

# Perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao Covid-19 no Brasil

Profile of clinical research relating to COVID-19 in Brazil

Maria Clara de Araújo Crepaldi<sup>1</sup>, Luis Lopez Martinez<sup>1</sup>

## Resumo

**Introdução:** Em dezembro de 2019, em Wuhan, na China, começaram a surgir casos de pneumonia derivados de um patógeno denominado como a doença de coronavírus 2019 (COVID-19). O principal alvo do SARS-CoV-2 é o trato respiratório superior e inferior. De acordo com a OMS, o continente Americano foi considerado o epicentro da doença, sendo que o Brasil chegou a ocupar o terceiro lugar na lista de países com maior número de casos. Portanto, identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil é de suma importância. **Objetivo:** Este estudo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil e discutir desafios envolvidos nesse processo. **Método:** Foi realizado um levantamento no banco de dados Plataforma Brasil sobre as pesquisas clínicas relacionadas a COVID-19 no Brasil e registradas nesta plataforma durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021. **Resultados e Discussão:** No Brasil, as regiões que apresentam maior infraestrutura de pesquisa e assistência são as regiões Sul e Sudeste, que possuem a predominância das pesquisas clínicas no país, tanto relacionados com a COVID-19 quanto para outras áreas terapêuticas. São esses locais que apresentam o maior número de centros de pesquisa e também as melhores universidades. Além disso, o predomínio da participação de universidades públicas indica essas instituições como um polo de pesquisa no Brasil. Apesar da maior parte da pesquisa clínica no Brasil se concentrar nas regiões Sul e Sudeste, é interessante observar que a região Nordeste apareceu

em segundo lugar em número de estudos envolvendo a COVID-19, com aproximadamente 100 estudos a mais do que a região Sul durante o período pesquisado. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que a região Nordeste foi mais afetada pelo novo coronavírus do que a região Sul, o que estimularia os cientistas da região a realizar mais pesquisas para auxiliar a população local. Os idosos fazem parte do grupo de maior risco de contrair a COVID-19 por serem mais frágeis devido à idade e por normalmente apresentarem várias comorbidades. No entanto, o baixo número de pesquisas clínicas relacionadas à essa população provavelmente se deve aos riscos apresentados por esse grupo, a quantidade de medicações concomitantes e por possíveis interações medicamentosas. Por outro lado, o oposto foi encontrado quando analisamos as pesquisas envolvendo a população pediátrica, onde, apesar desta população ser considerada igualmente vulnerável para pesquisas clínicas e poucos serem os casos de crianças e adolescentes que contraíam o novo coronavírus, o número de pesquisas nesta população superou o encontrado em idosos. **Conclusão:** De acordo com os dados encontrados, o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil é caracterizado em sua maioria por estudos observacionais, unicêntricos, envolvendo população adulta e conduzidos em instituições públicas da região Sudeste do país. Apesar do sistema CEP/CONEP e da ANVISA terem adaptado muito bem seus processos para reduzir com excelência os prazos e priorizar os estudos do novo coronavírus, o país, a princípio, não foi escolhido pelas multinacionais para conduzir estudos intervencionistas internacionais, mesmo pertencendo a região considerada como o epicentro da doença. Durante esse período, foram constatadas ações positivas e grandes avanços no empenho das instâncias regulatórias para a celeridade das aprovações das pesquisas clínicas envolvendo COVID-19 e também pode-se destacar o potencial científico do Brasil, que, durante uma pandemia de um vírus desconhecido, desenvolveu 2.706 pesquisas relacionadas a COVID-19, além da continuidade da realização de outras pesquisas clínicas nas diferentes áreas terapêuticas.

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:** Maria Clara de Araújo Crepaldi. Rua Bergamota, 326 apto 132 - Lapa - 05468-000 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: [mariaclara.crepaldi@gmail.com](mailto:mariaclara.crepaldi@gmail.com)

**Palavras chave:** Pesquisa clínica, Ensaio clínico, COVID-19, SARS-CoV-2, Brasil

## Abstract

**Introduction:** In December 2019, cases of pneumonia begin to appear in Wuhan, China, from a pathogen named coronavirus disease 2019 (COVID-19). The main target of SARS-CoV-2 is the upper and lower respiratory tract. According to World Health Organization (WHO), the American continent was considered the epicenter of the disease, with Brazil occupying the third place in the list of countries with the highest number of cases. Therefore, identifying the profile of clinical research related to COVID-19 in Brazil has become important. **Objective:** This study sought to identify the profile of clinical research related to COVID-19 in Brazil and discuss the challenges involved in this process. **Methods:** Active research was performed in the database Plataforma Brasil for clinical research related to COVID-19 in Brazil and registered in this platform during the period January 01<sup>st</sup> 2020 until March 31<sup>st</sup>, 2021. **Results and discussion:** In Brazil, the regions with the greatest research infrastructure and assistance are the South and Southeast regions, that have the predominance of clinical research in the country, both related to COVID-19 and to other therapeutic areas. These are the places that have the largest number of clinical research sites and also the best universities. Moreover, the prevalence of participation by public universities indicates these institutions as a research hub in Brazil. Although most clinical research in Brazil concentrates in the South and Southeast regions, it is interesting to observe that the Northeast region appeared in second place in the number of studies involving COVID-19, with approximately 100 more studies than in the South region during the researched period. This difference can be explained by the fact that the Northeast region was more affected by the new coronavirus than the South region, which would encourage scientists in this region to perform more research to help the local population. The elderly is part of the group at highest risk to contract COVID-19 because they are more fragile due to the age and because they usually have several comorbidities. However, the low number of clinical research related to this population probably is due to the risks presented by them, the quantity of concomitant medications and by possible drug interactions. On the other hand, the opposite was found when we analyze the research involving the pediatric population, where, although this population is considered equally vulnerable for clinical research and there were few cases of children and teenagers who contracted the new coronavirus, the number of research in this population overcame the one found with the elderly. **Conclusion:** According to the data found, the profile of clinical research related to COVID-19 in Brazil is compound mostly by observational studies, single-center, involving adult population and conducted in public institution in the Southeast region of the country. Despite CEP/CONEP system and ANVISA had adapted their process very well to reduce with excellence the deadlines

and prioritize the new coronavirus studies, the country, at first, was not chosen by the multinational to conduct international interventional studies, even belonging to the region considered as the epicenter of the disease. During this period, there were positive actions and great advances in the efforts of regulatory institutions to speed up the approval of clinical research involving COVID-19 and it can also stand out Brazil's scientific potential which, during a pandemic with an unknown virus, developed 2706 research related to the COVID-19 in addition to continuing to perform other clinical research in different therapeutic areas.

**Keywords:** Clinical research, Clinical trial, COVID-19, SARS-CoV-2, Brazil

## Introdução

### Síndrome respiratória aguda grave 2 (COVID-19)

No final de dezembro de 2019, começaram a surgir casos de pneumonia na cidade de Wuhan, na China, derivados de um patógeno desconhecido, que, posteriormente, foi denominado como a doença de coronavírus 2019 (COVID-19) ou coronavírus por síndrome respiratória aguda grave 2<sup>(1)</sup>. Rapidamente esse vírus se espalhou pela China e por todo o mundo<sup>(2-3)</sup>.

A família coronavírus foi descoberta na década de 1960<sup>(4)</sup> e pode causar uma variedade de infecções no trato respiratório humano variando de um resfriado leve a síndrome de dificuldade respiratória grave<sup>(5)</sup>. Nas últimas duas décadas emergiram variações desse vírus que causaram doenças na população, tais como, os casos em novembro de 2002 na China, com o vírus SARS-CoV, e, desde 2012, na Arábia Saudita, com o vírus MERS-CoV<sup>(4)</sup>.

Acredita-se que o novo coronavírus ou SARS-CoV-2, agente causador da COVID-19, também tenha surgido na China<sup>(6)</sup>. Os sintomas aparecem após um período de incubação de 1 a 14 dias, sendo que o mais comum é por volta de 5 dias<sup>(7)</sup>.

A doença pode ser dividida em três níveis de acordo com a gravidade: leve, grave e crítica, sendo que a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves e se recupera<sup>(8)</sup>. Foram relatados casos de pacientes assintomáticos<sup>(8)</sup>, porém a maioria apresenta tosse seca, febre, falta de ar, perda do olfato e distúrbios no paladar, podendo esses serem os únicos sintomas<sup>(9)</sup>.

A transmissão da COVID-19 entre humanos ocorre através de gotículas de secreção de muco respiratório, que ocorre quando a pessoa fala, espirra ou tosse, e também por contato direto<sup>(10)</sup> e a alta transmissibilidade do novo coronavírus se deve a suas características virológicas<sup>(7)</sup>.

O principal alvo do vírus do SARS-CoV-2 é o trato respiratório superior e inferior<sup>(11)</sup>. O mecanismo para

entrada na célula é através do receptor da enzima conversora da angiotensina 2 (ECA 2)<sup>(12)</sup> e a ligação se dá através da glicoproteína Spike (S) do vírus<sup>(11)</sup>. O vírus começa a se replicar e migra para as células epiteliais alveolares nos pulmões, onde pode desencadear uma forte resposta imunológica, levando a uma tempestade de citocinas<sup>(7)</sup>, o que pode estar associado com as condições críticas de alguns pacientes com COVID-19<sup>(13)</sup>.

Estudos demonstram que o vírus também se utiliza de uma enzima conhecida como furina, bastante presente no trato respiratório humano, para fragmentar a proteína Spike (S) do vírus e facilitar a disseminação, aumentando suas chances de entrar no corpo e afetar os pulmões<sup>(14)</sup>. Assim sendo, esse pode ser um dos fatores que contribuem para a alta virulência do SARS-CoV-2 já que essa protease furina é necessária para a ativação da degradação da proteína S<sup>(15)</sup>. Devido a esse mecanismo de entrada do vírus no corpo humano, novos estudos sugerem que a COVID-19 também pode ser considerado uma doença vascular<sup>(16)</sup>.

Um estudo que comparou autópsias de pulmão de sete pacientes que morreram de insuficiência respiratória causada pelo SARS-CoV-2 com pulmões de sete pacientes que faleceram de pneumonia causada pelo vírus Influenza A subtipo H1N1 e com um grupo controle, identificou lesão endotelial grave nos pacientes com COVID-19, pulmões apresentando trombose vascular generalizada e crescimento de novos vasos por meio do mecanismo angiogênese intussusceptiva<sup>(17)</sup>.

Sabe-se que os receptores da ECA 2 são expressos em diversos órgãos, incluindo as células epiteliais<sup>(18)</sup> e evidências sugerem que a ligação do vírus desregula o receptor da ECA 2, levando a disfunção endotelial<sup>(19)</sup>. Esse fato ocorre porque a proteína Spike (S) do vírus nas células endoteliais desestabiliza os receptores da ECA 2, e o sistema renina-angiotensina desregulado devido a diminuição da quantidade desse receptor, pode levar a potencialização da disfunção endotelial<sup>(20)</sup>.

Outro fator importante a ser considerado é o fato da disfunção endotelial vascular ter potencial para ativar a cascata de coagulação<sup>(19)</sup>, através do aumento da permeabilidade vascular e rompimento das barreiras vasculares, podendo desencadear a formação de coágulos, muito observado em pacientes com COVID-19<sup>(21)</sup>.

Com o decorrer do tempo foram descobertas algumas mutações no vírus. Como o SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, à medida que ele se replica, mutações acontecem naturalmente<sup>(22)</sup>, podendo afetar a transmissibilidade do vírus, seu tropismo celular e patogenicidade<sup>(23)</sup>.

Foram observadas mutações significativas na região do vírus que se fixa nas células humanas, o que causaria uma maior disseminação<sup>(24)</sup>. Detectou-se a substituição de um aminoácido na proteína S do vírus

(mutação D614G)<sup>(23)</sup>, e outras variantes mais comuns ficaram conhecidas como B.1.1.7 (alfa), detectada no Reino Unido, B.1.351 (beta), originária da África do Sul e P.1 (gama) documentada inicialmente no Brasil<sup>(25)</sup>, todas detectadas inicialmente em dezembro de 2020<sup>(26)</sup>.

Em dezembro de 2020 também foi detectada, inicialmente na Índia, uma nova variante do vírus conhecida como delta ou B.1.617.2<sup>(27)</sup>. A variante delta se espalhou em abril de 2021 e em maio do mesmo ano já havia sido detectada em 43 países ao redor do mundo<sup>(27)</sup>, aparentando ser 60% mais transmissível que a variante alfa, também conhecida por ser altamente infecciosa<sup>(28)</sup>.

Em 30 de janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou que o surto da doença causado pelo novo coronavírus constitui uma Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional<sup>(29)</sup>, o que corresponde ao mais alto nível de alerta da OMS, conforme previsto no Regulamento Sanitário Internacional. Em 11 de março de 2020, a COVID-19 foi caracterizada pela organização como uma pandemia<sup>(30)</sup>. Em 22 de maio de 2020 a OMS declarou que a América do Sul se tornou o novo epicentro da COVID-19, sendo o Brasil o país mais afetado<sup>(31)</sup>.

Até 26 de agosto de 2021 foram confirmados no mundo 213.752.662 casos de COVID-19 (655.952 novos casos em relação ao dia anterior) e 4.459.381 mortes (9.142 novas em relação ao dia anterior)<sup>(32)</sup>. No Brasil, até a mesma data, foram confirmados 20.676.561 casos do novo coronavírus, 577.565 mortes e 19.609.503 pessoas recuperadas<sup>(33)</sup>.

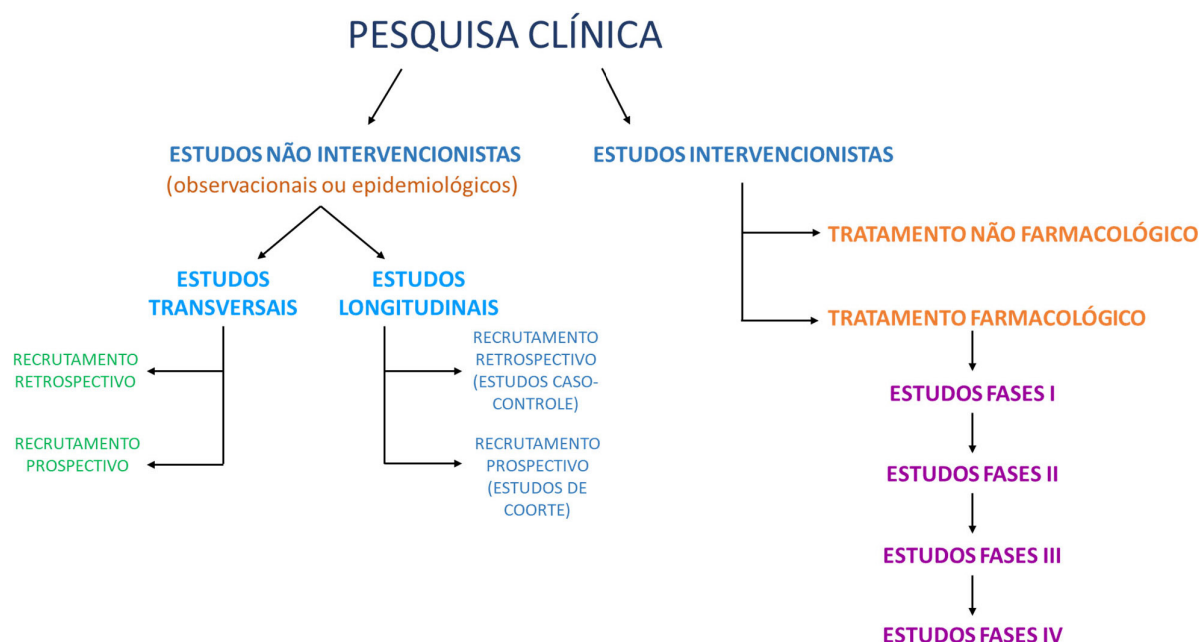
## Pesquisa Clínica

Pesquisa clínica é a pesquisa envolvendo seres humanos, 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<sup>(34)</sup>.

A pesquisa clínica é dividida em dois grupos: estudos não intervencionistas e estudos intervencionistas, cada um com seus respectivos subgrupos, conforme observado na Figura. 1.

### Estudos não intervencionistas:

Conhecidos como estudos observacionais ou epidemiológicos, são os estudos da frequência, da distribuição e dos determinantes dos estados ou eventos relacionados à saúde em específicas populações e a aplicação desses estudos no controle dos problemas de saúde<sup>(35)</sup>. Nestes estudos não há intervenção do pesquisador no paciente, apenas a observação das relações entre fatores e resultados<sup>(36)</sup>.



**Figura 1.** Tipos de Pesquisas Clínicas. Fonte: arquivos do autor.

Esta categoria é dividida em estudos transversais e estudos longitudinais. Os estudos transversais avaliam medidas de exposição e efeito da doença simultaneamente, levantando dados para que seja feita uma análise de prevalência da doença e são utilizados para avaliar as necessidades em saúde da população<sup>(37)</sup>. Enquanto os estudos longitudinais acompanham os participantes ao longo de um período, avaliando a associação entre a exposição e causas conhecidas ou suspeitas<sup>(38)</sup>.

Estudos longitudinais são conhecidos como estudos caso-controle e estudos de coorte. Os primeiros estudos têm como objetivo identificar fatores que podem contribuir para um resultado<sup>(39)</sup>. São selecionados participantes com base no resultado e, assim, são comparadas pessoas que possuem a doença (casos) com indivíduos que não possuem a doença (controle), com relação a exposição<sup>(39)</sup>. Os estudos caso-controle partem do resultado (doença) para a investigação da causa (exposição)<sup>(40)</sup>.

Ao contrário do estudo citado acima, no estudo de coorte, a avaliação da exposição antecede o desenvolvimento da doença<sup>(40)</sup>. Este estudo inicia-se com a identificação da população e, após o acompanhamento por um período de tempo, é avaliado a incidência do resultado, que normalmente é uma doença<sup>(41)</sup>.

### Estudos intervencionistas

Estudos intervencionistas são estudos com dois ou mais grupos, em que um deles recebe uma droga ou exposição de interesse, enquanto o outro grupo é o controle, que pode receber placebo (não tratamento) ou o padrão de tratamento já estabelecido para a

doença estudada<sup>(42)</sup>. Os resultados desses estudos são avaliados através da comparação do desfecho nos grupos experimental e controle<sup>(37)</sup>.

Nas pesquisas intervencionistas os participantes de pesquisa são voluntários ou recebem autorização de seu(s) responsável(is) legal(is) para participarem dos estudos e a participação é gratuita, com exceção das pesquisas intervencionistas de Fase I<sup>(34)</sup>.

Os estudos com intervenções farmacológicas são divididos em quatro fases<sup>(43-44)</sup>:

- Fase I: realizado em uma população pequena, de indivíduos saudáveis, em que visa avaliar a segurança e aspectos farmacocinéticos da droga; uma exceção nessa fase ocorre quando a droga é muito tóxica, por exemplo quimioterápicos, em que os testes são realizados já em pacientes.
- Fase II: realizado em um grupo de indivíduos que apresenta a doença, tem como objetivo avaliar a eficácia terapêutica da droga e estimar a melhor dose para o tratamento, sempre considerando a segurança dos participantes.
- Fase III: envolve um grande número de participantes, em que o “n” é representativo da população que apresenta a doença estudada; tem como objetivo avaliar a segurança e eficácia do tratamento (avaliação risco x benefício) através de comparação com tratamento padrão para a doença estudada.
- Fase IV: ocorre depois que a droga é aprovada para distribuição e comercialização, cujo objetivo é continuar acompanhando a segurança e eficácia do medicamento, principalmente através da captação de eventos adversos pela farmacovigilância; também pode ser utilizada para explorar novos

usos para aquela terapia, como indicações de uso, regimes de dose, vias de administração ou uma nova população de pacientes.

## Pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19

Diante do cenário da descoberta de um novo vírus, há uma necessidade urgente de diagnósticos, vacinas e terapêuticas para detectar, prevenir e conter esse novo vírus, que no caso atual é o novo coronavírus<sup>(45)</sup>. Devido a essa necessidade, ensaios clínicos e avaliações de intervenções comportamentais, organizacionais, médicas e de apoio, são prioridade nesse momento<sup>(46)</sup>.

Para permitir testes de diagnóstico, rastreamento epidemiológico e desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas, o genoma do vírus SAR-Cov-2 foi rapidamente sequenciado<sup>(47)</sup>. Como os primeiros casos apareceram na China, o país compartilhou primeiro com o restante do mundo, o sequenciamento genético do novo coronavírus<sup>(48)</sup>. No Brasil, a sequência completa do genoma do vírus ocorreu apenas dois dias após a confirmação do primeiro caso no país<sup>(49)</sup>.

A partir das informações genômicas e das características da doença, o desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da COVID-19 seria um processo que demoraria muitos anos devido a todas as fases necessárias, por isso, testes com antivirais de amplo espectro já existentes foram realizados<sup>(50)</sup>.

Diante disso, os esforços dos cientistas de todo o mundo se voltaram para a busca por tratamentos e vacinas contra essa doença. Os estudos clínicos relacionados ao novo coronavírus viraram prioridade e as agências regulatórias tiveram que se adaptar. Exemplo disso foi o fato da ANVISA instituir um Comitê de Avaliação de Estudos Clínicos, Registro e Pós-Registro de Medicamentos para prevenção ou tratamento da COVID-19, com o objetivo de agilizar a disponibilização de medicamentos contra o novo coronavírus<sup>(51)</sup> e o FDA (Food and Drug Administration – EUA) ter lançado o Plano de Preparação e Recuperação da Pandemia COVID-19 (PREPP) em 2020 para fortalecer a resposta a pandemia e a resiliência para futuras emergências de saúde pública<sup>(52)</sup>.

Neste sentido, estão sendo conduzidos vários ensaios clínicos com o objetivo de buscar tratamentos para a COVID-19, baseados em medicamentos antivirais, drogas anti-inflamatórias e imunomoduladoras, terapia celular, antioxidantes, entre outros<sup>(53)</sup>.

Um levantamento das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 registradas no banco de dados ClinicalTrials.gov até julho de 2020 identificou 2.531 estudos em todo o mundo, sendo que apenas 94 destes foram realizados na América do Sul<sup>(3)</sup>. Apesar dos poucos estudos realizados em comparação com os outros países, as infecções pela doença continuam au-

mentando muito nessa região<sup>(54)</sup> e no dia 06 de abril de 2021 a América do Sul passou a Europa, pela primeira vez, em número de casos por milhão de habitantes, com 256 contra 250 na média móvel de 7 dias e essa diferença só foi aumentando ao longo dos dias<sup>(55)</sup>.

As Américas aparecem em primeiro lugar como a região com o maior número de casos pelo coronavírus no mundo, com 82.586.809 casos até 26 de agosto de 2021, sendo que o Brasil aparece em 3º lugar na lista de países, com 20.614.866 casos<sup>(32)</sup>. Assim sendo, identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil torna-se importante para o entendimento dos desafios envolvidos nesse processo.

## Objetivo

Este estudo buscou identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil e discutir pontos estratégicos e desafios envolvidos nesse processo.

## Método

### Área de Pesquisa

#### *Pesquisa clínica.*

Para a pesquisa no banco de dados foram consideradas as pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil.

#### *Desenho de Estudo*

A presente pesquisa consistiu em um estudo transversal e descritivo, utilizando-se metodologia descrita e validada na literatura científica<sup>(3,56)</sup>.

Foi realizado um levantamento no banco de dados Plataforma Brasil<sup>(57)</sup> sobre as pesquisas clínicas relacionadas a COVID-19 no Brasil e registradas nesta plataforma durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021. Para esse levantamento a base de dados Plataforma Brasil foi acessada em 16 de maio de 2021 às 13h 30min.

Os estudos multicêntricos que apareceram mais de uma vez no levantamento foram contabilizados apenas uma vez, com as informações do centro coordenador e, quando a data de aprovação do centro coordenador era posterior a data de corte, este estudo não foi considerado. Além disso, estudos que apareceram na busca de mais de uma palavra-chave só foram contabilizados uma vez.

Foram utilizadas as palavra-chave: síndrome respiratória aguda grave, coronavírus, COVID-19, covid 19, infecção por coronavírus, e SARS-CoV-2.

#### *Base de Dados*

A Plataforma Brasil é uma base nacional e unifica-

da de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP. Ela permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios, desde sua submissão até a aprovação final pelo CEP e pela CONEP, quando necessário, possibilitando inclusive o acompanhamento da fase de campo, o envio de relatórios parciais e dos relatórios finais das pesquisas, quando concluídas. O sistema permite a apresentação de documentos também em meio digital, propiciando ainda à sociedade o acesso aos dados públicos de todas as pesquisas aprovadas<sup>(57-58)</sup>.

### **Análise Estatística**

Os dados extraídos da base de dados Plataforma Brasil foram registrados em uma planilha com uso do programa *Microsoft Excel*® 2010. Após a checagem da consistência dos dados foi realizada a análise descritiva utilizando-se metodologia descrita e validada na literatura científica<sup>(3)</sup>.

### **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) e está 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. Os materiais de escritório e impressões foram de responsabilidade do pesquisador. O pesquisador declara ausência de financiamento e ausência de conflito de interesse.

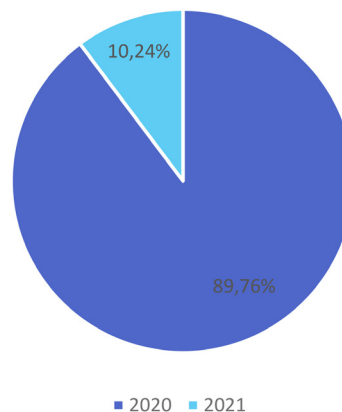
## **Resultados e Discussão**

No dia 16 de maio de 2021 foi realizado um levantamento na Plataforma Brasil das pesquisas clínicas aprovadas pelo sistema CEP/CONEP, utilizando-se as palavras-chaves determinadas e o período de busca referente ao intervalo de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.

Foram encontrados 64 projetos com a palavra-chave “síndrome respiratória aguda grave”, 428 com a palavra-chave “coronavírus”, 235 estudos com a palavra-chave “covid 19”, 310 com a palavra-chave “SARS-COV-2” e 1.669 projetos com a palavra-chave “COVID-19”. Os 14 estudos encontrados com a palavra-chave “infecção por coronavírus” já haviam aparecido na busca com a palavra-chave “coronavírus”. Assim sendo, após a limpeza dos dados nossa amostra final foi de 2.706 estudos.

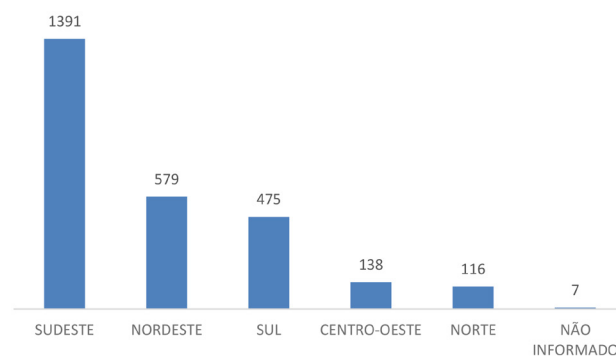
Dos 2.706 estudos encontrados, 2.429 (89,76%) foram realizados em 2020 e 277 (10,24%) em 2021,

conforme observado na Figura 2. Essa diferença se deve por se tratarem de pesquisas relacionadas a uma nova doença e, portanto, muitos estudos foram realizados logo no início da descoberta, com a finalidade de caracterizar a doença, analisar seu impacto, avaliar possíveis tratamentos e o desenvolvimento de testes para diagnóstico. Também deve ser considerado que a data de corte desta pesquisa foi no início do ano de 2021, no mês de março.



**Figura 2.** Ano em que ocorreram as Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31

Em relação as regiões que ocorreram as pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil, mais da metade foi realizada na região Sudeste (1.391 estudos, representando 51,40%), seguida da região Nordeste (21,40%), Sul (17,55%), Centro-Oeste (5,10%) e Norte (4,29%) (Figura 3).



**Figura 3.** Regiões do Brasil em que foram realizadas as Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.

No Brasil, o desenvolvimento de pesquisas clínicas não ocorre de forma igualitária pelo país, sendo a predominância nas regiões Sudeste e Sul<sup>(59)</sup>, com destaque para a cidade de São Paulo como uma das cidades com maior número de centros de pesquisa clínica no mundo<sup>(60)</sup>. O que se observa é que as prioridades de



pesquisa são afetadas pelas diferenças na densidade populacional, em que regiões com maior densidade (Sudeste e Sul) apresentam maiores concentrações de infraestrutura de pesquisa e assistência médica<sup>(61)</sup>.

Além disso, são nessas regiões que estão as melhores universidades do Brasil, segundo o ranking latino-americano do Times Higher Education (THE), um dos principais indicadores de educação do mundo. Nesta lista estão a Universidade de São Paulo (USP), Universidade de Campinas (UNICAMP), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e PUC-Rio de Janeiro, ocupando o 2º lugar, 3º, 5º e 7º, respectivamente<sup>(62)</sup>. Esse ranking avalia as universidades através de critérios como ensino, pesquisa, citações, visão internacional e transferência de conhecimento.

Apesar do predomínio da pesquisa clínica no Brasil se concentrar nas regiões Sul e Sudeste, é interessante observar que foi a região Nordeste que apareceu em 2º lugar, com aproximadamente 100 estudos a mais do que na região Sul durante o período pesquisado. Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que a região Nordeste foi mais afetada pelo novo coronavírus do que a região Sul, apresentando maior número de casos e óbitos<sup>(33)</sup>, o que estimularia os cientistas da região a realizar mais pesquisas para auxiliar a população.

Analisando essa lista de universidades é possível compreender também o motivo de 58,64% (1.008 estudos) das pesquisas clínicas envolvendo COVID-19 no Brasil terem sido realizadas em instituições públicas, enquanto que 41,07% (706 estudos) foram realizados em instituições privadas (Tabela 1). Assim sendo, podemos concluir que as universidades públicas são um polo de pesquisa no Brasil.

**Tabela 1**

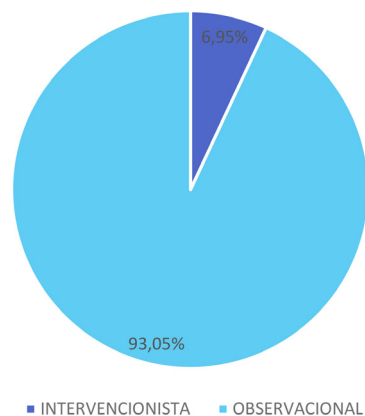
**Instituições que foram realizadas as Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.**

Tipo de Instituição	Número de Estudos	Porcentagem
Público	1.596	58,98%
Privado	1.102	40,72%
Não Informado	8	0,30%

Em relação as instituições privadas, as regiões Sul e Sudeste concentram 75,95% dos estudos encontrados, demonstrando que, além de serem as regiões que apresentam maior número de centros de pesquisa e estarem no ranking das melhores universidades do Brasil, também são as regiões mais ricas do país e que dispõem de maior investimento para pesquisa.

Das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil, foram encontrados 93,05% (2.518 estudos clínicos) observacionais e apenas 6,95% (188

estudos clínicos) de estudos intervencionistas (Figura 4).



**Figura 4.** Pesquisas Clínicas observacionais e intervencionistas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.

Analisando os títulos das pesquisas observacionais, foram realizados diversos estudos de prevalência, incidência, retrospectivos, prospectivos, entre outros. A tabela 2 apresenta alguns tipos de estudos observacionais que foram encontrados nas pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período pesquisado.

**Tabela 2**

**Tipo de estudos observacionais das Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.**

Tipo de Estudo Observacional	Número de Estudos
Relato de Caso	115
Coorte	30
Transversal	20
Caso-Control	2
Ecológico	1

Os estudos de relato de caso são aqueles que descrevem a prática clínica, do cotidiano, e que tem como objetivo destacar um fato relevante para ampliar o conhecimento ou sugerir hipóteses para outros estudos<sup>(63)</sup>. Nos casos da COVID-19, foram encontrados relatos sobre pessoas que contraíam a doença e já apresentavam outras comorbidades.

Dentre as pesquisas intervencionistas, em 64,89% (122 estudos) não foram informadas a fase do estudo, 22,87% (43 estudos) foram estudos não farmacológicos que incluem desenvolvimento de diagnóstico molecular, avaliação de suporte ventilatório não invasivo e intervenção psicossocial, e 4,79% (9 estudos) foram estudos de fase III (Tabela 3).

Tabela 3

**Fases dos estudos intervencionistas das Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.**

Fases do Estudo	Número de Estudos	Porcentagem
Não Informado	122	64,89%
Não Farmacológico	43	22,87%
Fase III	9	4,79%
Fase II	8	4,26%
Fase I/II	4	2,13%
Fase II/III	2	1,06%

Um dos motivos do alto número de estudos intervencionistas sem fase informada se deve a análise dessa pesquisa ter ocorrido através dos títulos dos estudos registrados na Plataforma Brasil, onde a informação completa nem sempre estava disponível ou registrada.

No Brasil, há a prevalência de pesquisas de Fase II e III<sup>(64)</sup>, o que vai de encontro com outros países emergentes já que estudos clínicos de Fase III são característicos desses países<sup>(59)</sup>. Isso ocorre devido a internacionalização da pesquisa clínica, em que as etapas finais do processo (Fase III) são realizadas em diversos países que executam os testes dentro dos padrões estabelecidos pela matriz e monitoram a geração dos dados<sup>(65)</sup>.

Dos 19 estudos de Fase II e III encontrados, apenas 2 eram unicêntricos. Estudos clínicos destas fases são característicos de pesquisa de desenvolvimento de novos fármacos ou novos tratamentos para as doenças e apresentam a finalidade de registro nas agências regulatórias. Por isso, são necessários um grande número de participantes e, conseqüentemente, um maior número de centros de pesquisa para atingir a meta determinada.

No Brasil, normalmente, estudos de Fase II e III são patrocinados por empresas multinacionais. Entre os 19 estudos de Fase II e III encontrados nesta pesquisa, 11 eram de instituições privadas e 8 de instituições públicas, mostrando um equilíbrio quanto esta característica.

Mesmo com a experiência em estudos de Fase II e III no Brasil, foram encontrados poucos estudos dessas fases para a COVID-19 no período estudado. Essa baixa atração do país pode ser explicada, pelo menos em parte, devido aos nossos prazos de aprovação regulatória. Por mais que o sistema CEP/CONEP e a ANVISA tenham adaptado seus processos para reduzir os prazos e priorizar os estudos do novo coronavírus, o país, a princípio, não foi escolhido pelas multinacio-

nais para conduzir esses estudos que precisavam de maior agilidade regulatória, mesmo pertencendo a região considerada como o epicentro da doença.

Em relação a quantidade de centros de pesquisa utilizados, nas pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período pesquisado, apenas 9,53% (258 estudos) tiveram a participação de mais de um centro de pesquisa, ou seja, eram multicêntricos (Tabela 4).

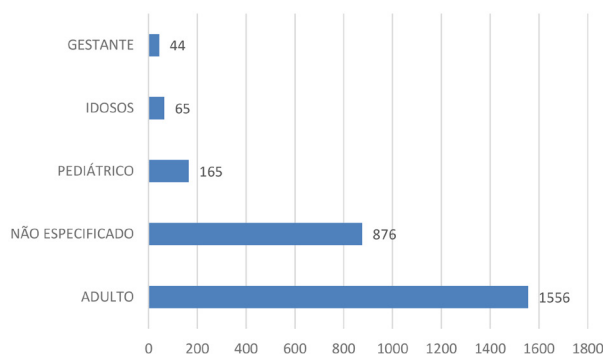
Tabela 4

**Estudos clínicos multicêntricos ou unicêntricos relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.**

Multicêntrico	Número de Estudos	Porcentagem
Não	2.448	90,47%
Sim	258	9,53%

O grande número de estudos unicêntricos, ou seja, que foram conduzidos em um único centro de pesquisa, pode estar relacionado com estudos de iniciativa do investigador ou pesquisas acadêmicas.

Já em relação a faixa etária, as pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil durante o período pesquisado foram encontrados 57,50% (1.556 estudos) realizados com adultos, 32,37% (876 estudos) não especificaram a idade da população do estudo e 6,10% (165 estudos) envolvendo população pediátrica, ou seja, entre 0 e 18 anos (Figura 5).



**Figura 5.** Pesquisas Clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil de acordo com a faixa etária durante o período de 01 de janeiro de 2020 a 31 de março de 2021.

Os idosos fazem parte do grupo de maior risco de contrair a COVID-19 por serem mais frágeis devido à idade e por normalmente apresentarem várias comorbidades. No início da pandemia, foram a população mais afetada e que apresentava maior número de óbitos. No entanto, o baixo número de pesquisa clínicas relacionadas à essa população (2,40%) provavelmente se deve aos riscos apresentados, a quantidade



de medicações que normalmente eles já tomam e por possíveis interações medicamentosas.

Por outro lado, o oposto foi encontrado quando analisamos as pesquisas envolvendo a população pediátrica, onde, apesar desta população ser considerada igualmente vulnerável para pesquisas clínicas e poucos eram os casos de crianças e adolescentes que contraíam o novo coronavírus, mesmo assim, foram encontrados 165 pesquisas com esta população (6,10%), mais do que o dobro do que o encontrado com os idosos.

Em um levantamento realizado pela ANVISA em 2017, dos 71 Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) aprovados pela agência, somente 16,9% incluíam formulações pediátricas no desenvolvimento<sup>(78)</sup>. Já uma pesquisa realizada no mesmo ano sobre o panorama da produção científica no Brasil com gestantes observou 33 estudos experimentais realizados entre 2007 e 2016 com esta população em que a ênfase eram cuidados na gravidez e acompanhamento pré-natal<sup>(66)</sup>.

Neste sentido, ainda de acordo com a faixa, ao estratificarmos as pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 realizadas no Brasil durante o período pesquisado, foi observado um menor número de pesquisa envolvendo gestantes (1,63%), sendo todos estudos observacionais.

Mulheres grávidas já possuem um risco mais elevado em contrair doenças devido a possibilidade de transmissão e sequelas para o feto e isso é ampliado no caso de doenças novas ou com características desconhecidas, já que não é conhecido se a transmissão pode passar de mãe para filho. Em relação a COVID-19, o risco para as gestantes está relacionado a taxas mais altas de morte fetal, parto prematuro, pré-eclâmpsia e cesárea de emergência<sup>(67)</sup>.

## Conclusão

De acordo com a OMS, o continente Americano foi considerado o epicentro da doença, sendo que o Brasil chegou a ocupar o terceiro lugar na lista de países com maior número de casos. Portanto, identificar o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil é de suma importância. De acordo com os dados encontrados, o perfil das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil é composto em sua maioria por estudos observacionais, unicêntricos, envolvendo população adulta e conduzidos em instituições públicas da região Sudeste do país.

No Brasil, as regiões que apresentam maior infraestrutura de pesquisa e assistência são as regiões Sul e Sudeste, que possuem a predominância das pesquisas clínicas no país, tanto relacionados com a COVID-19 quanto para outras áreas terapêuticas.

São nesses locais que apresentam o maior número de centros de pesquisa, com destaque para a cidade de São Paulo, e também as melhores universidades do país, segundo um ranking internacional de educação. Nesta pesquisa destacou-se a região Nordeste sobre a Sul, com um maior número de pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 nessa região, uma das mais afetadas pela doença no país, o que estimulou a produção científica para atender essa demanda.

Ao estratificarmos a faixa etária das pesquisas clínicas relacionadas ao COVID-19 no Brasil observamos o predomínio da população adulta, a mais abrangente para a realização das pesquisas clínicas, por serem os indivíduos mais predominante na população em geral e não serem considerados vulneráveis, como as gestantes e a população pediátrica. Esta última teve um destaque apresentando um número considerável de pesquisas relacionadas ao novo coronavírus, mesmo sem um alto número de casos e óbitos nesta população, principalmente quando comparada as pesquisas realizadas com idosos.

Em relação aos tipos de estudos, apesar do Brasil apresentar experiência na condução de estudos Fase II e III, uma população geneticamente diversificada e ser considerado o epicentro da doença, foi observado uma quantidade menor de estudos intervencionistas relacionadas ao COVID-19. Verificou-se o predomínio de estudos observacionais, com destaque para as pesquisas de relatos de caso, e unicêntricos, ou seja, realizados em apenas um centro de pesquisa. Isso reforça a pouca atratividade do Brasil, em comparação com outros países, em pesquisas que necessitam de maior agilidade na sua condução, desde o início do recrutamento até a conclusão do estudo.

Por outro lado, foram constatadas excelentes ações positivas e grandes avanços no empenho das instâncias regulatórias para a celeridade das aprovações das pesquisas clínicas envolvendo COVID-19, podendo-se destacar o potencial científico do Brasil que, durante uma pandemia de um vírus desconhecido, desenvolveu 2.706 pesquisas relacionadas a COVID-19, além da condução de outras pesquisas clínicas em diferentes áreas terapêuticas.

---

**Contribuição dos Autores:** Os Autores contribuíram igualmente para a concepção e redação do artigo.

**Conflito de interesses:** Os Autores declaram não haver conflito de interesse.

---

## Referências

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*. 2021; 10(2):206
2. Silveira MM, Moreira GMSG, Mendonça M. DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges. *Life Sci*. 2021; 267:118919.

3. Ciconeli M, Martinez LL. Perfil das pesquisas clínicas relacionadas à COVID-19 na América do Sul. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2021;66:e004
4. Atzrodt CL, Maknojia I, McCarthy RDP, Oldfield TM, Po J, Ta KTL, et al. A Guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2. *FEBS J*. 2020;287(17):3633-50.
5. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 2020;96(1142):753-8.
6. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics*. 2020;52(11):549-57.
7. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-54.
8. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and structure-based therapeutics development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10:587269.
9. Lotfi M, Rezaei N. SARS-CoV-2: A comprehensive review from pathogenicity of the virus to clinical consequences. *J Med Virol*. 2020;92(10):1864-74.
10. Habas K, Nganwuchu C, Shahzad F, Gopalan R, Haque M, Rahman S, et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Expert Ver Anti Infect Ther*. 2020;18(12):1201-11.
11. Rastogi M, Pandey N, Shukla A, Singh SK. SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respir Res*. 2020;21(1):318.
12. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020;35(5):1545-9.
13. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 2020;7(1):11.
14. Araf Y, Faruqui NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol*. 2021;24(1):19-24.
15. Sternberg A, Naujokat C. Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination. *Life Sci*. 2020; 257:118056.
16. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1-5.
17. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
18. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-18.
19. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, et al. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. *Med Hypotheses*. 2020; 145:110320.
20. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, He M, Chen L, Shen H, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res*. 2021;128(9):1323-6.
21. Amor S, Fernández Blanco L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. *Clin Exp Immunol*. 2020;202(2):193-209.
22. Wise J. Covid-19: New coronavirus variant is identified in UK. *BMJ*. 2020;371:m4857
23. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, Ciccozzi A, Fabris S, Ceccarelli G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 538:88-91.
24. Arif TB. The 501.V2 and B.1.1.7 variants of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A new time-bomb in the making? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021;1-2.
25. Collins, F. Infections with "UK Variant" B.1.1.7 have greater risk of mortality. NIH Director's Blog. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 30]. Disponível em: <<https://directorsblog.nih.gov/2021/03/30/infections-with-u-k-variant-b-1-1-7-have-greater-risk-of-mortality/>>
26. Bian L, Gao F, Zhang J, He Q, Mao Q, Xu M, et al. Effects of SARS-CoV-2 variants on vaccine efficacy and response strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20(4):365-73.
27. Bernal JL, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021; 385(7):585-94.
28. Callaway E. Delta coronavirus variant: scientists brace for impact. *Nature*. 2021; 595(7865):17-8.
29. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2021. In: *StatPearls* [Internet]
30. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Folha informativa sobre COVID-19 – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. [Internet]. 2020 [citado 2021 Mai 04]. 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)>
31. Organização Mundial da Saúde. América do Sul se tornou o novo epicentro da Covid-19 e Brasil é o país mais afetado, diz OMS. 2020. [Internet]. [citado 2021 Mai 22]. Disponível em: <<https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2020/05/22/america-do-sul-se-tornou-o-novo-epicentro-da-covid-19-diz-oms.ghtml>>
32. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. 2021 [citado 2021 Ago 26]. Disponível em: <<https://covid19.who.int/>>
33. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus/Brasil. Painel Coronavírus. Brasília(DF). [Internet]. 2021. [citado 2021 Abr 05]. Disponível em: <<https://covid.saude.gov.br/>>
34. Brasil. Ministério da Saúde. Resolução n. 466 de 12 de dezembro de 2012. Estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. [citado 2021 Abr 05]. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>
35. Last JM. A dictionary of epidemiology. 3ª ed. Nova York: Oxford University Press; 1995.
36. Thiese MS. Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med*. 2014; 24(2):199-210.
37. Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. Epidemiologia básica. 2ª ed. São Paulo: Santos Editora; 2010. 213p.
38. Coggon D, Rose G, Barker DJP. Longitudinal studies. Epidemiology for the uninitiated. *The BMJ*. [Internet]. [citado 2021 Abr 06]. Disponível em: <<https://www.bmj.com/about-bmj/resources-readers/publications/epidemiology-uninitiated/7-longitudinal-studies>>
39. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Study Designs in Clinical Research. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c218-21.
40. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiologia e serviços de saúde*. 2003; 12(4):189-201.
41. Euser AM, Zoccali C, Jager KJ, Dekker FW. Cohort studies: prospective versus retrospective. *Nephron Clin Pract*. 2009;113(3):c214-7.
42. Oliveira MAP, Parente RCM. Entendendo ensaios clínicos randomizados. *Bras J Video-Surg*. 2010;3(4):176-80.
43. Karlberg JPE, Speers MA. Revisão de estudos clínicos: um guia para o comitê de ética. Hong Kong: Karlberg, Johan Petter Einar; 2010. 160p.
44. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (INTERFARMA). A importância da Pesquisa Clínica para o Brasil. [Internet]. 2019 [citado 2021 Abr 10]. Disponível em: <<https://www.interfarma.org.br/public/files/biblioteca/a->

- importancia-da-pesquisa-clinica-para-o-brasil-interfarma.pdf>
45. Pang J, Wang MX, Ang IYH, Tan SHX, Lewis RF, Chen JJP et al. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV): A Systematic Review. *J Clin Med*. 2020;9(3):623.
  46. The Lancet. Global coalition to accelerate COVID-19 clinical research in resource-limited settings (comment). *Lancet*. 2020; 395(10233):1322-5.
  47. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-36.
  48. Barreto C. OMS faz alerta por surto de novo coronavírus na China. *Portal Pemed*. [Internet]. 2020 [citado 2021 Mar 05]. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/oms-faz-alerta-devido-ao-surto-de-novo-coronavirus-na-china/>>
  49. Toledo, K. Tecnologia que sequenciou coronavírus em 48 horas permitirá monitorar epidemia em tempo real. *Agência FAPESP*. [Internet]. 2020 [citado 2021 Mai 02]. Disponível em: <<http://agencia.fapesp.br/tecnologia-que-sequenciou-coronavirus-em-48-horas-permitira-monitorar-epidemia-em-tempo-real/32637/>>
  50. Monteiro, D. Covid-19: conheça o panorama da busca pelo tratamento. *Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Fiocruz)*. [Internet]. 2020. [citado 2021 Mai 25]. Disponível em: <<http://www.ensp.fiocruz.br/portal-ensp/informe/site/materia/detalhe/48753>>
  51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Submissão de ensaios clínicos: novas orientações. [Internet]. Brasília (DF); 2020. [citado 2020 Jul 21]. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/submissao-de-ensaios-clinicos-novas-orientacoes>>
  52. U.S Food and Drug Administration (FDA). FDA COVID-19 Pandemic Recovery and Preparedness Plan (PREPP) Initiative. [Internet]. Nova York. 2021 [citado 2021 Jul 02]. Disponível em: <<https://www.fda.gov/about-fda/reports/fda-covid-19-pandemic-recovery-and-preparedness-plan-prepp-initiative>>
  53. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192-206.
  54. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). COVID-19 continua aumentando nas Américas, alerta diretora da OPAS – Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. [Internet]. 2021 [citado 2021 Jun 07]. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/7-4-2021-covid-19-continua-aumentando-nas-americas-alerta-diretora-da-opas>>
  55. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer. [Internet]. 2021 [citado 2021 Jul 02]. Disponível em: <[https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&pickerSort=desc&pickerMetric=new\\_cases\\_per\\_million&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=South+America~Europe](https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer?zoomToSelection=true&pickerSort=desc&pickerMetric=new_cases_per_million&Metric=Confirmed+cases&Interval=7-day+rolling+average&Relative+to+Population=true&Align+outbreaks=false&country=South+America~Europe)>
  56. Wenner DM. The Social Value of Knowledge and International Clinical Research. *Dev World Bioeth*. 2015; 15(2):76-84.
  57. Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma Brasil. [Internet]. [citado 2021 Abr 02]. Disponível em: <<http://plataformabrasil.saude.gov.br/login.jsf;jsessionid=3DC93C76E6A827B0BE8488E66B713E3D.server-plataformabrasil-srvjpdf130>>
  58. Hospital Israelita Albert Einstein. Cadastre sua pesquisa (Comitê de Ética em Pesquisa). [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 05]. Disponível em: <<https://www.einstein.br/pesquisa/servicos/comite-etica-em-pesquisa/cadastre-sua-pesquisa>>
  59. Brasil. Ministério da Saúde. Plano de Ação de Pesquisa Clínica no Brasil. [Internet] Brasília (DF); 2020 [citado 2021 Jul 30]. Disponível em: <[https://bvsm.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/plano\\_acao\\_pesquisa\\_clinica\\_brasil.pdf](https://bvsm.saude.gov.br/bvsm/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf)>
  60. Saúde Business. São Paulo é nona cidade em número de centros de pesquisa clínica. [Internet]. 2013 [citado 2021 Ago 22]. Disponível em: <<https://www.saudebusiness.com/mercado/so-paulo-nona-cidade-em-nmero-de-centros-de-pesquisa-clnica>>
  61. Silva RE, Novaes MR, Pastor EM, Barragan E, Amato AA. Trends in research involving human beings in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(2):118-24.
  62. Times Higher Education (THE). World University Rankings. Latin America University Ranking 2021. [Internet]. 2021 [citado 2021 Ago 05]. Disponível em: <[https://www.timeshighereducation.com/world-university-rankings/2021/latin-america-university-rankings#!/page/0/length/25/sort\\_by/rank/sort\\_order/asc/cols/undefined](https://www.timeshighereducation.com/world-university-rankings/2021/latin-america-university-rankings#!/page/0/length/25/sort_by/rank/sort_order/asc/cols/undefined)>
  63. Universidade Estadual de Campinas. Pró-Reitoria de Pesquisa UNICAMP. Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) UNICAMP – Relato de Caso [Internet]. [citado 2021 Ago 05]. Disponível em: <<https://www.prp.unicamp.br/pt-br/relato-de-caso>>
  64. Santana RS, Leite SN. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. *Rev Panam Salud Publica*. 2016;40(5):356–62.
  65. Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. *BNDES Setorial*. 2012;36:45-84.
  66. Dantas SLC, Oliveira GYM, Costa KFL, Barros AA, Chaves EMC, Carvalho REFL. Experimental studies in the gestational period: an overview of scientific production. *Rev Esc Enferm USP*. 2018;52:e03325.
  67. Siqueira TS, Silva JRS, Souza MR, Leite DCF, Edwards T, Martins-Filho PR, et al. Spatial clusters, social determinants of health and risk of maternal mortality by COVID-19 in Brazil: a national population-based ecological study. *The Lancet Regional Health Americas*. 2021;3(100076).

Trabalho recebido: 02/12/2021

Trabalho aprovado: 21/03/2022

Trabalho publicado: 22/03/2022

**Editor Responsável:** Prof. Dr. Eitan Naaman Berezin (Editor Chefe)