesquisas clínicas em países fortemente afetados pela COVID-19, como Peru, Equador e Guiana Francesa, com até 5 estudos cada, Bolívia, Uruguai e Venezuela, desenvolvendo apenas 1 estudo cada, ou Guiana, Paraguai e Suriname, onde nenhuma pesquisa estava em andamento envolvendo a população local, sugere baixo incentivo, dificuldades regulatórias, pouco interesse da indústria farmacêutica multinacional neste mercado con-

sumidor ou falta de infraestrutura local para a condução de pesquisas clínicas em grande parte dos países da América do Sul. Ao compararmos as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas em outros continentes e registradas no Clinical Trials. Gov durante o mesmo período podemos observar que a América do Sul estava desenvolvendo um número relativamente baixo de estudos e que tais pesquisas eram em sua maioria intervencionistas de Fase III de desenvolvimento farmacológico, sendo Hidroxicloroquina o fármaco mais investigado e por vezes associado à Azitromicina. **Conclusão:** os resultados encontrados demonstraram, como descrito na literatura, que existe uma tendência mundial em que apenas quando se adquire excelência em estudos de Fase III é que um país começa a ser considerado para estudos mais complexos como Fase I e Fase II. Esse cenário foi observado mesmo em uma situação onde a América do Sul foi considerada como epicentro da doença alvo de tais pesquisas clínicas e que, portanto, existiria a rápida disponibilidade de participantes voluntários de pesquisa e resultados benéficos para a população local. Este fato pode significar que as pesquisas sul-americanas não estão sendo registradas adequadamente em base de dados pública internacional ou evidenciar o baixo incentivo à pesquisa clínica na região.

**Palavras-chave:** Coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2, SARS-CoV-2, Coronavírus, COVID-19, Hidroxicloroquina, Azitromicina, Pesquisa clínica, América do Sul

## Abstract

**Introduction:** The Coronavirus virus family is responsible for respiratory infections and in 2019 a new agent was discovered in China named COVID-19. The World Health Organization (WHO) declared in January 2020 that the outbreak of the disease caused by the new coronavirus constituted a public health emergency of international importance, which corresponds to the highest level of alert, as provided for in the international health regulation. In March 2020, COVID-19 was characterized by WHO as a pandemic. Although the incidence and prevalence data are dynamic, since the disease is still spreading around the world, in May 2020, Brazil ranked 5th in terms of the number of deaths from the disease and the 2nd in number of infected. On May 22, 2020, WHO declared that South America had become the new epicenter of COVID-19, with Brazil being the country most affected. With the emergence of the pandemic and the urgency to solve, control and understand the disease, numerous interventional or epidemiological clinical researches have been initiated for this purpose. **Objective:** This article sought to identify the profile of clinical research related to COVID-19 in South America during the period from January 2020 to July 2020 and to discuss its challenges. **Material and Method:** an

active search for clinical research related to COVID-19 registered on the ClinicalTrials.gov platform was performed, as this is an international public database maintained by the National Library of Medicine (NLM) at the National Institutes of Health (NIH) in which clinical research of public or private initiative and developed in human beings is registered. **Results:** of more than 2,500 studies related to COVID 19 conducted worldwide and registered in ClinicalTrials.gov, at least 1,400 are interventionalists. However, when we perform the same search restricting the location in South America, these numbers drop, and 94 studies related to COVID-19 are found for the entire South American continent. In fact, when comparing the clinical research related to COVID-19 being done on other continents and registered in the ClinicalTrials.gov during the same period, we can notice that South America was developing a relatively low number of studies or the amount of studies conducted on that continent were not being properly registered on an important international public platform. Among the clinical research related to COVID 19 conducted in South America and registered in ClinicalTrials.gov, 67% are interventional research and 33% are observational research, which may reflect the lack of incentives for epidemiological research that allow the important characterization of diseases and populations in South America. Our data show that by stratifying clinical pharmacological intervention research (Phase I, II, III and IV) the vast majority of interventional studies are Phase III and Phase II, with only a small part consisting of Phase I and Phase IV studies. Among the interventional studies with pharmacological or therapeutic intervention, three treatment groups were found: Hydroxychloroquine or Chloroquine (n = 15), Plasma or Convalescent Plasma (n = 9), Ivermectin (n = 2), Dexamethasone (n = 2) and Vaccines (n = 2). It is important to note that among the studies with Hydroxychloroquine or Chloroquine in 7 studies there was an association with Azithromycin and in 4 studies there was an arm with placebo. This is due to the urgency in the search for an effective treatment to control the symptoms and complications of the disease, which resulted in Phase III clinical research in an attempt to find new indications for known drugs whose pharmacological groups could present favorable results, mainly through anti-inflammatory or antiviral actions. Among the interventional research, 21.4% involved non-pharmacological intervention, such as photobiomodulation therapy, intervention with physical activities or research on the transmission and spread of the virus, suggesting that this fact may be related to the characteristics of respiratory syndromes. acute, where non-pharmacological intervention, such as through physical or physiotherapeutic activities, can have favorable results in the treatment or reduction of the disease. When stratifying international clinical research in South America, we found a predominance of research involving vaccines and Phase III interventional studies,

which indicates that it is a new treatment. Among the national studies, that is, conducted in a single country in South America, we find interventionist studies, however without a predominance of the Development Phase, and observational studies. There were 53% of studies conducted in a single research center (single-center), which may indicate investigator-initiated studies or academic research, and 47% of multicenter studies occurring simultaneously in various research centers around the world or in territory of your own country. The fact that most clinical research related to COVID-19 conducted in South America is being conducted locally in a single research center and is national studies, that is, conducted in a single country, reinforces the low attractiveness of South American countries to receive investments in the rapid conduct of international multicenter trials. On the other hand, part of the funding for research in countries like Brazil occurs locally through public funding agencies. In addition, South American universities such as the University of São Paulo - USP, University of Campinas - UNICAMP, Federal University of São Paulo - UNIFESP and Federal University of Rio de Janeiro - UFRJ (Brazil); Universidad de Chile and Pontificia Universidad Católica (Chile); Universidad de Córdoba and Universidad Austral (Argentina); and Universidad de los Andes (Colombia) are among the best institutions in Latin America according to an evaluation of one of the main university rankings in the world, the Times Higher Education. This British publication considers criteria such as teaching, research, citations, international vision and knowledge transfer in its evaluation. This fact may help to explain the greater amount of national or local research compared to South America's participation in international multicenter studies. Regarding the clinical research related to COVID-19 conducted in South America and registered in the ClinicalTrials.gov involving Brazil, we found similar data in relation to the other South American countries. All international studies with the participation of Brazilian research centers were interventionalist. The low conduct of clinical research in countries strongly affected by COVID-19, such as Peru, Ecuador and French Guiana, with up to 5 studies each, Bolivia, Uruguay and Venezuela, developing only 1 study each, or Guyana, Paraguay and Suriname, where none research was underway involving the local population, suggests low incentives, regulatory difficulties, little interest from the multinational pharmaceutical industry in this consumer market or lack of local infrastructure for conducting clinical research in most countries in South America. COVID-19-related clinics conducted on other continents and registered in ClinicalTrials.gov during the same period, we can observe that South America was developing a relatively low number of studies and that these studies were mostly Phase III pharmacological development interventions, with Hydroxychloroquine being the most investigated drug and sometimes associated with Azithromycin. **Conclusion:** the results found showed, as described in the literature, that there

*is a worldwide trend in which only when it acquires excellence in Phase III studies does a country begin to be considered for more complex studies such as Phase I and Phase II. This scenario was observed even in a situation where South America was considered to be the epicenter of the disease targeted by such clinical research and, therefore, there would be a rapid availability of voluntary research participants and beneficial results for the local population. This fact may mean that South American research is not being properly registered in an international public database or evidence of the low incentive for clinical research in the region.*

**Keywords:** Acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, Coronavirus, COVID-19, Hydroxychloroquine, Azithromycin, Clinical research, South America

## Introdução

### Pesquisa Clínica

A origem da Pesquisa Clínica dá-se na medicina baseada em evidência que surgiu com a intuição de “nortear as tomadas de decisões sobre os cuidados em saúde, o compromisso da busca explícita e honesta das melhores evidências científicas da literatura médica”<sup>(1)</sup>.

Segundo Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n.º. 466, de 12 de dezembro de 2012, entende-se pesquisa clínica como sendo pesquisa envolvendo seres humanos, como a pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos. (Resolução 466/12)<sup>(2)</sup>.

O delineamento da pesquisa clínica é um fator determinante do sucesso do projeto, sendo que o desenho do estudo deve ser designado através de uma análise com intuito de atingir o objetivo de forma eficiente<sup>(3-4)</sup>. De acordo com o seu delineamento a pesquisa clínica pode ser classificada em não intervencionista e intervencionista

### Pesquisa Clínica Não-Intervencionista

Conforme definição de Costa, a epidemiologia é o estudo “da distribuição e dos determinantes das doenças ou condições relacionadas à saúde em populações especificadas e mais recentemente, foi incorporada à definição de Epidemiologia a “aplicação desses estudos para controlar problemas de saúde”<sup>(5)</sup>.

Dentre os estudos epidemiológicos, existem dois modelos de estudos observacionais **longitudinais**: caso-controle e coorte. Em ambos os casos, comumente, são utilizados dois grupos comparadores, sendo estes

estudos analíticos, observacionais e retrospectivos. No caso de estudo coorte também existem estudos prospectivos<sup>(3-4)</sup>. Estudos observacionais são mais empregados em doenças raras ou para descrever a distribuição e variáveis de desfecho<sup>(6)</sup>.

Assim sendo, os estudos observacionais **longitudinais** podem ser:

- **Caso-controle:** nesse modelo os sujeitos são divididos em dois grupos: os que possuem a doença/condição (caso) e os que não possuem (controle). Nesse caso o parâmetro a ser estudado é a exposição ou não a um fator<sup>(3-4)</sup>.
- **Coorte:** nesse modelo, também são utilizados grupos de caso-controle, no entanto, após um período pré-definido pelo projeto, *compara-se a proporção dos que ficaram doentes dentre os expostos, e a proporção dos que ficaram doentes entre os não expostos*<sup>(3-4)</sup>.

Um outro tipo de estudo observacional é o **transversal**. Este modelo descreve a situação ou fenômeno em um momento não definido, com apenas um grupo (caso) e conforme Hochman, nesse modelo não há necessidade de saber o tempo de exposição de uma causa para gerar um efeito, sendo esse modelo *utilizado quando a exposição é relativamente constante no tempo e o efeito (ou doença) é crônico*<sup>(7)</sup>.

Pesquisas clínicas transversais podem ser prospectivas ou retrospectivas, e são utilizadas com objetivo de estimar a manifestação de uma doença ou evento em um momento não definido e segundo Hochman, “o modelo transversal é utilizado quando a exposição é relativamente constante no tempo e o efeito (ou doença) é crônico”<sup>(7-8)</sup>.

### Pesquisa Clínica Intervencionista

As pesquisas clínicas intervencionistas também são conhecidas como “experimentais” e costumam ser randomizadas, o que significa que assim como as pesquisas de coorte e caso-controle existe mais de um grupo a ser analisado (por exemplo: medicação ativa versus placebo), mas nesse caso, os participantes da pesquisa são alocados de forma aleatória nos grupos antes da intervenção a ser investigada<sup>(6-8)</sup>.

Nesse modelo de pesquisa, é importante que os grupos analisados sejam o mais uniforme possível de forma que a única diferença entre eles seja a intervenção empregada de acordo com o grupo randomizado. Essa pesquisa é considerada “padrão-ouro” devido à alta precisão, significância estatística e por determinar efeito de uma terapêutica e alterar a prática clínica diária<sup>(3,6-8)</sup>.

As pesquisas clínicas intervencionistas podem ser farmacológicas ou não farmacológicas, como por exemplo estudos de melhoria de qualidade de vida, intervenção em dietas, mudanças comportamentais ou novas práticas clínicas não envolvendo fármacos<sup>(10,3,6)</sup>.

As **pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas** são divididas em quatro fases (Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV) definidas para que a segurança do participante da pesquisa não seja comprometida e a toxicidade e eficácia sejam devidamente observadas.<sup>(3,7.)</sup>

Apesar da importância científica das pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas, é importante ressaltar que esse processo é dispendioso e demorado, podendo levar até 13 anos desde o desenvolvimento do novo fármaco até a conclusão do estudo Fase III, que representa a última fase antes da sua comercialização<sup>(11,22)</sup>.

A pesquisa clínica em seres humanos, deve ser realizada de forma ética, pragmática e seguindo as Boas Práticas Clínicas, pois somente através de evidências científicas obtidas por meio destes estudos os procedimentos, medicamentos e equipamentos receberão sua aprovação para utilização e comercialização<sup>(12)</sup>.

### Pesquisas Clínicas Relacionadas à COVID-19

A família do vírus *Coronavírus* é responsável por infecções respiratórias e em 2019 um novo agente do coronavírus foi descoberto na China denominado COVID-19<sup>(13)</sup>. Essa doença age pelo receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2), sendo transmitido por gotículas de saliva, espirro e tosse e pode resultar em morte<sup>(14)</sup>.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 30 de janeiro de 2020, que o surto da doença causada pelo novo coronavírus (COVID-19) constitui uma emergência de saúde pública de importância internacional, o que corresponde ao mais alto nível de alerta, conforme previsto no regulamento sanitário internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela OMS como uma pandemia<sup>(13,15)</sup>.

Embora os dados de incidência e prevalência sejam dinâmicos, uma vez que a doença ainda está em desenvolvimento e se alastrando pelo mundo, em maio de 2020, o Brasil ocupava a posição de 5º país com maior número de mortes pela doença no mundo e o 2º lugar em número de infectados<sup>(14,23-24)</sup> (Tabela 1).

Tabela 1

#### Número de contaminados e mortes por país

País	Mortes	Infectados
EUA	102 mil	1,76 milhões
Reino Unido	38,2 mil	274 mil
Itália	33,2 mil	230 mil
França	28,7 mil	187 mil
Brasil	<b>27,8 mil</b>	<b>465 mil</b>

Fonte: (CSSE, 2020, The National Library of Medicine, 2020)<sup>(14,23)</sup>

Em 22 de maio de 2020 a OMS declarou que a América do Sul se tornara o novo epicentro da COVID-19, sendo o Brasil o país mais afetado<sup>(16)</sup>.

Com o surgimento da pandemia e a urgência em solucionar, controlar e compreender a doença, inúmeras pesquisas clínicas intervencionistas ou epidemiológicas foram iniciadas com esse propósito.

### Objetivo

Este estudo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 na América do Sul durante o período de janeiro de 2020 até julho de 2020 e discutir seus desafios.

### Método

#### Pesquisa

Para esta pesquisa foram consideradas pesquisas clínicas e acesso expandido. De acordo com a RDC 38 - ANVISA, programa acesso expandido é um programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na ANVISA ou não disponível comercialmente no país, que esteja em estudo de Fase III em desenvolvimento ou concluído, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados<sup>(17,4)</sup>

#### Delineamento

A presente pesquisa consistiu em um estudo transversal e descritivo, utilizando-se metodologia descrita e validada na literatura científica<sup>(18)</sup>.

Foi realizado um levantamento no banco de dados Clinical Trials.gov<sup>(20)</sup> das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 na América do Sul registradas no período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de julho de 2020. Para esse levantamento a base de dados Clinical Trials.gov<sup>(20)</sup> foi acessada em 17 de julho de 2020 às 12h40min.

Foram utilizadas as palavra-chave: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, COVID-19, covid 19, coronavirus infection and SARS-CoV-2.

#### Base de Dados

O presente artigo foi realizado através da busca ativa de pesquisas registradas no clinicaltrials.gov, uma vez que este diretório é contemplado na RDC 9/2015 – ANVISA em seu Art 3º, item IV “d) comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO) ou outras reconhe-

cidas pelo International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)<sup>(19)</sup>.

O Clinical Trials. gov é uma base de dados pública mantida pela National Library of Medicine (NLM) no National Institutes of Health (NIH) na qual são registrados estudos clínicos desenvolvidos em seres humanos, tanto de iniciativa pública como privada. Essa base de dados foi criada em 1997 como resultado do ato de modernização da administração de alimentos e medicamentos (Food and Drug Administration Act of 1997 – FDAMA) que exigiu que o departamento de saúde e serviços humanos dos EUA estabelecesse um registro de informações de pesquisas clínicas financiadas pelo governo e de iniciativa privada. As informações são atualizadas pelos patrocinadores dos estudos ou pelo investigador principal<sup>(19-20)</sup>.

### Análise Estatística

Os dados extraídos da base de dados Clinical Trials.gov<sup>(20)</sup> foram registrados em uma planilha com uso do programa Microsoft Excel<sup>®</sup> 2010. Após a checagem da consistência dos dados foi realizada a análise descritiva.

### Aspectos Éticos

Por se tratar de uma extração de dados de uma base de consulta pública, o estudo dispensou submissão ao Comitê de Ética Em Pesquisa (CEP), fundamentado no que orienta a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que aborda pesquisa envolvendo seres humanos.

### Recursos Financeiros

Esta pesquisa não implicou ônus financeiros para a Instituição e os autores, por sua vez, declaram ausência de financiamento ou conflito de interesse.

### Resultados e Discussão

Dos mais de 2.500 estudos relacionados à COVID-19 realizados em todo mundo e registrados no Clinical Trials. gov<sup>(20)</sup>, ao menos 1.400 são intervencionistas (Tabela 2).

No entanto, quando realizamos a mesma busca restringindo a localização na América do Sul, esses números caem, sendo encontrados 94 estudos para todo continente sul-americano (Tabela 3).

Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>, nossos dados demonstram que 67% são pesquisas intervencionistas e 33% são pesquisas observacionais (Tabela 4 e Figura 1).

Tabela 2

#### Pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas mundialmente e registradas no Clinical Trials. Gov

Termos	Resultados da busca
COVID-19	2.531 estudos

Fonte: (Clinical Trials. Gov)<sup>(20)</sup>

Tabela 3

#### Pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>

Região	Número de pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19
América do Sul	94
Brasil	53
Argentina	20
Colômbia	13
Chile	5
Peru	5
Equador	3
Guiana Francesa	3
Bolívia	1
Uruguai	1
Venezuela	1

Nota: alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. (Fonte: Clinical Trials. Gov)<sup>(20)</sup>

Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>, nossos dados demonstram que ao estratificarmos as pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas (Fase I, II, III e IV) observamos que a grande maioria dos estudos intervencionistas são de Fase II (24%) e Fase III (48%), sendo apenas uma pequena parte constituída por estudos Fase I (9%) e Fase IV (7%). Esses resultados estão representados na Tabela 5 e Figura 2.

Tabela 5  
Figura 2

Dentre as 70 pesquisas intervencionistas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no clinicaltrials.gov, 21,4% envolveram intervenção não-farmacológica, como por exemplo, terapia de fotobiomodulação, intervenção com atividades físicas ou investigação sobre a transmissão e propagação do vírus.

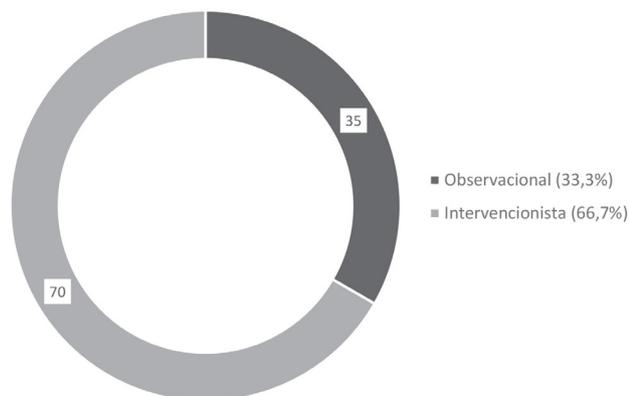
Entre os estudos intervencionistas com interven-

Tabela 4

**Pesquisas clínicas intervencionistas e observacionais relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>**

País	Número de estudos	Tipo estudo
Argentina	20	Intervencionista: 12 (60%) Observacional: 08 (40%)
Bolívia	01	Observacional: 01 (100%)
Brasil	53	Intervencionista: 40 (75%) Observacional: 13 (25%)
Chile	05	Intervencionista: 03 (60%) Observacional: 02 (40%)
Colômbia	13	Intervencionista: 11 (85%) Observacional: 02 (15%)
Equador	03	Intervencionista: 01 (34%) Observacional: 02 (66%)
Guiana Francesa	03	Intervencionista: 01 (34%) Observacional: 02 (66%)
Peru	05	Intervencionista: 02 (40%) Observacional: 03 (60%)
Uruguai	01	Observacional: 01 (100%)
Venezuela	01	Observacional: 01 (100%)

Nota: alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. (Fonte: Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>)



**Figura 1** - Pesquisas clínicas intervencionistas e observacionais relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>. Nota: alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. (Fonte: Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>)

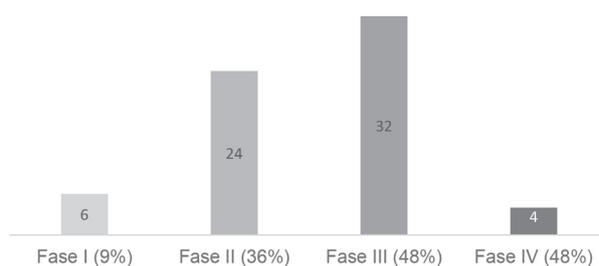
ção farmacológica ou terapêutica, foram encontrados três grupos de tratamento: Hidroxicloroquina ou Cloroquina (n=15), Plasma ou Plasma Convalescente (n=9), Ivermectina (n=2), Dexametasona (n=2) e Vacinas (n=2).

Tabela 5

**Pesquisas clínicas intervencionistas Fase I, II, III e IV relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. gov<sup>(20)</sup>**

País	Número de estudos	Fases dos estudos
Argentina	10	Fase 2: 03 (30%) Fase 3: 06 (60%) Fase 4: 01 (10%)
Brasil	32	Fase 1: 04 (13%) Fase 2: 10 (31%) Fase 3: 15 (47%) Fase 4: 03 (09%)
Chile	05	Fase 2: 02 (50%) Fase 3: 02 (50%)
Colômbia	17	Fase 1: 02 (12%) Fase 2: 08 (47%) Fase 3: 07 (41%)
Equador	01	Fase 2: 01(100%)
Peru	02	Fase 3: 01(100%)

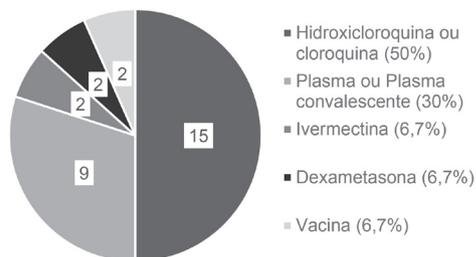
Notas: **1-** Alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. **2-** Alguns estudos relacionados à COVID-19 foram cadastrados com mais de uma fase. **3-** Estudos observacionais não são classificados pelas fases da pesquisa clínica. **4-** Bolívia, Guiana Francesa, Uruguai e Venezuela não estavam realizando pesquisas clínicas farmacológicas relacionadas à COVID-19 no momento desta pesquisa. (Fonte: Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>)



**Figura 2** - Pesquisas clínicas intervencionistas Fase I, II, III e IV relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>

Importante observar que dentre os estudos com Hidroxicloroquina ou Cloroquina (n=15), 7 pesquisas estavam associadas à Azitromicina e em outras 4 pesquisas, existia um braço de tratamento com placebo.

Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>, foram encontrados 56 (53%) estudos conduzidos em um único centro de pesquisas (unicêntricos), o que em sua maioria representa estudos de iniciativa do investigador realizado em sua clínica ou hospital de atuação, e 49 (47%) estudos multicêntricos ocorrendo simultaneamente em vários



**Figura 3** - Pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>.

centros de pesquisa ao redor do mundo ou localmente em território nacional de seu próprio país (Figura 4).

Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>, foram encontrados 27 estudos internacionais (25%) e 78 estudos desenvolvidos em território nacional (75%). (Figura 5).

Nossos dados demonstram que ao estratificarmos as pesquisas clínicas internacionais, encontramos estudos envolvendo vacinas e estudos intervencionistas Fase II e Fase III, o que indica tratar-se de um novo fármaco. Entre os estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país, encontramos estudos intervencionistas, sem uma predominância de Fase de desenvolvimento, e estudos observacionais.

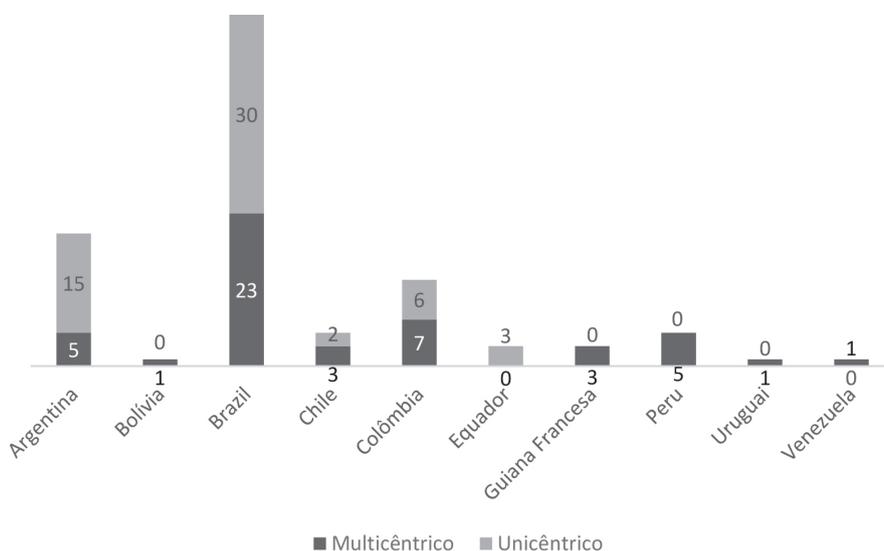
Em relação as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. gov<sup>(20)</sup> envolvendo o Brasil, encontramos dados semelhantes em relação aos demais países sul-americanos. Todos os estudos internacionais que tiveram participação de centros de pesquisa brasileiros

foram intervencionistas e entre os estudos nacionais foram registrados estudos observacionais e estudos intervencionistas, sendo estes na sua maioria estudos de Fase III.

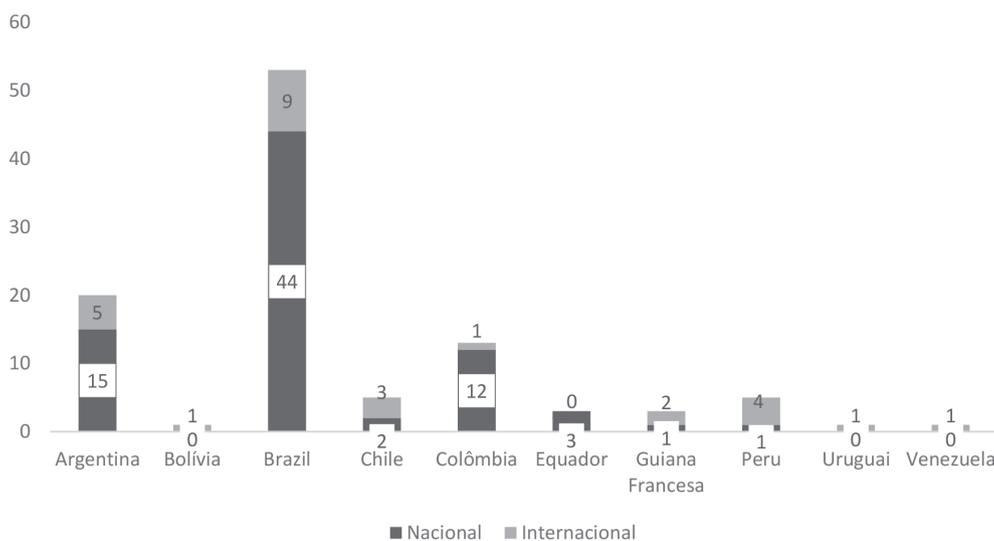
De acordo com a literatura, a maior parte dos estudos clínicos realizados no Brasil são estudos Fase III e IV e grande parte dos Patrocinadores investe somente em Estudos de Fase III no Brasil. Essa é uma tendência nacional que corresponde à tendência mundial, em que apenas quando se adquire excelência em Estudos de Fase III é que o país começa a ser considerado para estudos mais complexos como Fase II e mesmo Fase I<sup>(21)</sup>.

Ao estratificarmos as pesquisas clínicas internacionais na América do Sul, encontramos predominância de pesquisas envolvendo vacinas e estudos intervencionistas Fase III, o que indica tratar-se de um novo fármaco. Entre os estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país da América do Sul, encontramos estudos intervencionistas sem uma predominância de Fase de desenvolvimento e estudos observacionais. Foram encontrados 53% de estudos conduzidos em um único centro de pesquisas (unicêntricos), o que em sua maioria representa estudos de iniciativa do investigador ou pesquisas acadêmicas, e 47% de estudos multicêntricos ocorrendo simultaneamente em vários centros de pesquisa ao redor do mundo ou em território de seu próprio país.

O fato da maioria das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul estarem sendo conduzidas localmente em um único centro de pesquisas e serem estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país, reforça a pouca



**Figura 4** - Pesquisas clínicas conduzidas em um único centro de pesquisa (unicêntricas) ou multicêntricas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>. Nota: alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. (Fonte: Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup>).



**Figura 5** - Pesquisas clínicas nacionais e internacionais relacionadas à COVID 19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials. gov<sup>(20)</sup>. Nota: alguns estudos foram conduzidos em mais de um país sul americano simultaneamente e foram contabilizados uma única vez na soma geral do continente: número total de estudos na América do Sul n= 94. (Fonte: Clinical Trials. Gov)<sup>(20)</sup>.

atratividade dos países sul-americanos para receber investimentos na condução rápida de estudos multicêntricos internacionais. Por outro lado, parte do financiamento da pesquisa em países como o Brasil ocorre localmente através de agências públicas de fomento. Além disso, universidades sul-americanas como a Universidade de São Paulo - USP, Universidade de Campinas - UNICAMP, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP e Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ (Brasil); Universidad de Chile e Pontificia Universidad Católica (Chile); Universidad de Córdoba e Universidad Austral (Argentina); e Universidad de los Andes (Colômbia) estão entre as melhores instituições da América Latina segundo avaliação de um dos principais rankings universitários do mundo, o Times Higher Education. Essa publicação britânica considera em sua avaliação critérios como ensino, pesquisa, citações, visão internacional e transferência de conhecimento. Esse fato pode ajudar a explicar a maior quantidade de pesquisas nacionais ou locais em comparação a participação da América do Sul em estudos multicêntricos internacionais.

Ao compararmos as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas em outros continentes e registradas no Clinical Trials. Gov<sup>(20)</sup> durante o mesmo período, podemos observar que a América do Sul está desenvolvendo um número relativamente baixo de estudos ou que os estudos conduzidos em nosso continente não estão sendo devidamente registrado nesta importante plataforma internacional de dados de pesquisa. Tabela 6.

A baixa condução de pesquisas clínicas em países fortemente afetados pela COVID-19, como Peru,

Região	Estudos
Europa	974 estudos
Estados Unidos	528 estudos
Ásia Oriental	147 estudos
África	109 estudos
América do Sul	94 estudos

Equador e Guiana Francesa, com até 5 estudos cada, Bolívia, Uruguai e Venezuela, desenvolvendo apenas 1 estudo cada, ou Guiana, Paraguai e Suriname, onde nenhuma pesquisa estava em andamento envolvendo a população local, sugere baixo incentivo, dificuldades regulatórias, pouco interesse da indústria farmacêutica multinacional neste mercado consumidor ou falta de infraestrutura local para a condução de pesquisas clínicas em grande parte dos países da América do Sul.

## Conclusão

Dos mais de 2.500 estudos relacionados à COVID-19 realizados em todo mundo e registrados no Clinical Trials gov<sup>(20)</sup>, ao menos 1.400 são intervencionistas. No entanto, quando realizamos a mesma busca restringindo a localização na América do Sul, esses números caem, sendo encontrados 94 estudos relacionados à COVID-19 para todo continente sul-americano. De fato, ao compararmos as pesquisas

clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas em outros continentes e registradas no Clinical Trials gov<sup>(20)</sup> durante o mesmo período, podemos observar que a América do Sul estava desenvolvendo um número relativamente baixo de pesquisas ou que os estudos conduzidos nesse continente não estavam sendo devidamente registrados em importante plataforma pública internacional.

Entre as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul e registradas no Clinical Trials gov, 67% são pesquisas intervencionistas e 33% são pesquisas observacionais, o que pode refletir a falta de incentivos para pesquisas epidemiológicas que permitam a importante caracterização de doenças e populações na América do Sul.

Ao estratificarmos as pesquisas clínicas intervencionistas farmacológicas observamos que a grande maioria dos estudos intervencionistas é de Fase III e Fase II, sendo apenas uma pequena parte constituída por estudos Fase I e Fase IV. Isso se deve ao fato da urgência na busca de um tratamento eficaz para controlar os sintomas e complicações da doença, o que resultou em pesquisas clínicas Fase III na tentativa de encontrar novas indicações para medicamentos já conhecidos cujos grupos farmacológicos poderiam apresentar resultados favoráveis, principalmente através de ações anti-inflamatórias ou antivirais. Dentre as pesquisas intervencionistas, 21,4% envolveram intervenção não-farmacológica, como por exemplo, terapia de fotobiomodulação, intervenção com atividades físicas ou investigação sobre a transmissão e propagação do vírus, sugerindo que esse fato pode estar relacionado com as características das síndromes respiratórias agudas, onde a intervenção não farmacológica, como por exemplo através de atividades físicas ou fisioterapêuticas, pode ter resultados favoráveis no tratamento ou redução do agravo da doença.

O fato da maioria das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas na América do Sul estarem sendo conduzidas localmente em um único centro de pesquisas e serem estudos nacionais, ou seja, conduzidos em um único país, reforça a pouca atratividade dos países sul-americanos para receber investimentos na condução rápida de estudos multicêntricos internacionais. Por outro lado, parte do financiamento da pesquisa em países como o Brasil ocorre localmente através de agências públicas de fomento.

Ao compararmos as pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 realizadas em outros continentes, registradas no Clinical Trials gov<sup>(20)</sup> durante o mesmo período, podemos observar que a América do Sul estava desenvolvendo um número relativamente baixo de estudos e que tais pesquisas eram em sua maioria intervencionistas de Fase III de desenvolvimento far-

macológico, sendo Hidroxicloroquina o fármaco mais investigado e por vezes associado à Azitromicina. Os resultados encontrados demonstraram, como descrito na literatura, que existe uma tendência mundial em que apenas quando se adquire excelência em estudos de Fase III é que um país começa a ser considerado para estudos mais complexos como Fase I e Fase II. Esse cenário foi observado mesmo em uma situação onde a América do Sul foi considerada como epicentro da doença alvo de tais pesquisas clínicas e que, portanto, existiria a rápida disponibilidade de participantes voluntários de pesquisa e resultados benéficos para a população local. Este fato pode significar que as pesquisas sul-americanas não estão sendo registradas adequadamente em base de dados pública internacional ou evidenciar o baixo incentivo à pesquisa clínica na região.

## Referências

1. Alvaro NA, Castro AA. Medicina baseada em evidências: o elo entre a boa ciência e a boa prática. Rev Imagem. [Internet]. 1998 [citado 2020 Jun 15]; 20(1):5-9. Disponível em: <[http://www.centrocohranedobrasil.com.br/apl/artigos/artigo\\_517.pdf](http://www.centrocohranedobrasil.com.br/apl/artigos/artigo_517.pdf)>
2. Brasil. Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012. [Internet]. [citado 2020 Jun 15]. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/reso466.pdf>>.
3. Nedel WF, Silveira F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. Rev Bras Ter Intensiva. 2016; 28( 3 ):256-60.
4. Hulley SB, Cumming SR, Browner WS, Grady DG, Hearst NB, Newman TB. Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica. 3ª. ed. Porto Alegre: Artmed; 2008. 384p.
5. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. Epidemiol Serv. Saúde. 2003; 12( 4):189-201.
6. Pereira DAA, Vieira SA, Fogal AS, Ribeiro AQ, Franceschini SCC. Aspectos metodológicos na construção de projetos de pesquisa em nutrição clínica. Rev Nutr. 2014; 27 (5):597-604.
7. Hochman B, Nahas FX, Oliveira Filho RS, Ferreira LM. Desenhos de pesquisa. Acta Cir. Bras. 2005; 20 (Suppl 2): 2-9..
8. Bastos JLD, Duquia RP. Notas de epidemiologia e estatística: um dos delineamentos mais empregados em epidemiologia: estudo transversal. Sci Med. 2007; 17(4):229-32.
9. Oliveira MAP. Entendendo ensaios clínicos randomizados. Bras J Video-Sur. 2010; 4(3):176-80.
10. Amaral DR, Rossi MB, Lopes CT, Lopes JL. Intervenções não farmacológicas para melhor qualidade de vida na insuficiência cardíaca: revisão integrativa. Rev Bras Enferm. 2017; 70(1):198-209.
11. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA). Guia 2019 Interfarma. [Internet]. 2019. [citado 2020 Jun 10]. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/guia-interfarma-2019-interfarma2.pdf>>
12. Hospital Israelita Albert Einstein. O que é a pesquisa clínica?. [Internet]. [citado 2020 Jun 10]. Disponível em: <<https://www.einstein.br/pesquisa/pesquisa-clinica/o-que-e>>.
13. Organização Pan-americana da Saúde (OPAS). Folha informativa COVID-19 - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 2020. [Internet]. [citado 2020 Jun 12]. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875)>

14. Center for Systems Science and Engineering (CSSE). Coronavirus COVID-19 Global Cases. [Internet]. [citado 2020 Jun 5]. Disponível em: <<https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>>
15. Brasil. Ministério da Saúde. Sobre a doença: O que é COVID-19. Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020. [citado 2020 Maio 16]. Disponível em: <<https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#o-que-e-covid>>
16. Organização Mundial da Saúde. OMS declara que América do Sul é o novo epicentro da Covid e que Brasil é país mais afetado. 2020. [Internet]. [citado 2020 Maio 13]. Disponível em <<https://g1.globo.com/jornal-nacional/noticia/2020/05/22/oms-declara-que-america-do-sul-e-o-novo-epicentro-da-covid-e-que-brasil-e-pais-mais-afetado.ghtml>>
17. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução 38/2013. Aprova o regulamento para os programas de Maio 16]. [citado 2020 acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. 2013. [Internet]. [citado 2020 Maio 12]. Disponível em: <[http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038\\_12\\_08\\_2013.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html)>
18. Wenner DM. The social value of knowledge and international clinical research. Dev World Bioeth. 2015; 15(2):76-84.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.09 de 20 Fevereiro de 2015.
20. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. [Internet]. Bethesda (MA): National Library of Medicine; 2020. [citado 2020 Jun 12]. Disponível em: <[ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov)>.
21. Karine SL, Bruna BV, Ana DL, Alberto JAW. Análise crítica de qualidade dos centros de pesquisa de Belo Horizonte. Cienc Cult. 2014; (66):1-7.
22. Sociedade Brasileira de Profissionais em Pesquisa Clínica. Quais as fases de uma pesquisa clínica? [Internet]. [citado 2020 Maio 13]. Disponível em: <https://www.sbpp.org.br/fases-de-uma-pesquisa-clinica>
23. U.S. National Library of Medicine. Covid Information [Internet]. Bethesda (MA): National Library of Medicine; 2020. [citado 2020 Jun 12]. Disponível em: <https://www.nlm.nih.gov/>
24. Oliveira S. Brasil registra 1.124 h e se torna o 5º país do mundo com mais óbitos por coronavírus. O Estadão. 29 de maio de 2020. [Internet]. [citado 2020 Maio <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral,brasil-registra-1124-mortes-em-24h-e-se-torna-o-5-pais-do-mundo-com-mais-obitos-por-coronavirus,70003319280>

---

Trabalho recebido: 23/12/2020

Trabalho aprovado: 15/03/2021

Trabalho publicado: 19/04/2021