

Prevalência de mortes e exclusões antecipadas de participantes de estudos clínicos em decorrência de eventos adversos sérios relacionados à COVID-19

Prevalence of deaths and early terminations of clinical trial subjects as a result of COVID-19 related serious adverse events

Anderson Julio Cherobino¹, Luis Lopez Martinez¹

Resumo

Introdução: A COVID-19 teve seu surto inicial na cidade de Wuhan, na China em meados de dezembro de 2019, espalhando-se rapidamente por diversos países do mundo, sendo classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma pandemia global em março de 2020. Em novembro de 2021, números oficiais da OMS contabilizavam cerca de 255 milhões de casos confirmados e aproximadamente 5.2 milhões de mortes por COVID-19 em todo o mundo. Além do terrível impacto na saúde pública mundial, a pandemia de COVID-19 afetou os mais diversos setores econômicos, sociais, educacionais e acadêmicos, impactando inclusive a pesquisa clínica para o desenvolvimento de novos medicamentos para a indústria farmacêutica. **Objetivo:** Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 nas pesquisas clínicas de novos medicamentos no tocante à prevalência de Eventos Adversos Sérios (EAS) relacionados à COVID-19 em voluntários participantes de estudos clínicos, bem como a prevalência de mortes ou necessidade de exclusão antecipada dos voluntários em decorrência desses eventos. **Método:** Estudo observacional transversal, utilizando uma amostra constituída por 155 estudos clínicos oriundos de base de dados de empresa de Contract Research Organization (CRO) de modo a se analisar a prevalência de EAS relacionados à COVID-19 (EAS COVID-19) ocorridos em voluntários participantes desses estudos durante o período de 01 de março de 2020 até 28 de fevereiro de 2021. **Resultados:** Durante o período analisado houve um total de 307 EAS COVID-19 e 60 mortes em decorrência desses

EAS COVID-19 nos 155 estudos clínicos da amostra, sendo esse número 14.3% do total de todos os EAS reportados no período, representando uma prevalência média de 1.98 EAS COVID-19 por estudo clínico e 0.0065 EAS COVID-19 por voluntário participante dos estudos. Houve uma prevalência maior dos EAS COVID-19 nos EUA, China, Índia, Espanha, Brasil e Polônia e uma prevalência maior de mortes por EAS COVID-19 na Espanha, EUA, China e África do Sul respectivamente. A prevalência de EAS COVID-19 foi maior nos estudos de Oncologia, Cardiologia e Nefrologia, enquanto que as mortes foram mais prevalentes nos estudos de Endocrinologia, Nefrologia e Oncologia. De acordo com os resultados encontrados, 46.5% (n = 143) dos EAS COVID-19 tiveram um impacto direto na manutenção dos voluntários participantes dos estudos, sendo que 19.5% dos EAS COVID-19 (n = 60) levaram à morte dos voluntários e outros 27% (n = 83) resultaram na necessidade de exclusão antecipada dos participantes dos estudos, sendo uma média de 5 mortes por EAS COVID-19/mês e 6.9 exclusões antecipadas de voluntários por EAS COVID-19/mês. Nossos resultados foram condizentes com a situação epidemiológica global da pandemia de COVID-19, no entanto, devido às limitações do método, os resultados desse estudo podem ser considerados apenas como sugestivos e não são suficientes para estabelecermos uma relação causa-efeito definida com o cenário da pandemia global. **Conclusão:** A considerável prevalência de mortes e exclusões antecipadas dos voluntários dos estudos em decorrência de EAS COVID-19 representou um impacto extremamente significativo nos estudos clínicos analisados, não apenas pelas mortes e/ou comprometimento grave à saúde dos voluntários, mas também devido à extrema dificuldade de reposição desses voluntários nos estudos clínicos devido às limitações de recrutamento durante os momentos mais críticos da pandemia de COVID-19.

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

Instituição: 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: Anderson Julio Cherobino (aj.cherobino@gmail.com) e Luis Lopez Martinez. Av. Dr. Arnaldo, 455 - Anexo de Pesquisa e Inovação - 01246-903 - São Paulo - SP - Brasil

Palavras chave: COVID-19, Farmacovigilância, Eventos adversos, Ensaio clínico

Abstract

Background: The COVID-19 disease had its initial

outbreak in Wuhan, China around December 2019, rapidly spreading over several countries in the world and being classified by the World Health Organization (WHO) as a global pandemic in early March 2020. In November 2021, WHO official numbers counted nearly 255 million confirmed cases and approximately 5.2 million deaths as a result of COVID-19 worldwide. In addition to its terrible impact on the world public health, the COVID-19 pandemic affected multiple economic, social, educational and academic sectors, including the clinical research for the development of new drugs for the pharmaceutical industry. **Objective:** Assessing the impact of the COVID-19 pandemic on the clinical research of new drugs in terms of the prevalence of Serious Adverse Events (SAEs) related to the COVID-19 (COVID-19 SAEs) in clinical trial subjects as well as the prevalence of deaths and early terminations of subjects as a result of such Serious Adverse Events. **Methods:** An Observational transversal study utilizing a sample of 155 ongoing clinical trials from a Contract Research Organization (CRO) database in order to analyze the prevalence of SAEs related to COVID-19 (COVID-19 SAEs) occurred in clinical trial subjects during the period of March, 01st 2020 through February, 28th 2021. **Results:** During the analyzed period, there were 307 COVID-19 SAEs and 60 deaths of clinical trial subjects as result of such COVID-19 SAEs. This number represents 14.3% of all SAEs reported in the 155 clinical trials within the same period and a prevalence of 1.98 COVID-19 SAE per clinical trial and 0.0065 COVID-19 SAE per clinical trial subject. There was a higher prevalence of COVID-19 SAEs in the United States (USA), followed by China, India, Spain, Brazil and Poland, whereas there was a higher prevalence of deaths as a result of COVID-19 SAEs in Spain, followed by USA, China and South Africa. The prevalence of COVID-19 SAEs was higher in Oncology, Cardiology and Nephrology trials respectively, whereas the prevalence of deaths from COVID-19 SAEs was higher in Endocrinology, Nephrology and Oncology trials. According to our results, 46.5% (n = 143) of the COVID-19 SAEs had a direct impact on the recruitment/maintenance of clinical trial subjects in the sample studies, where 19.5% of the COVID-19 SAEs (n = 60) caused the subject to die and 27% (n = 83) resulted in the early termination of the subject, giving us an average of 5 subject deaths per month and 6.9 early terminations per month during the analyzed period. Our results were generally compatible with the global epidemiological situation of the COVID-19 pandemic, nevertheless, due to its method limitations, the results from this current study are to be considered suggestive only as they are not sufficient to establish a defined cause-effect relationship with the global pandemic scenario. **Conclusion:** The considerable prevalence of deaths and early terminations of clinical trial subjects as a result of the COVID-19 SAEs represented an extremely significant impact on the sample clinical trials, not only due to the deaths of the clinical trial subjects and/

or the serious hazard to their health, but also due to the extreme difficulty in replacing those subjects given the serious limitations in patient recruitment during the most critical moments of the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19, Pharmacovigilance, Adverse events, Clinical trial

Introdução

A COVID-19, termo oriundo do inglês “*Coronavirus Disease 2019*”, é uma doença infecciosa causada pelo Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2 (SARS-CoV-2)⁽¹⁻²⁾. O primeiro caso de infecção humana pelo o vírus SARS-CoV-2 foi identificado em meados de dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, na China⁽³⁾. O surto inicial ocorrido na China se espalhou rapidamente por diversos países da Europa, Ásia e Américas, sendo em janeiro de 2020 classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma Emergência de Saúde Pública de Âmbito Internacional e, posteriormente, em março de 2020, como uma pandemia global, com a confirmação de casos em pelo menos 192 países do mundo⁽⁴⁾. Ao final de janeiro de 2022, números oficiais da OMS contabilizavam cerca de 364 milhões de casos confirmados e aproximadamente 5.7 milhões de mortes em todo o mundo, já sendo, portanto, uma das maiores e mais mortais pandemias da história da humanidade⁽⁴⁻⁶⁾.

A COVID-19 é transmitida primariamente através de gotículas produzidas nas vias respiratórias das pessoas infetadas. Ao espirrar ou tossir, estas gotículas podem ser inaladas ou atingir diretamente a boca, nariz ou olhos de outras pessoas em contato próximo com a pessoa infectada^(3,7-8). Assim, entre as principais formas de prevenção à transmissão da doença preconizadas pela OMS estão as medidas de distanciamento social, o uso de máscaras faciais e a ventilação apropriada dos ambientes, além das medidas de higiene pessoal como a lavagem frequente das mãos e a utilizando álcool em gel⁽⁹⁾. Além disso, muitos governos internacionais restringiram a circulação de pessoas com a implantação de medidas de quarentena, como o fechamento de escolas, locais de trabalho e a paralização de atividades econômicas consideradas não-essenciais^(3,10).

Os sintomas da COVID-19 e sua gravidade podem variar bastante de paciente para paciente, desde sintomas leves e transitórios (semelhantes a um resfriado comum), até uma pneumonia viral grave, podendo evoluir para uma insuficiência respiratória potencialmente fatal⁽¹¹⁾. Os sintomas mais comuns da doença incluem febre, tosse seca e cansaço^(3,10). Além do quadro sintomático típico, outros sintomas menos frequentes incluem dores musculares, dor de garganta,

dor de cabeça, congestão nasal, conjuntivite, perda do olfato e paladar, diarreia e erupções cutâneas^(3,10,12). Estudos epidemiológicos demonstram que cerca de 80% das infecções causadas pelo vírus SARS-CoV-2 são assintomáticas ou apresentam sintomas leves de COVID-19 e a grande maioria dos pacientes se recupera sem sequelas^(3,10). No entanto, aproximadamente 20% dos casos evoluem para uma forma severa da doença, comprometendo substancialmente a capacidade respiratória dos pacientes e levando à necessidade de internação hospitalar, muitas vezes em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) para recebimento de oxigênio por meio de ventilação mecânica, sendo que os casos mais graves podem evoluir para pneumonia grave com insuficiência respiratória grave, septicemia, falência múltipla de órgãos e morte^(11,13). Os principais fatores de risco para a manifestação das formas mais graves da doença são a idade avançada e algumas doenças crônicas, tais como doenças cardiovasculares, diabetes ou doenças pulmonares pré-existentes⁽¹⁴⁾. No início da pandemia, em março de 2020, a OMS estimava a taxa de mortalidade da COVID-19 em torno de 3-4%⁽¹⁵⁾, porém, os números oficiais da OMS ao final de janeiro de 2022 mostravam uma taxa de mortalidade real em torno de 1.6%⁽⁶⁾.

Com relação à vacinação da população, números oficiais divulgados pela OMS mostravam que, ao final de janeiro de 2022, já haviam sido administradas mais de 9.8 bilhões de doses de vacina contra a COVID-19 em todo o mundo, a uma taxa média de vacinação de aproximadamente 31 milhões de novas doses administradas por dia mundialmente, sendo que cerca de 4.8 bilhões de pessoas (aproximadamente 63% de toda a população mundial) já haviam recebido pelo menos uma dose de vacina e aproximadamente 4.1 bilhões de pessoas já estavam completamente imunizadas⁽¹⁶⁾. Ainda assim, o vírus continuava se espalhando em taxas elevadas, inclusive com o surgimento de novas cepas e variantes, além de relatos de casos de re-infecção⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

Importante ressaltar que, além de seu terrível impacto na saúde pública mundial, a pandemia de COVID-19 causou também uma instabilidade social e impacto econômico sem precedentes, incluindo a maior recessão econômica global desde a quebra da Bolsa de Valores de Nova York em 1929⁽¹⁹⁾. O impacto econômico da pandemia se reflete pelas inúmeras atividades que tiveram seus serviços temporariamente interrompidos ou permanentemente encerrados devido à necessidade de isolamento social em escala global, o que resultou em altas taxas de desemprego, fechamento de empresas e uma forte recessão econômica em escala global⁽²⁰⁾.

Assim sendo, o imenso impacto da pandemia de COVID-19 foi também observado nos mais diversos se-

tores da sociedade, como nas atividades educacionais e de pesquisa, com a interrupção de aulas, trabalhos de pesquisa e atividades acadêmicas em geral⁽²¹⁾, causando um forte impacto desde as pesquisas básicas até as atividades de pesquisa mais avançadas, complexas e custosas, tais como a pesquisa clínica para o desenvolvimento de novos medicamentos para a indústria farmacêutica⁽²²⁾. Nesse âmbito, a pandemia de COVID-19 resultou em diversas dificuldades, atrasos e custos adicionais ocasionados pelo fechamento temporário de centros de pesquisa ou a postergação da ativação de novos centros em estudos em andamento, cancelamentos de consultas médicas e do comparecimento de pacientes aos centros de pesquisa, dificuldades e restrições para o recrutamento e acompanhamento de pacientes envolvidos em estudos clínicos, entre outros fatores⁽²²⁻²³⁾.

Não menos importante, a pandemia de COVID-19 teve um impacto direto na saúde dos voluntários participantes de estudos clínicos em todo o mundo, onde, não raramente, a ocorrência de infecções ou sintomas relacionados à COVID-19 chegou a causar a morte de voluntários de pesquisa ou resultou na impossibilidade de sua permanência nesses estudos clínicos, levando assim, à necessidade de sua exclusão antecipada dos estudos⁽²³⁾.

Objetivo

Avaliar o impacto da pandemia de COVID-19 nos estudos clínicos, por meio de uma análise da prevalência de Eventos Adversos Sérios (EAS) relacionados à COVID-19, particularmente aqueles que causaram a morte dos participantes ou a necessidade de sua exclusão antecipada dos estudos clínicos em decorrência de tais EAS.

Método

A avaliação do impacto da COVID-19 nos estudos clínicos foi realizada através de um estudo observacional transversal, utilizando uma amostra constituída por 155 estudos clínicos oriundos de base de dados de empresa Contract Research Organization (CRO) de modo a se analisar a prevalência de EAS relacionados à COVID-19 (EAS COVID-19) ocorridos em participantes desses estudos. Para isso, foram realizadas análises estatísticas da prevalência de EAS ocorridos em participantes de estudos clínicos, que foram relacionados pelos investigadores à COVID-19 ou às suas complicações, e que apresentaram pelo menos um dos seguintes desfechos:

1. Morte do paciente ou;
2. Necessidade de sua exclusão antecipada do estudo clínico.

O espaço amostral da análise limitou-se aos EAS ocorridos em um período de um ano, a partir da confirmação do primeiro caso de COVID-19 no Brasil, ocorrido no final de fevereiro de 2020. Portanto, esta pesquisa avaliou os EAS ocorridos nos estudos clínicos da amostra no período de 01 de março de 2020 até 28 de fevereiro de 2021, sendo que foram contabilizadas nessa análise todas as notificações de EAS ocorridos nos estudos dentro do período considerado.

O levantamento dos dados de prevalência dos EAS relacionados à COVID-19 foi realizado através de pesquisa direta em uma base de dados (*Drug Safety Global SAE Tracker*) do departamento de Farmacovigilância de uma empresa do segmento Organização Representativa para a Pesquisa Clínica (ORPC/CRO) multinacional, de grande porte e presente em 51 países do mundo, sendo que nessa base de dados são inseridas pelo departamento de Farmacovigilância todas as notificações de EAS reportados pelos centros de pesquisa participantes dos estudos clínicos conduzidos pela empresa.

Os EAS relacionados à COVID-19 (EAS COVID-19) ocorridos nos estudos da amostra durante o período considerado foram analisados qualitativamente e quantitativamente e então compilados por meio de tabulações e dispersões simples, de modo a demonstrar:

1. A frequência de ocorrência de EAS COVID-19 no número total (N Total) de estudos clínicos analisados e na população total de voluntários participantes nesses estudos;
2. A prevalência de EAS COVID-19 nos diferentes países participantes dos estudos;
3. A prevalência de EAS COVID-19 em estudos clínicos das principais Áreas Terapêuticas, a saber: Oncologia, Cardiovascular, Imunologia, Neurologia, Endocrinologia, Nefrologia, Doenças Despiratórias, Doenças Infeciosas e Doenças Metabólicas;
4. A prevalência de EAS COVID-19 nas diferentes fases dos estudos clínicos (Fases I, II e III).

Para os propósitos desse trabalho, após obtenção da aprovação da empresa CRO detentora da base de dados, foram utilizados unicamente os dados numéricos oriundos da base de dados, mantendo-se assim o absoluto sigilo e confidencialidade dos dados da empresa CRO, dos estudos clínicos, das empresas patrocinadoras e dos voluntários participantes dos estudos.

Resultados

Durante o período de 01 de março de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, houve um total de 155 estudos clínicos, em todas as fases de pré-aprovação (Fases I,

II, III), patrocinados por 77 empresas farmacêuticas diferentes e conduzidos pela empresa CRO detentora da base de dados, em que houve a ocorrência de pelo menos um EAS durante o período amostral considerado para essa análise, sendo que a população total de voluntários participantes nos 155 estudos clínicos da amostra era de 47.134 voluntários.

Durante o período analisado, foram reportados 2.144 EAS gerais nos 155 estudos clínicos considerados, sendo 1.484 EAS ocorridos entre março e dezembro de 2020 e 660 EAS ocorridos entre janeiro e fevereiro de 2021. Observando-se a distribuição mensal dos 2.144 EAS ocorridos, percebe-se que em março de 2020 ocorreu um total de 227 EAS seguido de uma considerável queda no número mensal de EAS a partir de abril de 2020 (n = 175) e uma posterior estabilização durante o restante do ano de 2020 (maio a dezembro de 2020), quando a média mensal de EAS se manteve praticamente constante em torno de 140 EAS por mês. Por outro lado, em janeiro (n = 338) e fevereiro (n = 322) de 2021, observou-se um pico importante na ocorrência de EAS com um crescimento de aproximadamente 300% em comparação ao número total de EAS ocorridos em dezembro de 2020 (Figura 1).

No mesmo período, houve a ocorrência de 307 EAS considerados pelos investigadores como sendo potencialmente, possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados à COVID-19 ou a alguma de suas complicações o que, considerando o número total de 155 estudos clínicos analisados, corresponde a uma média de ocorrência de 1,98 EAS COVID-19 por estudo clínico em 1 ano. O compilado dos principais "termos de eventos adversos" ("*SAE verbatim*") empregados pelos investigadores para relatar tais EAS COVID-19 e a frequência absoluta de suas ocorrências está apresentado na Tabela 1.

Ao considerarmos o número absoluto de EAS COVID-19 ocorridos nos 155 estudos clínicos (n = 307) em relação ao número total de EAS ocorridos no mesmo período (n = 2.144), observamos uma taxa de prevalência de 14.3% de EAS COVID-19 em relação ao número total de EAS ocorridos. Esse resultado pode ser considerado como uma taxa de prevalência relativamente alta (Figura 2).

Dentre os diversos países participantes dos estudos clínicos analisados, houve uma maior prevalência de EAS COVID-19 nos Estados Unidos da América (EUA) (n = 62, 20.2% do total de EAS COVID-19 ocorridos); China (n = 30, 9.8% do total de EAS COVID-19); Índia (n = 23, 7.5% do total de EAS COVID-19); Espanha (n = 22, 7.2% do total de EAS COVID-19) e Brasil (n = 21, 6.9% do total de EAS COVID-19). (Figura 3).

Já o número de mortes relacionadas à COVID-19 se distribuiu de forma mais homogênea entre os diversos países participantes dos estudos clínicos



Figura 1 - Número de Eventos Adversos Sérios reportados: distribuição mensal no período analisado.

analisados. No entanto, foi possível observar uma maior prevalência de EAS COVID-19 com desfechos

fatais nos seguintes países: Espanha (n = 8, 13.3% do total de mortes por EAS COVID-19); EUA (n = 7, 11.7% do total de mortes por EAS COVID-19); China (n = 7, 11.7% do total de mortes por EAS COVID-19) e África do Sul (n = 6, 10.0% do total de mortes por EAS COVID-19) (Figura 4).

Tabela 1

Eventos Adversos Sérios relacionados à COVID-19: termos de eventos e frequência absoluta.

Termos de Eventos ("SAE Verbatim")	Número de Ocorrências
Infecções Virais por SARS-CoV-2	15
Pneumonia por SARS-CoV-2/COVID	61
COVID-19 (Suspeita/Sintomas)	12
COVID-19 (Teste Positivo)	14
COVID-19 (Infecção Confirmada)	129
Exacerbação de Infecção por COVID-19	16
Morte por COVID-19	60
TOTAL	307

Quando analisamos a prevalência de EAS COVID-19 e das mortes em decorrência dos EAS COVID-19 nas diferentes fases dos estudos clínicos analisados, observamos prevalências maiores tanto dos EAS COVID-19 quanto das mortes por EAS COVID-19 nos estudos clínicos de Fase III, seguidos pelos estudos clínicos de Fase II e finalmente os estudos clínicos de Fase I, conforme apresentado na Tabela 2.

Já quando analisamos a prevalência dos EAS COVID-19 e das mortes em decorrência dos EAS COVID-19 nos estudos clínicos das diferentes áreas terapêuticas, observou-se uma prevalência maior de

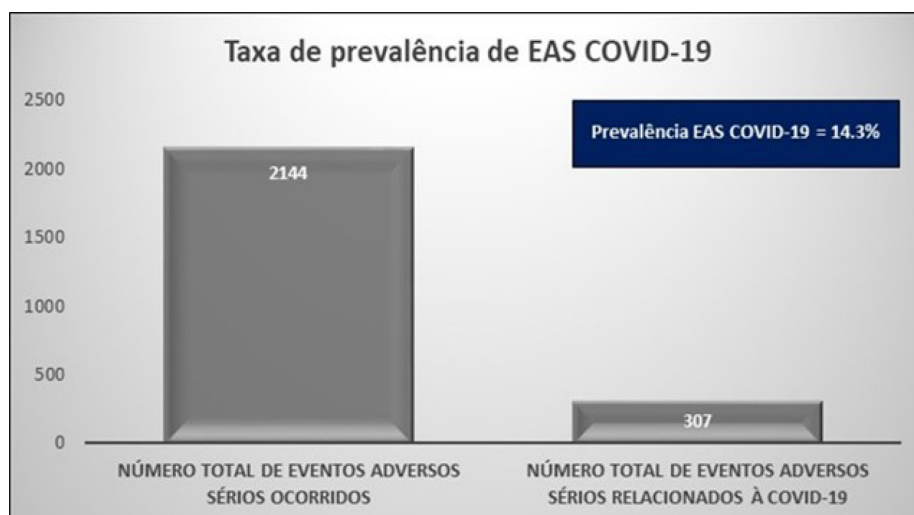


Figura 2 - Prevalência de EAS COVID-19 em relação ao número total de EAS ocorridos no período analisado.

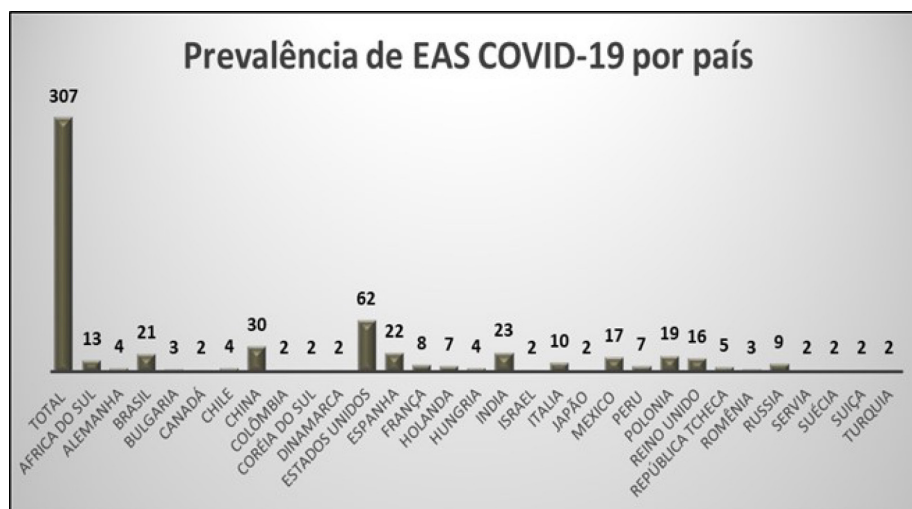


Figura 3 - Prevalência de EAS COVID-19 por país participante nos estudos clínicos durante o período analisado.

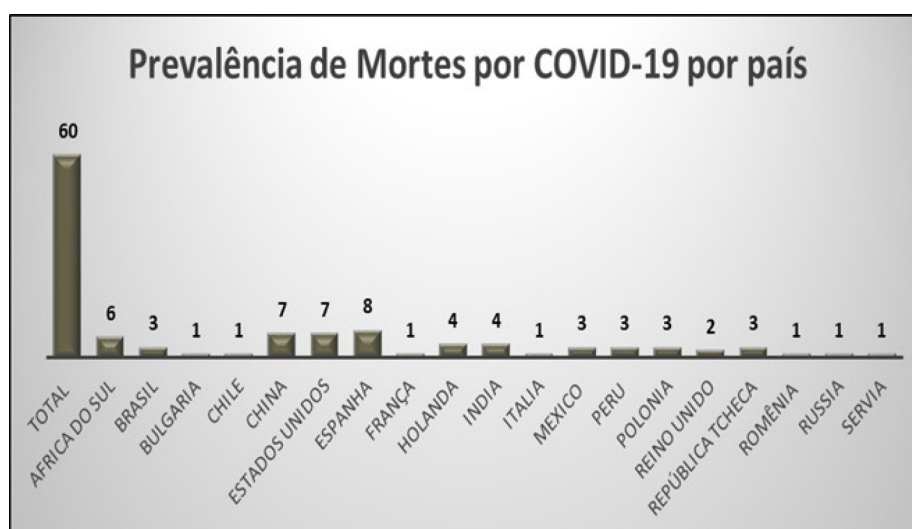


Figura 4 - Prevalência de mortes por EAS COVID-19 por país participante nos estudos no período analisado.

Tabela 2

**EAS COVID-19 / Mortes por EAS COVID-19:
Prevalência por fase do estudo clínico durante o período analisado.**

Fases dos Estudos Clínicos	Número de EAS	Número de Mortes
Estudos de FASE I	45 (15%)	03 (5%)
Estudos de FASE II	113 (37%)	18 (30%)
Estudos de FASE III	149 (48%)	39 (65%)
TOTAL de EAS COVID-19 / Mortes por EAS COVID-19	307 (100%)	60 (100%)

EAS COVID-19 nos estudos clínicos da área de Oncologia (29%, n = 91) ao passo que houve uma prevalência maior das mortes nos estudos clínicos da área de Endocrinologia (28%, n = 17), conforme mostrado na Tabela 3.

De acordo com os guidelines internacionais do International Council on Harmonization (ICH) para empresas patrocinadoras de Pesquisas Clínicas⁽²⁴⁾, os Eventos Adversos oriundos de estudos clínicos são considerados Sérios/Graves quando possuem pelo menos um dos seguintes Critérios de Seriedade atribuídos a eles: Morte; Risco de Morte; Incapacitação/Invalidez (permanente ou temporária); Hospitalização (inicial ou prolongamento); Anomalia Congênita e; Eventos Médicos Importantes (ou Clinicamente Significantes). Desta forma, analisando-se os 307 EAS COVID-19 ocorridos durante o período da análise, foi possível agrupá-los da seguinte forma, conforme o(s) Critério(s) de Seriedade atribuídos a eles pelos investigadores (Tabela 4).

Ainda de acordo com os guidelines internacionais do ICH,⁽²⁴⁾ quanto à sua Severidade/Intensidade, os Eventos Adversos Sérios podem receber as seguintes

Tabela 3

EAS COVID-19 / Mortes por EAS COVID-19: Prevalência por Áreas Terapêuticas durante o período analisado.

Áreas Terapêuticas dos Estudos Clínicos	Número de EAS	Número de Mortes
Oncologia	91 (29%)	13 (21%)
Cardiovascular	43 (14%)	09 (15%)
Imunologia	34 (11%)	01 (2%)
Neurologia	08 (3%)	00 (0%)
Nefrologia	42 (14%)	15 (25%)
Endocrinologia	37 (12%)	17 (28%)
Doenças Respiratórias	17 (5%)	01 (2%)
Doenças Infecciosas	18 (6%)	01 (2%)
Doenças Metabólicas	08 (3%)	00 (0%)
Outras	09 (3%)	03 (5%)
TOTAL de EAS COVID-19/ Mortes por EAS COVID-19	307 (100%)	60 (100%)

Tabela 4

Ocorrência de EAS COVID-19 de acordo com os Critérios de Seriedade durante o período analisado.

EAS COVID-19 – Critérios de Seriedade	Número de EAS COVID-19
Morte	60 (19%)
Risco de Morte	71 (23%)
Incapacitação/Invalidez	11 (4%)
Hospitalização	118 (39%)
Anomalia Congênita	00 (0%)
Eventos Médicos Importantes (ou Clinicamente Significantes)	47 (15%)
TOTAL de EAS COVID-19	307 (100%)

classificações: Grau 1 - Leves; Grau 2 - Moderados; Grau 3 - Severos; Grau 4 - Muito Severos e; Grau 5 – Morte. Desta forma, analisando-se os 307 EAS COVID-19 ocorridos durante o período da análise, foi possível agrupá-los da seguinte forma, conforme o(s) Graus de Severidade/Intensidade atribuídos pelos investigadores (Tabela 5).

Conforme os critérios do ICH⁽²⁴⁾ os EAS podem ser classificados ainda de acordo com a sua relação de Causalidade com o medicamento em estudo como Relacionados ou Não-Relacionados. Quando os EAS são considerados pelos investigadores como Não-Relacionados ao medicamento em estudo, os investigadores passam então a avaliar a possível relação entre o EAS e outros fatores, tais como doenças de base. Assim, de acordo com os dados

Tabela 5

Ocorrência de EAS COVID-19 de acordo com o Grau de Severidade/Intensidade durante o período analisado.

EAS COVID-19 – Graus de Severidade/Intensidade	Número de EAS COVID-19
Grau 1 - Leves	52 (17%)
Grau 2 - Moderados	112 (36%)
Grau 3 - Severos	47 (16%)
Grau 4 - Muito Severos	36 (12%)
Grau 5 – Morte	60 (19%)
TOTAL de EAS COVID-19	307 (100%)

encontrados, todos os 307 EAS COVID-19 ocorridos durante o período da análise foram considerados pelos investigadores como Não-Relacionados aos medicamentos em estudo, mas sim, relacionados a outros fatores, ou seja, todos apresentando relação de Causalidade direta com a infecção pela COVID-19 ou a alguma de suas complicações. Assim, quanto à sua relação de Causalidade com a COVID-19 (ou a alguma de suas complicações), os 307 EAS COVID-19 foram classificados pelos investigadores da seguinte forma (Tabela 6).

Tabela 6

Ocorrência de EAS COVID-19 de acordo com a Relação de Causalidade durante o período analisado.

EAS COVID-19 – Relação de Causalidade com outros fatores (COVID-19)	Número de EAS COVID-19
Não Relacionados	00
Potencialmente Relacionados	12
Possivelmente Relacionados	21
Provavelmente Relacionados	91
Definitivamente Relacionados	183
TOTAL de EAS COVID-19	307

Finalmente, analisamos o impacto da pandemia de COVID-19 no andamento dos 155 estudos clínicos da amostra no que diz respeito ao recrutamento e à manutenção dos participantes voluntários dos estudos. Para isso, foram considerados os EAS relacionados pelos investigadores à COVID-19 e/ou às suas complicações e que resultaram em um dos seguintes desfechos:

1. Morte do participante voluntário ou;
2. Necessidade de sua exclusão antecipada do estudo clínico.

Os dados encontrados demonstraram que, do total de 307 Eventos Adversos Sérios relacionados à COVID-19 ocorridos durante o período da análise, 46,5%

(n = 143) tiveram um impacto direto no recrutamento/manutenção dos participantes voluntários dos estudos clínicos, sendo que 19.5% dos EAS COVID-19 (n = 60) resultaram na morte dos participantes voluntários e 27% (n = 83) resultaram na necessidade de exclusão antecipada dos participantes voluntários dos estudos clínicos. (Tabela 7).

Tabela 7

EAS COVID-19: Morte ou Exclusão antecipada dos voluntários participantes dos estudos clínicos durante o período analisado.

EAS COVID-19 – Morte ou Exclusão antecipada do participante	Número de EAS COVID-19
TOTAL de EAS COVID-19	307 (100%)
Morte do participante voluntário	60 (19.5%)
Necessidade de exclusão antecipada do participante do estudo clínico	83 (27%)

Quando consideramos os 83 participantes voluntários que apresentaram a necessidade de exclusão antecipada dos estudos clínicos, 87% (n = 72) foram excluídos dos estudos em decorrência de EAS COVID-19 Severos (n = 49) ou Muito Severos (n = 23) que levaram a períodos muito prolongados de hospitalização, enquanto que 13% (n = 11) foram excluídos dos estudos em decorrência da necessidade de introdução de medidas terapêuticas extremas para o tratamento das manifestações da COVID-19, como por exemplo a intubação do paciente, levando à sua incapacitação temporária e comprometendo sua permanência no estudo clínico. (Tabela 8).

Observando-se a distribuição mensal da ocorrência dos EAS COVID-19, das mortes em decorrência

Tabela 8

EAS COVID-19: Fatores para a Exclusão antecipada dos voluntários participantes dos estudos clínicos durante o período analisado.

EAS COVID-19 – Fatores para a Exclusão antecipada do participante	Número de EAS COVID-19
Total EAS COVID-19 que levaram à Exclusão antecipada do participante	83
Exclusão antecipada do participante - EAS COVID-19 Severos	49
Exclusão antecipada do participante - EAS COVID-19 Muito Severos	23
Exclusão antecipada do participante - Incapacitação Temporária	11

desses EAS COVID-19 e das exclusões antecipadas de voluntários participantes dos estudos clínicos devido à COVID-19 e/ou suas complicações, foi possível observar de modo mais detalhado o impacto da COVID-19 no recrutamento e na manutenção dos participantes voluntários dos 155 estudos clínicos analisados. Nossos resultados demonstraram uma média de 25.6 EAS/mês (n = 307 EAS COVID-19 em 12 meses de análise), uma média de 5 mortes/mês (n = 60 mortes em 12 meses) e uma média de 6.9 exclusões de voluntários/mês (n = 83 exclusões antecipadas de voluntários em 12 meses). (Figura 5).

Discussão

De acordo com nossos resultados, durante o perí-

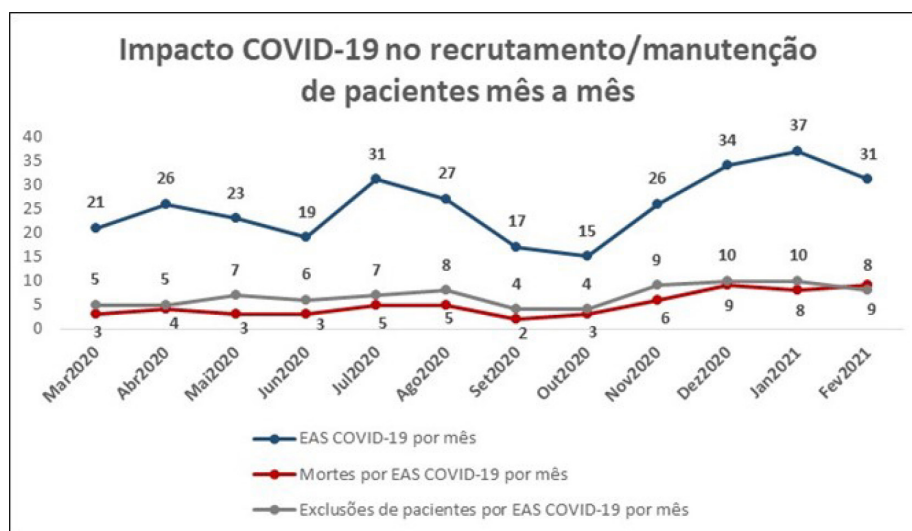


Figura 5 - EAS COVID-19, Mortes e Exclusão antecipada de voluntários: Distribuição mensal durante o período analisado.

odo de 01 de março de 2020 a 28 de fevereiro de 2021, houve um total de 307 EAS ocorridos nos 155 estudos clínicos da amostra, os quais foram considerados pelos investigadores como sendo potencialmente, possivelmente, provavelmente ou definitivamente relacionados à COVID-19 ou a alguma de suas complicações (EAS COVID-19). Esse número representou 14.3% do total de todos os EAS ($n = 2.144$) reportados nos 155 estudos clínicos no mesmo período. Portanto, podemos dizer que a taxa de prevalência de EAS COVID-19 foi bastante significativa durante o período analisado.

Observando a distribuição mês-a-mês dos 307 EAS COVID-19 ocorridos, observamos que 239 desses EAS ocorreram no ano de 2020 (em 10 meses, de março a dezembro), enquanto que 68 EAS ocorreram no ano de 2021 (em 2 meses, de janeiro a fevereiro). Portanto, a média mensal de EAS COVID-19 foi de 24 EAS COVID-19/mês no ano de 2020, subindo para 34 EAS COVID-19/mês em 2021. Esse aumento significativo na média mensal de EAS COVID-19 nos primeiros 2 meses de 2021 em comparação ao ano de 2020 pode ser explicado pelo agravamento global da pandemia de COVID-19 que se observou no início do ano de 2021, além de outros fatores intrínsecos aos estudos clínicos constituintes da amostra, tais como o aumento do número total de participantes voluntários devido ao recrutamento contínuo ao longo do andamento dos estudos. Considerando o número de estudos clínicos da amostra ($n = 155$) e a população total de participantes voluntários nesses 155 estudos clínicos ($n = 47.134$), houve uma prevalência média de 13.8 EAS gerais por estudo clínico e de 0.045 por voluntário participante dos estudos em 1 ano. Já a prevalência média de EAS COVID-19 ($n = 307$) foi de 1.98 EAS COVID-19 por estudo clínico e de apenas 0.0065 EAS COVID-19 por voluntário participante dos estudos durante o mesmo período, o que pode ser considerado uma taxa de prevalência bastante baixa quando consideramos a população total de voluntários participantes passíveis de apresentarem algum EAS relacionado à COVID-19.

Por outro lado, do ponto de vista da farmacovigilância dentro do ambiente dos estudos clínicos, esse resultado acima pode ser considerado uma taxa de prevalência bastante significativa quando consideramos que o número de EAS COVID-19 ($n = 307$) representou 14.3% do total de todos os EAS ocorridos em 1 ano nos 155 estudos clínicos da amostra ($n = 2.144$). Um dos possíveis fatores para explicar essa prevalência significativa dos EAS COVID-19 em relação ao número total de EAS ocorridos foi o agravamento da situação global da pandemia de COVID-19, o que inevitavelmente acabou por impactar também as populações de voluntários participantes de estudos clínicos, sobretudo nos meses de julho de 2020 (inverno no hemisfério Sul) e de dezembro de

2020 a fevereiro de 2021 (inverno no hemisfério Norte) quando o número de EAS COVID-19 em relação ao número total de EAS ocorridos foi proporcionalmente maior. Ao observarmos os diferentes países participantes dos estudos clínicos, observamos que houve uma prevalência maior de EAS COVID-19 nos EUA, seguidos pela China, Índia, Espanha, Brasil e Polônia, ao passo que a prevalência de mortes em decorrência dos EAS COVID-19 foi maior na Espanha, EUA, China e África do Sul. Tomando-se o Brasil como exemplo, observamos que o período mais crítico da pandemia de COVID-19 se estendeu sobretudo durante os meses de inverno no hemisfério Sul (entre maio e setembro de 2020), ao passo que, de acordo com nossas análises, os 21 EAS relacionados à COVID-19 ocorridos no Brasil tiveram uma maior frequência nos meses de junho e outubro de 2020, e janeiro de 2021, não coincidindo, portanto, com o período mais crítico da pandemia no país. Já com relação às mortes por EAS COVID-19, tomando-se a Espanha por exemplo, observamos que esse país possuía uma população total de 1.389 voluntários participantes dos estudos clínicos da amostra (2.9% da população total), porém apresentou 13.3% do total das mortes em decorrência dos EAS COVID-19 ($n = 8$). Estes dados sugerem que a possibilidade de alguma co-relação entre a prevalência de mortes por EAS COVID-19 na Espanha com a gravidade da situação geral da pandemia de COVID-19 no país, embora seriam necessárias análises mais aprofundadas para podermos de fato confirmar essa possível co-relação. Assim sendo, embora todos esses países tenham sido o epicentro de casos de COVID-19 em algum momento ao longo da pandemia, devido às limitações do método empregado para essa análise, não é possível estabelecermos uma co-relação direta entre os resultados de prevalência de EAS COVID-19 nos estudos clínicos da amostra analisada e a gravidade da situação geral da pandemia de COVID-19 nesses países, uma vez que os resultados encontrados em nossas análises podem ter sofrido a influência de fatores inerentes ao ambiente controlado dos estudos clínicos, tais como, o número de centros de pesquisa ativos em cada país, o número de participantes voluntários recrutados em cada centro de pesquisa e o tamanho da população de voluntários recrutados em cada país.

Em relação às áreas terapêuticas dos estudos clínicos de nossa amostra, quando analisamos as prevalências dos EAS COVID-19 e das mortes em decorrência dos EAS COVID-19 observou-se uma prevalência maior de EAS COVID-19 respectivamente nos estudos clínicos de oncologia (29%, $n = 91$), cardiologia (14%, $n = 43$), nefrologia (14%, $n = 42$) e endocrinologia (12%, $n = 37$), ao passo que os desfechos fatais em decorrência de EAS COVID-19 foram mais prevalentes respectivamente nos estudos de

endocrinologia (28%, n = 17), nefrologia (25%, n = 15), oncologia (21%, n = 13), e cardiologia (15%, n = 09). Considerando que os estudos das áreas de oncologia e cardiologia eram os mais numerosos da amostra (respectivamente 71 e 25 de 155 estudos) e também possuíam as duas maiores populações de voluntários participantes (respectivamente 14.902 e 10.199 de 47.134 voluntários), podemos sugerir que o tamanho da população de voluntários participantes nos estudos de oncologia e cardiologia tenha sido, provavelmente, o principal fator contribuinte para a maior prevalência de EAS COVID-19 nesses estudos.

Por outro lado, embora os estudos de oncologia e cardiologia possuíssem as duas maiores populações de voluntários participantes, esses estudos tiveram, respectivamente, a terceira e quarta maior prevalência de mortes em decorrência dos EAS COVID-19 no período analisado, sendo superados no número de desfechos fatais pelos estudos de endocrinologia e nefrologia. Considerando que os estudos de endocrinologia e nefrologia possuíam populações de voluntários participantes consideravelmente menores do que os estudos de oncologia e cardiologia (7.478 e 6.177 respectivamente), esses resultados são indicativos de que algum outro fator além do tamanho da população de voluntários, possa ter potencialmente contribuído para uma maior prevalência de mortes por EAS COVID-19 nesses estudos. No entanto, devido às limitações do método utilizado nessa análise, não é possível afirmar e identificar exatamente quais seriam esses outros potenciais fatores contribuintes, podendo-se apenas sugerir as eventuais comorbidades desses voluntários como uma das possibilidades para esse achado.

Embora não seja possível estabelecer uma correlação direta entre os EAS COVID-19/mortes por EAS COVID-19 e as comorbidades dos voluntários dos estudos nas diferentes áreas terapêuticas, foi possível observar que a maioria dos EAS COVID-19 ocorreram em voluntários que sofriam das seguintes patologias (dentro das respectivas áreas terapêuticas dos estudos): Oncologia: câncer de mama, linfomas não-Hodgkin e leucemia; Cardiologia: hipertensão arterial, síndrome coronariana aguda e infarto agudo do miocárdio; Nefrologia: insuficiência renal crônica; Endocrinologia: diabetes e doenças da tireoide. Já os desfechos fatais em decorrência dos EAS COVID-19 ocorreram, em sua maioria, em voluntários que sofriam das seguintes patologias (dentro das respectivas áreas terapêuticas): Endocrinologia: diabetes; Nefrologia: insuficiência renal crônica; Oncologia: linfomas não-Hodgkin; Cardiologia: hipertensão arterial. Neste sentido, é interessante notar que, conforme divulgado em um boletim on-line do Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) em março de

2021, os principais fatores de risco para a manifestação das formas mais graves da COVID-19 incluem algumas doenças crônicas graves, tais como doenças cardiovasculares, diabetes ou doenças pulmonares e renais pré-existentes,⁽¹⁴⁾ que foram justamente as comorbidades mais frequentes dos voluntários nos quais os EAS COVID-19 evoluíram para desfechos fatais.

Nossos resultados demonstraram ainda que dentre os 307 EAS COVID-19 ocorridos durante o período analisado, 38% (n = 118) levaram à necessidade de hospitalização do voluntário acometido (hospitalização inicial ou prolongamento), 23% (n = 71) promoveram risco iminente de morte ao voluntário (incluindo internações em UTI e intubações) e 19.5% (n = 60) evoluíram para o óbito do voluntário. Ainda, em 3.5% dos casos (n = 11) houve algum tipo de incapacitação (temporária ou permanente) do voluntário em decorrência do EAS COVID-19. Esses resultados, embora observados dentro do ambiente controlado dos estudos clínicos, foram bastante condizentes com a epidemiologia e evolução da COVID-19 quando observada na sociedade como um todo, onde grande parte dos pacientes infectados apresentam apenas sintomas leves de COVID-19, porém, em aproximadamente 20% dos casos o quadro tende a evoluir para uma forma severa da doença^(11,13).

Ao classificarmos os 307 EAS COVID-19 de acordo com a Severidade atribuída pelos investigadores, observamos que 53% (n = 164) foram classificados como sendo de Grau 1 – Leves ou Grau 2 – Moderados, ao passo que 27% (n = 83) foram classificados como sendo de Grau 3 – Severos ou Grau 4 – Muito Severos, o que, novamente, foram resultados bastante condizentes com a epidemiologia e evolução da COVID-19 na população global.

No entanto, quando observamos os EAS COVID-19 ocorridos nos estudos da amostra e que evoluíram para um desfecho fatal (Severidade Grau 5 – Morte), observamos uma prevalência de mortes substancialmente maior dentro dos estudos clínicos (19.5%, n = 60) do que a prevalência de mortes observada na pandemia de COVID-19 I como um todo: 3-4% segundo estimativas preliminares da OMS divulgadas em março de 2020 e 1.6% - 5.6 milhões de mortes em 364 milhões de casos confirmados segundo os números oficiais da OMS em 28 de janeiro de 2022.⁽⁶⁾ Diversos fatores podem explicar essa prevalência de mortes significativamente maior dentro dos estudos clínicos em comparação com a prevalência de mortes na população geral, tais como as comorbidades dos voluntários participantes dos estudos clínicos, o fato de somente indivíduos adultos serem voluntários participantes dos estudos clínicos da amostra ao passo que na sociedade em geral houveram milhões de crianças e jovens infectados pela COVID-19 os

quais usualmente apresentam apenas sintomas leves da doença e raramente evoluem para desfechos fatais, a existência de somente voluntários doentes nos estudos de Fase II e Fase III, a provável sub-notificação das mortes por COVID-19 fora de um ambiente controlado, dentre outros. Particularmente com relação à provável sub-notificação das mortes por COVID-19 no âmbito global, de acordo com o Gavi Vaccine Alliance, os dados da OMS mostravam que em 15 de novembro de 2021 o número oficial de mortes por COVID-19 estava em torno de 5 milhões de pessoas em todo o mundo, no entanto, essa aliança afirmava que esse número poderia ser considerado uma grande subestimativa e que, devido à sub-notificação das mortes pelas autoridades sanitárias mundiais, sendo que algumas estimativas colocavam o número real estimado de mortes por COVID-19 próximo a 17 milhões de pessoas em todo o mundo.⁽²⁵⁾

Nossos resultados demonstraram que 46.5% (n = 143) dos EAS COVID-19 ocorridos no período da análise tiveram um impacto direto na manutenção dos voluntários participantes dos estudos, onde 19.5% dos EAS COVID-19 (n = 60) levaram à morte dos voluntários e outros 27% (n = 83) resultaram na necessidade de exclusão antecipada dos participantes dos estudos, sobretudo devido à exacerbação dos sintomas da COVID-19 causando períodos muito prolongados de hospitalização e a necessidade de introdução de medidas terapêuticas para o tratamento da COVID-19, ou à incapacitação temporária desses pacientes e, portanto, comprometendo sua permanência nos estudos.

Embora nossos resultados sejam bastante significativos e muitos deles tenham sido extremamente condizentes com a situação global da pandemia de COVID-19, é importante salientar que, em virtude das limitações do método empregado em nossas análises com a utilização de uma “amostra de conveniência” (amostra não probabilística, não representativa do todo), extraída do banco de dados de uma única empresa CRO, a qual disponibilizou seus dados internos para este estudo, e com a utilização de um número limitado de estudos clínicos em comparação ao número total de estudos clínicos em andamento no mundo no mesmo período, os resultados desse estudo podem ser considerados apenas como sugestivos e, desta forma, utilizados para inferirmos algumas hipóteses, não sendo suficientes para estabelecermos uma relação causa-efeito definida em relação ao cenário global da pandemia.

Conclusão

A pandemia de COVID-19, deflagrada no final do ano de 2019 e chegando ao Brasil no início de março de 2020, causou impactos não apenas na saúde pública

mundial com milhões de infecções e mortes em todo o mundo, mas também impactos sem precedentes em todos os setores da economia e da sociedade mundial, incluindo as atividades acadêmicas e de pesquisa, clínica para o desenvolvimento de novos medicamentos.

Nossos resultados demonstraram que houve uma média de 5 mortes por EAS COVID-19 por mês e uma média de 6.9 exclusões antecipadas de voluntários em decorrência de EAS COVID-19 por mês durante o período de 01 de março de 2020 a 28 de fevereiro de 2021. Essa considerável prevalência de mortes e exclusões antecipadas dos voluntários dos estudos em decorrência de EAS COVID-19 representou um impacto extremamente significativo nos estudos clínicos analisados, não apenas pelas mortes e/ou comprometimento grave à saúde dos voluntários, mas também devido à extrema dificuldade de reposição desses voluntários (tamanho da amostra) nos estudos clínicos devido às limitações de recrutamento durante os momentos mais críticos da pandemia de COVID-19.

Contribuição dos Autores: Os autores declaram que tiveram participação igualitária no trabalho.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Gorbalenya A, Baker S, Baric R, Groot R, Drosten C, Gulyaeva A, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus – The species and its viruses, a statement of the Coronavirus Study Group. *Nature Microbiol.* 2020; 5:536-44.
2. BBC World News. The new coronavirus disease named Covid-19. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 11]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/your-health/about-covid-19.html>
3. São Paulo (Estado). Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Direção-Geral da Saúde. COVID-19: Perguntas Frequentes. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 14]. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/cidadao/homepage/destaques/perguntas-e-respostas-tire-suas-duvidas-sobre-o-novo-coronavirus>
4. Johns Hopkins University and Medicine. ArcGIS. Johns Hopkins CSSE. Coronavirus COVID-19 Global cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). [Internet]. 2021 [citado 2021 Jun 13]. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/>
5. World Health Organization (WHO). WHO Director-general’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. [Internet]. 2021 [citado 2021 Apr 12]. Disponível em: <https://www.who.int/>
6. World Health Organization (WHO). Updated data on current COVID-19 Outbreak. [Internet]. 2022 [citado 2022 Jan 29]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
7. World Health Organization (WHO). Questions and answers on coronaviruses and COVID-19. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 24]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub>

8. Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). The Novel Coronavirus 2019 (2019-nCoV). [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 18]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline>;
9. Gavi, the Vaccine Alliance. How important are surfaces on the transmission of COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 2021 Jul 09]. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/how-important-are-surfaces-transmission-covid-19>
10. Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). Main symptoms of the new coronavirus disease 2019 (COVID-19). [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 14]. Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>
11. Beeching N, Fletcher T, Fowler R. BMJ Best practices on coronavirus disease (COVID-19). *BMJ Best Practices*. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 29]. Disponível em: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000201>
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506
13. World Health Organization (WHO). Questions and answers on coronaviruses and COVID-19. [Internet]. 2021 [citado 2021 Apr 27]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub>
14. Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). Evidence used to update the list of underlying medical conditions associated with higher risk for severe COVID-19. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 14]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
15. World Health Organization (WHO). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-46. [Internet]. 2021 [citado 2021 Mar 16]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---16-march-2021>
16. World Health Organization (WHO). Most Current Data on the COVID-19 Pandemic. [Internet]. 2022 [citado 2022 Jan 29]. Disponível em: <https://covid19.who.int/>
17. Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). COVID-19 Information for Travellers. [Internet]. 2021 [citado 2021 May 15]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/index.html>
18. Center for Disease Control and Prevention of the United States (CDC). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Transmission. [Internet]. 2021 [citado 2021 May 15]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/transmission/index.html>
19. Fundação Oswaldo Cruz. Ações e políticas públicas para conter a Covid-19 e Seus Impactos Sociais. [Internet]. 2021 [citado 2021 May 26]. Disponível em: <https://impactosocialdacovid.fio.cruz.br>
20. BBC News Brasil. Coronavírus: a crise econômica mundial. [Internet]. 2021 [citado 2021 May 26]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-53239921>
21. BBC News Brasil. Coronavírus: o desespero de pequenos empresários forçados a fechar as portas. [Internet]. 2021 [citado 2020 Mar 27]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-51967940>;
22. Gongora A, Werutsky G, Jardim D, Nogueira-Rodrigues A, Barrios C, Mathias C, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on oncology clinical research in Latin America. *JCO Glob Oncol*. 2021; 7:649-58.
23. Sathian B, Asim M, Banerjee I, Pizarro A, Roy B, Teijlingen E, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: a systematic review. *Nepal J Epidemiol*. 2020; 10(3):878-87.
24. Good Clinical Practices Network. ICH/GCP Guidelines for Sponsors of Clinical Trials. [Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 18]. Disponível em: <https://ichgcp.net/5-sponsor>;
25. Gavi, the Vaccine Alliance. Long view history of seven deadliest plagues. [Internet]. 2021 [citado 2021 Nov 21]. Disponível em: <https://www.gavi.org/vaccineswork/long-view-history-of-seven-deadliest-plagues7-million>.

Trabalho recebido: 31/01/2022

Trabalho aprovado: 19/07/2022

Trabalho publicado: 19/07/2022

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