

Coronavírus (SARS-COV-2) e COVID-19: mapeamento de testes clínicos

Coronavirus (SARS-COV-2) and COVID-19: clinical trials assessment

Cristina M. Quintella¹

Heitor da Mata Quintella²

Giovanni Batista Palma²

Sávio Carlos Rodrigues da Silva²

Gustavo Henrique Ramos Silva²

¹Instituto de Química, Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brasil

²Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Resumo

Os testes clínicos (TRL5 a TRL9) do novo Coronavírus foram mapeados para se obter o estado da arte atual. Esse mapeamento foi feito na base internacional da Organização Mundial da Saúde e complementado em bases nacionais. Após triagem, foram obtidos 661 documentos para serem analisados. Descobriu-se que há estudos em 25 países, apesar de a maioria desses estudos estar concentrada na China. As empresas financiam menos de 6% dos estudos e grande parte deles está na Fase Zero (fase pré-clínica), apenas 2% estão já em execução e nenhum trouxe resultados ainda. Seus objetivos primários são terapias, no entanto, uma grande maioria se dedica à medicina chinesa e apenas 245 estão focados em tecnologias transnacionais de antivirais, imunoterapia e em vacinas. Os compostos ativos são de ampla gama, havendo concentração em hidroxiclороquina/cloroquina (31) e em células-tronco (22). As pesquisas focam especialmente em adolescentes e em adultos jovens, deixando descobertos os estudos sobre pacientes longevos.

Palavras-chave: Terapias. Avaliação Tecnológica. Níveis de Maturidade Tecnológica. TRL.

Abstract

Clinical tests (TRL5 to TRL9) of the new corona virus have been mapped in order to obtain the current state of the art. The international base of the World Health Organization was mapped and complemented with national bases. After screening, 661 documents remained and were analyzed. There are studies in 25 countries, although they are concentrated in China. Companies finance less than 6% of studies. The vast majority of studies are in Phase Zero (preclinical), only 2% are already in progress and none has results yet. Their primary goals are therapeutics; however, a large majority are dedicated to Chinese medicine and only 245 are focusing on antiviral, immunotherapy and vaccine transnational technologies. There is a wide range of active compounds, mainly referring to hydroxychloroquine/chloroquine (31) and stem cells (22). The age groups of the patients focus especially on adolescents and adults and leave long-lived patients uncovered.

Keywords: Pandemics. Therapies. Technology Assessment. Technology Readiness Levels. TRL.

Área Tecnológica: Fármacos. Saúde.



1 Introdução

Os Coronavírus são patógenos para humanos e para outros animais com grande impacto médico ao longo da humanidade. Consistem em um vírus de RNA, da família *Coronaviridae*, são envelopados e causam majoritariamente um quadro respiratório de gravidade variável (GUAN, 2020). Historicamente, são conhecidos desde a década de 1930 em aves e, posteriormente, foram descritos vários outros tipos, sendo sete os que podem causar doenças em humanos. Desses sete, quatro causam alterações e quadros leves e somente três são associados a infecções mais graves em adultos. Em 2002, a primeira pandemia por esse grupo foi em decorrência do SARS-CoV, causador da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), iniciada na China e, posteriormente, disseminada para mais de 30 países com um total acima de 100.000 casos. Outro membro da família *Coronaviridae* é o MERS-CoV, responsável pelo surto da Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS), ocorrido em 2012, principalmente na Arábia Saudita. Recentemente, em 2019 (YI *et al.*, 2020), descobriu-se um novo Coronavírus denominado SARS-CoV-2, que é o agente etiológico da doença causada pelo Coronavírus 2019 (COVID-19) (WANG, H. *et al.*, 2020).

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, capital da província de Hubei, na China, apresentou casos em hospitais locais de uma pneumonia severa em adultos, de causa desconhecida. Em seguida, identificou-se que muitos desses casos tiveram uma exposição em comum no mercado de Huanan, conhecido localmente por ser um centro de comercialização de animais exóticos (WANG, C. *et al.*, 2020). Diante do ocorrido, o sistema de vigilância chinês, criado após a epidemia de SARS em 2003, foi ativado, e, assim, o mercado de Huanan foi identificado como o epicentro de uma nova epidemia (XINHUANET, 2020). Em 31 de dezembro de 2019, a China notificou a Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a epidemia, e, em 7 de janeiro de 2020, o patógeno foi identificado como da família *Coronaviridae*. O número de casos aumentou exponencialmente desde então, e, no dia 23 de janeiro de 2020, a cidade de Wuhan foi colocada em quarentena. Casos dessa nova doença, agora nomeada COVID-19 (*Coronavirus disease – 2019*), foram identificados fora da China mesmo após a quarentena, sugerindo que há forte contágio entre humanos em diversos países (ROTHER; SCHUNK; SOTHMANN, 2020). Logo, identificou-se, também, que a COVID-19 poderia ser transmitida por indivíduos assintomáticos, com um Basic Case Reproduction (BCR) estimado de 2 a 6,47 em estudos modelos.

Desde os primeiros casos reportados em Wuhan até 27 de março de 2020, mais de 500 mil casos foram confirmados em mais de 200 países, segundo a Organização Mundial da Saúde. Cabe ressaltar que os números de infectados e de mortos possivelmente são subnotificados devido às limitações de vigilância e de testagem de diversos países (WHO, 2019).

Recentemente, Quintella *et al.* (2020) publicaram uma revisão de vacinas focadas em Coronavírus e COVID-19, tendo identificado que existiam à data apenas duas vacinas num total de 119 testes clínicos localizados na Livraria Nacional de Medicina dos Estados Unidos, nos campos de Condição ou Doença e de Outros Termos (NIHCT, 2020). Além disso, os trabalhos publicados sobre Coronavírus no início de 2020 foram intensificados, no entanto, ainda não existe um trabalho que mostre um panorama geral dos testes clínicos sobre o tema.

Os testes clínicos podem ser classificados de acordo com a escala de maturidade ou prontidão tecnológica (TRL – Technology Readiness Level), permitindo avaliar o quanto estão já próximos de serem utilizados pela sociedade: pré-clínicos ou Fase Zero (TRL5), Fase I (TRL6), Fase II (TRL7), Fase III (TRL8) e, em alguns casos, a depender da legislação de cada país, existe também a Fase IV (TRL9) (QUINTELLA *et al.*, 2019).

As atividades inovadoras no setor da saúde são caracterizadas por uma forte interação com o setor de ciência e da tecnologia. De um lado, a infraestrutura científica e tecnológica é a origem de um fluxo de informações que suporta o surgimento de inovações em saúde. De outro, as práticas do setor da saúde originam um repositório crescente de questões que precisam ser compreendidas e explicadas (ALBUQUERQUE; SOUZA; BAESSA, 2000). Os ensaios clínicos entram como a ferramenta de integração do campo teórico com a realidade prática, servindo em seus diversos patamares de desenvolvimento como filtros e ferramentas de aprimoramento, evitando que medidas prejudiciais sejam entregues ao público ou aplicadas de forma ineficiente em ambientes reais que contam com suas novas soluções.

Neste trabalho, a classificação da OMS será seguida:

Os ensaios clínicos são um tipo de pesquisa que estuda novos testes e tratamentos e avalia seus efeitos nos resultados de saúde humana. As pessoas se voluntariam para participar de ensaios clínicos para testar intervenções médicas, incluindo medicamentos, células e outros produtos biológicos, procedimentos cirúrgicos, procedimentos radiológicos, dispositivos, tratamentos comportamentais e cuidados preventivos.

Os ensaios clínicos são cuidadosamente projetados, revisados e concluídos e precisam ser aprovados antes que possam começar. Pessoas de todas as idades podem participar de ensaios clínicos, incluindo crianças.

Existem 4 Fases de ensaios clínicos biomédicos:

- Os estudos da Fase I geralmente testam novos medicamentos pela primeira vez em um pequeno grupo de pessoas para avaliar uma faixa de dosagem segura e identificar os efeitos colaterais.
- A Fase II estuda tratamentos que foram considerados seguros na Fase I, mas agora precisam de um grupo maior de indivíduos humanos para monitorar quaisquer efeitos adversos.
- Os estudos de Fase III são realizados em populações maiores e em diferentes regiões e países, e geralmente são o passo logo antes da aprovação de um novo tratamento.
- Os estudos de Fase IV ocorrem após a aprovação do país e é necessário realizar mais testes em uma ampla população durante um período mais longo. (WHO, 2018)

Este trabalho mapeia exaustivamente os testes clínicos de maturidade TRL5 a TRL9 existentes no planeta à data da elaboração deste manuscrito, apresentando sua distribuição em relação ao que há atualmente e identificando futuras perspectivas de desenvolvimento que possam contribuir para resolver a pandemia. A análise foi focada especialmente em: distribuição dos testes clínicos; setor da sociedade responsável pelos seus financiamentos; evolução temporal; grau de TRL (Fase); andamento do estudo (recrutando ou não, em execução ou finalizado); objetivo primário; tipos de intervenções terapêuticas ou observacionais; e perfil dos pacientes (gênero, idade e espaço amostral).

2 Metodologia

Os dados foram obtidos por meio de acesso aos bancos de dados de testes clínicos do Brasil, Estados Unidos da América (EUA) e da União Europeia (UE) em 24 de março de 2020 (Tabela 1). Além disso, foram também adicionados os dados disponíveis na Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial de Saúde (ICTRP, 2020) em 27 de março de 2020 (Tabela 1).

Tabela 1 – Lista das bases de Registro de Testes Clínicos que foram pesquisadas

BANCO DE DADOS	BASE	HOMEPAGE	NÚMERO DE REGISTROS
Alemanha	Deutsches Register Klinischer Studien	http://www.drks.de/	0
Brasil	Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos	http://www.ensaiosclinicos.gov.br/	0
EUA	United States National Library of Medicine	https://clinicaltrials.gov/	144
União Europeia	European Union Clinical Trials Register	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	10
WHO	World Health Organization – International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	https://www.who.int/ictrp/search/en	667

Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Foram feitas buscas simples utilizando-se, independentemente, as expressões “COVID19” ou “Coronavírus” ou “Sars-cov-2”. Os resultados obtidos foram adicionados a um único arquivo. Foram localizados 821 testes clínicos cadastrados e excluídas repetições encontradas em diferentes bancos de dados, testes clínicos que tratavam de SARS e não de Sars-CoV-2 e, também, estudos que foram cancelados. Restaram 661 testes clínicos que foram processados.

3 Resultados e Discussão

Os testes clínicos obtidos foram analisados sob os aspectos de geodistribuição e o setor da sociedade responsável pelos seus financiamentos. Foi analisada a evolução ao longo do tempo, de acordo com a data de registro inicial, da Fase de TRL e do andamento do estudo (recrutando ou não, em execução ou finalizado). Em cada registro, foram analisados seu objetivo primário e os seus tipos de intervenções terapêuticas ou observacionais. Finalmente, mapeou-se qual o foco dos pacientes em termos de gênero, idade e espaço amostral.

3.1 Geodistribuição e Setor da Sociedade

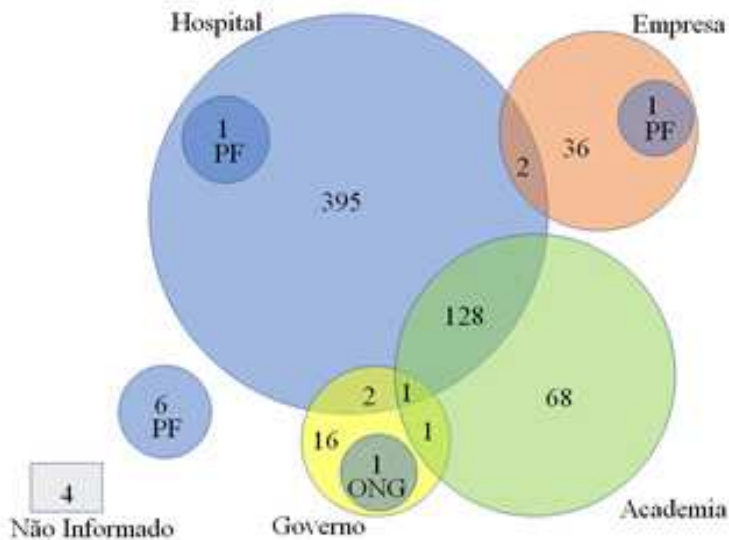
O mapa da Figura 1A mostra a distribuição do número de estudos de acordo com cada país desenvolvedor, as áreas dos círculos são diretamente proporcionais ao número de testes clínicos registrados em cada país. No canto inferior esquerdo, são apresentados os números absolutos de testes e seus percentuais para cada continente.

Figura 1 – (A) Distribuição do número de estudos de acordo com cada país desenvolvedor; (B) Número de testes clínico financiados por cada setor da sociedade. As áreas dos círculos são diretamente proporcionais aos números de testes clínicos

A



B



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Pode-se observar que o maior número de testes clínicos se localiza na China (Figura 1A), país ao qual se atribui o início dos casos de Sars-cov-2, especificamente em Wuhan, a capital da província de Hubei, embora, em seguida, a epidemia tenha se expandido para outras províncias chinesas (XIAO-WEI *et al.*, 2020), e, mais tarde, essa epidemia se ampliou, quando foram relatados os primeiros casos em outros países (WHO, 2020a). Nos meses subsequentes, o aumento da incidência de casos ocorreu no sentido oriente-ocidente (WHO, 2020b).

Ressalta-se que, para elaboração de testes clínicos acerca do Sars-Cov-2, é necessário que o patógeno esteja presente em uma determinada região. Além disso, o tempo desde o início de sua circulação é significativo, uma vez que pode estar atrelado a uma maior incidência na população. Dessa forma, a grande concentração de testes clínicos na Ásia (89%) é pertinente, dado que se trata do epicentro da pandemia no qual o vírus circula há mais tempo, favorecendo ali o estabelecimento de mais estudos que as outras regiões do planeta. Com a recente e acentuada incidência de Sars-Cov-2 acometendo Europa e América, é provável que haja em breve uma maior homogeneização no padrão de concentração dos testes clínicos entre os continentes.

Há, ainda, a possibilidade de que o Coronavírus seja mais deletério aos pacientes com problemas de hipertensão, já que há indícios de que o vírus usa o mesmo receptor que os remédios para hipertensão da classe de inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) para, assim, invadir as células, facilitando uma infecção mais grave (HOFFMAN *et al.*, 2020).

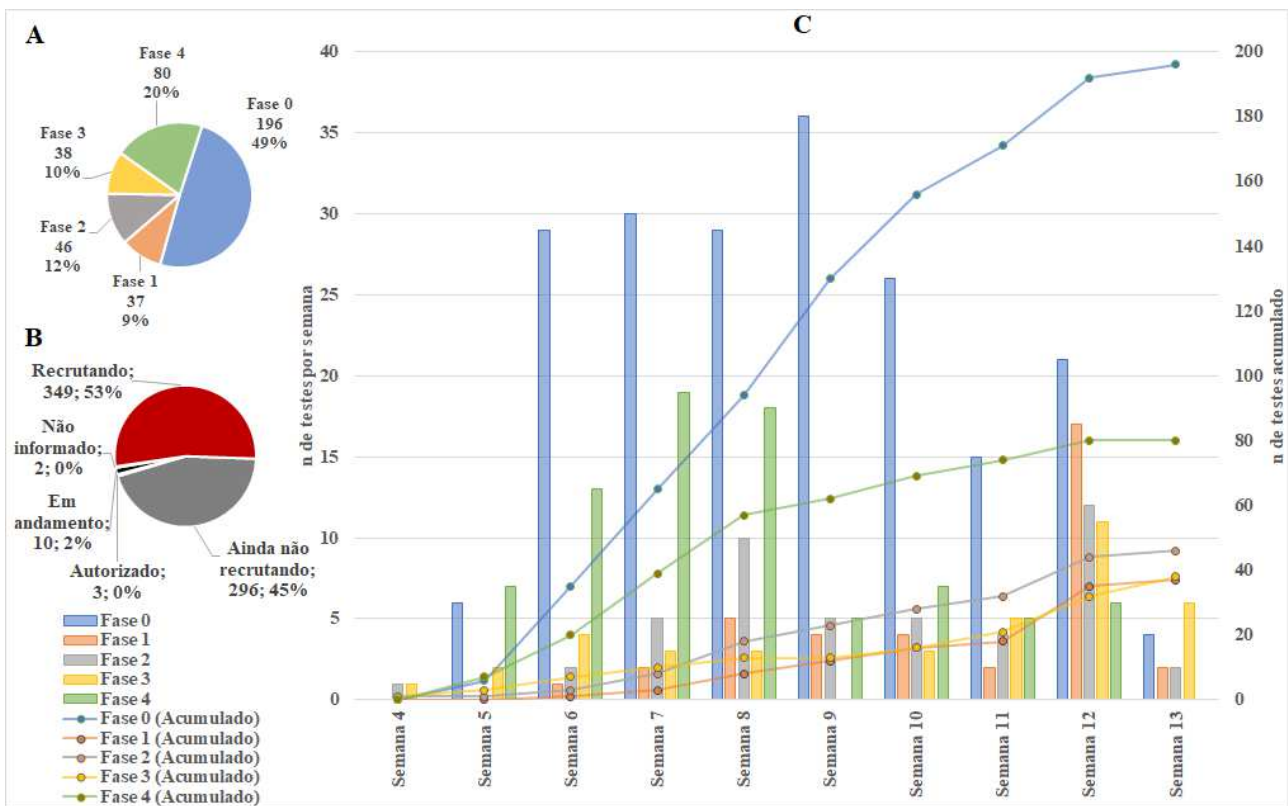
A Figura 1B apresenta os números de testes clínicos financiados por cada setor da sociedade representados em Diagramas de Venn-Euler e suas intersecções. Nota-se que a maioria dos testes é subsidiada exclusivamente por hospitais (395), ou por universidades (68), ou por ambos os setores conjuntamente (128), o que pode ser explicado pelo expressivo número de Hospitais-Escola e pelas parcerias público-privadas. O setor governamental está fomentando 16 estudos sem parceria e mais cinco em parceria com Organizações não Governamentais (ONGs), universidades ou hospitais. O setor empresarial financia apenas 39 (5,9%) testes clínicos, dos quais 36 são sem parceria e três são em conjunto com hospitais ou pessoas físicas. Outros seis testes clínicos são financiados por pessoas físicas e quatro não informaram suas fontes de financiamento.

Observa-se que os testes clínicos, sendo de TRL5 a TRL9, não são executados no ambiente acadêmico, e sim no ambiente hospitalar, por excelência. Adicionalmente, o elevado número de internações hospitalares por complicações geradas pela infecção viral, em conjunto com a emergência de um patógeno inédito, requer abordagens terapêuticas e intervencionistas não estabelecidas previamente, sendo estes os pacientes do grupo-alvo.

3.2 Evolução Temporal e Etapas de Maturidade Tecnológica (TRL) dos Testes Clínicos

A Figura 2 mostra diversos aspectos da distribuição dos testes clínicos quanto à sua Fase, andamento dos testes clínicos, quantidade semanal de estudos clínicos registrados em função da Fase e quantidade acumulada anual de testes clínicos para cada Fase.

Figura 2 – (A) Etapa de maturidade do teste clínico: Fase Zero (pré-clínico – TRL5), Fase I (TRL6), Fase II (TRL7), Fase III (TRL8), Fase IV (TRL9); (B) Andamento dos testes clínicos; (C, eixo vertical esquerdo, gráfico de colunas) Quantidade semanal de estudos clínicos registrados em função da Fase; (C, eixo da direita, gráfico de linhas) Quantidade acumulada anual de testes clínicos para cada Fase



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Na Figura 2A, pode-se ver o número e o percentual dos estudos em cada Fase. Observa-se que ainda estão numa Fase inicial, com a grande maioria dos estudos na Fase Zero (testes pré-clínicos, 49%). Nas Fases seguintes, existem cerca de 10% em cada uma. Na Fase IV, que seria a de ampliação da população beneficiada pelo combate à COVID-19, existem apenas 20%.

Na Figura 2B, é possível ver o andamento desses estudos clínicos. É extremamente preocupante saber que, no momento em que este artigo está sendo escrito, não existem testes clínicos finalizados ou com resultados, especialmente nas Fases 3 e 4. De fato, há um elevado número de estudos nas etapas preliminares dos procedimentos, estando a sua grande maioria (98%) sem ter sido iniciada, ainda não recrutando (45%) ou em fase de recrutamento (53%). Apenas três estudos estão em andamento.

A Figura 2C mostra a evolução semanal dos registros de testes clínicos, separados por Fases. A origem do eixo das semanas foi determinada de acordo com a ordem das semanas do ano de 2020. A última semana ainda não está completa, por isso, não se deve considerar a queda final.

Os valores das colunas estão no eixo da esquerda da Figura 2C. Observa-se que a Fase Zero teve mais registros do que as demais Fases em cada uma das semanas. A Fase IV teve um aumento inicial, mas, recentemente, o número de estudos registrados caiu. Já, no caso da Fase I, observa-se que os estudos registrados aumentam com a queda dos testes de Fase Zero, como seria esperado, já que se passa de TRL5 para TRL6, num percurso de aumento de maturidade. No caso da Fase II, há um aumento recente mostrando que ainda diversas tecnologias estão na TRL7. Para a Fase III, um comportamento similar aos testes de Fase I está ocorrendo nas duas últimas semanas, o que pode mostrar uma tendência de aumento de maturidade indo de TRL7 para TRL8.

Os valores das curvas de linhas estão no eixo da direita da Figura 2C. Observa-se que os registros de todas as Fases de testes clínicos estão crescendo semanalmente, não havendo estabilizações, o que evidencia que há diversas potenciais soluções para a COVID-19 que estão sendo testadas e que, a cada semana, novas tecnologias são incluídas. Também se observa que as curvas praticamente não se interceptam, demonstrando que todas as Fases estão com aumento cumulativo significativo. A Fase I tem mostrado um crescimento mais acelerado nas últimas semanas do que as outras Fases, ratificando o fato de novas tecnologias estarem sendo incorporadas a um passo acelerado aos testes clínicos, aumentando a probabilidade de que a pandemia possa ser controlada em breve.

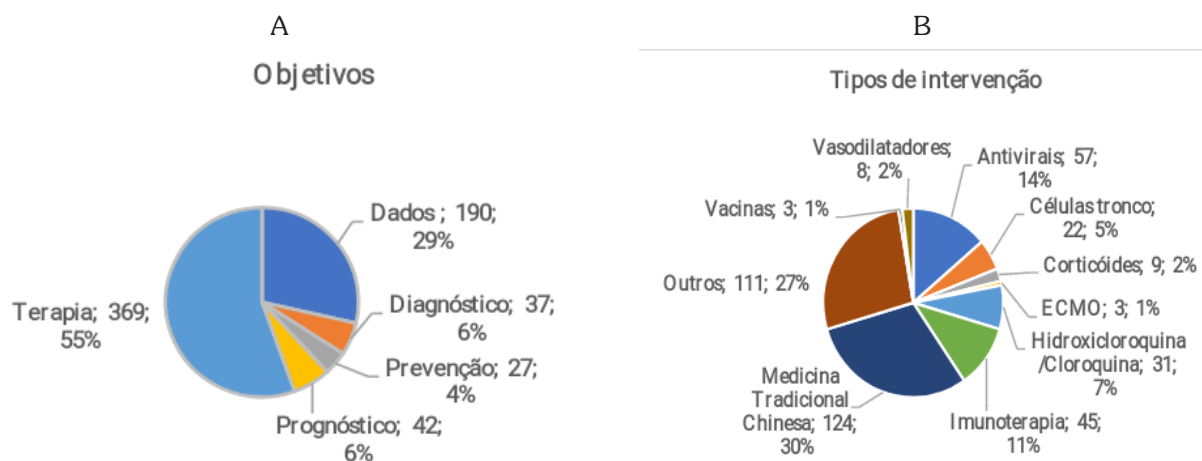
3.3 Características dos Testes Clínicos

Entre os 155 ensaios clínicos listados neste estudo, 148 apresentaram informações sobre os objetivos primários de suas pesquisas. No entanto, como há estudos com análise de mais de um objetivo primário sendo contados duas vezes, o total é de 665.

Analisando a área clínica abordada pelos estudos, os testes clínicos foram divididos em categorias de acordo com os seus objetivos primários: dados clínicos, diagnóstico, prevenção, terapia e prognóstico. Na categoria de *Dados clínicos* foram inseridos os estudos que se propuseram a buscar novas informações sobre o SARS-Cov-2, a COVID-19 e os demais aspectos epidemiológicos da pandemia. Os testes da categoria de *Diagnóstico* foram selecionados por trazerem novos métodos diagnósticos da COVID-19. Os testes da categoria *Prevenção* foram selecionados por buscarem meios de prevenir a infecção pelo SARS-Cov-2 ou de prevenir outros piores desfechos. Os testes selecionados como da categoria *Terapia* buscam desenvolver e avaliar o efeito de medidas farmacológicas e não farmacológicas na COVID-19. Os testes da categoria *Prognóstico* foram selecionados por buscarem informações objetivas de predição de desfechos da COVID-19.

A Figura 3 mostra a distribuição numérica e o percentual dos objetivos primários e dos tipos de intervenções terapêuticas.

Figura 3 – Características dos testes clínicos: (A) Objetivos primários; (B) Tipos de intervenções terapêuticas



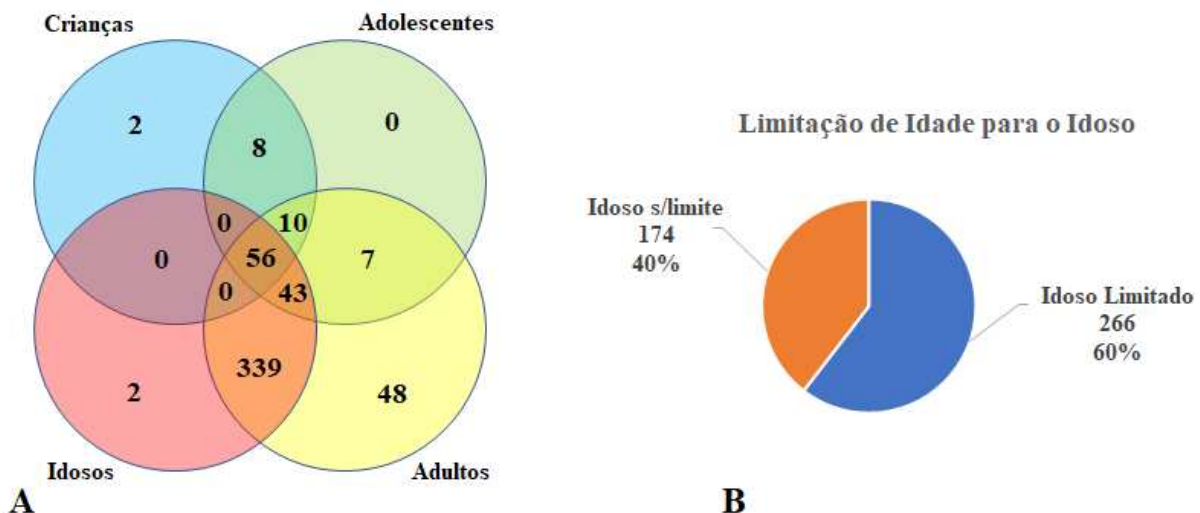
Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

Na Figura 3A, é possível observar que a grande maioria dos objetivos primários (369, 55%) visa à terapia da COVID-19, seguida por levantamento de dados (190, 29%). Assim, de fato, os estudos estão focados em debelar essa pandemia e, para isso, estão paralelamente sendo executados estudos para se obter mais dados sobre essa doença emergente da qual ainda não se conhecem diversos aspectos com segurança. Os demais objetivos, o prognóstico, o diagnóstico e a prevenção são apenas cerca de 5%, já que, apesar de importantes, não são prioridades.

A Figura 3B mostra o detalhamento dos estudos que têm como objetivo primário a terapia da COVID-19. A maior parte das terapias foca em Medicina Tradicional Chinesa (124, 30%), o que ocorre pelo fato de a maioria dos testes clínicos serem chineses e pela experiência do país nesse tipo de terapia. Seguidamente, os antivirais (17%) estão sendo utilizados como terapêuticos. O conjunto de imunoterapia e de vacinas compreende 12% dos estudos, com o intuito de prevenir o futuro da disseminação da COVID-19, como no caso das frações da população ainda não contaminadas ou ainda que estão para nascer. Observa-se, ainda, que há cerca de um quarto de diversas outras terapias (111, 27%), que compreendem, por exemplo, a união de diversos tratamentos propostos, como o uso de canabidiol (CBD), sildenafil, óxido nítrico, *mindfulness*, psicoterapia, mudança comportamental, entre outros. Além disso, o que chama a atenção são algumas terapias que têm uma maior predominância de testes clínicos, como hidroxicloroquina/cloroquinina (7%), células-tronco (5%), corticoides (2%), vasodilatadores (2%) e oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) (1%).

A Figura 4 mostra o perfil dos pacientes dos testes clínicos por faixa etária e detalha quais deles têm limitações de idade no grupo de idosos.

Figura 4 – Perfil dos pacientes dos testes clínicos: (A) faixas etárias; (B) limitações de idade do grupo de idosos



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

A Figura 4A mostra a distribuição de testes clínicos por faixa etária. Observa-se que a grande maioria é focada em adultos e em idosos (339, 51%), seguida por qualquer faixa etária (56, 8,5%), adolescentes, adultos e idosos (43, 6,5%), crianças, adolescentes e adultos (10), crianças e adolescentes (8), adolescentes e adultos (7) e crianças (2) ou idosos (2). A maior parte dos testes abrangendo adultos e adolescentes pode ser explicada como um reflexo do grande volume de testes visando aos profissionais envolvidos nos cuidados em torno da

COVID-19 (cuja maior parte é adulta), um foco nos cidadãos em idade produtiva (que costumam ser o objeto dos investimentos) e a maior facilidade em conseguir grupos de controle saudáveis nessas faixas etárias.

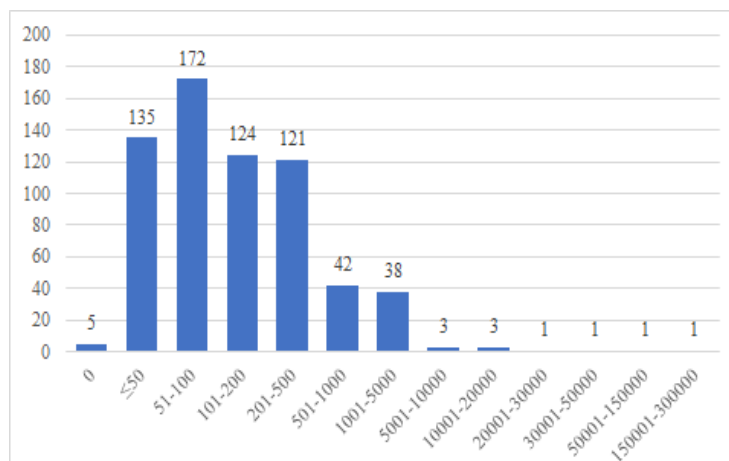
A Figura 4B mostra que a maioria dos estudos limita a idade dos idosos que podem participar, levando a crer que as soluções para a COVID-19 que serão desenvolvidas podem não estar adequadas aos longevos que ficarem doentes.

Seria de se imaginar que o foco dos estudos estaria girando em torno da faixa etária com maior mortalidade até então, os idosos. No entanto, como demonstrado na Figura 4A, o maior número de testes abrange adultos, depois adolescentes e deixa os idosos apenas à frente das crianças. Levando-se em conta que foram considerados idosos os maiores de 65 anos e que a maioria dos estudos com idosos limita a idade de recrutamento (conforme aponta a Figura 4B), pode-se considerar a população idosa menos abrangida do que poderia. Ressalta-se que o maior agrupamento de estudos considera idosos e adultos, com 339 trabalhos, o que faz com que se repense a avaliação sobre essa divisão.

No entanto, mantém-se o questionamento de o porquê limitar a idade da maioria dos estudos em idosos. Considerando a dificuldade em encontrar idosos de idade mais avançada com comorbidades que não inviabilizem os estudos propostos, que possuam capacidade de acesso e que tenham uma expectativa de vida adequada à sua participação nesses estudos, pode-se pensar em justificar tais limites. De fato, isso abre espaço para manter uma parcela importante da população, advinda do aumento geral da expectativa de vida, sem referências para seu tratamento.

A Figura 5 mostra a distribuição de testes por faixas de espaços amostrais. Observa-se um número maior de estudos concentrado em testes com amostra reduzida. Apesar de apresentar uma grande amplitude em tamanhos de espaço amostral, se concentra abaixo dos 500 participantes, sendo o pico na faixa de 51 a 100 pacientes. Torna-se interessante salientar que os estudos com grupos acima de 20.000 são todos observacionais, sendo o com maior grupo referente a um estudo com informações coletadas *on-line*. O maior estudo intervencionista propõe-se a recrutar 20.000 participantes para estudar a eficiência de um tratamento com foco em medicina tradicional chinesa. Outro ponto chamativo são os cinco testes com 0 de espaço amostral, que nos leva à questão da qualidade de informações inseridas nos registros.

Figura 5 – Espaço amostral (número de pacientes) dos testes clínicos



Fonte: Elaborada pelos autores deste artigo (2020)

O foco em grupos pequenos pode ser um retrato da extensa gama de intervenções e de análises Fase Zero e Fase I que estão sendo estudadas, devido à urgência que a COVID-19 apresenta ao mundo e cujos estudos são dificultados pela política mundial de isolamento voluntário, a quarentena. Os estudos pequenos possuem ainda pouca significância estatística, mas são um passo teoricamente indispensável na direção de estudos maiores, não devendo ser desacreditados. Conforme visto na Figura 3B, o leque de intervenções é muito amplo e, para evitar que se invista muito tempo em testes que podem não trazer um resultado positivo, os estudos de pequena monta se tornam fundamentais, muito característicos dos ensaios pré-clínicos. Congruentemente, mostrou-se na Figura 2B que a maioria dos testes levantados está na Fase Zero (fase pré-clínica), esses testes vêm para pavimentar o caminho de estudos maiores, mais significativos estatisticamente e que definirão as condutas futuras frente à COVID-19.

4 Considerações Finais

A grande maioria (76%) dos testes clínicos dos países sobre o Coronavírus tem sido registrada na página única da OMS.

A geodistribuição dos estudos mostra que há uma grande concentração na China que está, gradativamente, migrando para outros países, o que pode ser correlacionado com o fato de haver distribuição global dos pacientes à medida que a pandemia se espalha.

Observou-se que o setor empresarial financia poucos estudos (menos de 6%), o que leva a crer que esse setor não veja lucratividade nessas ações. No entanto, se esperaria que, num momento de pandemia, o setor empresarial contribuísse de forma efetiva para a sociedade, o que não está acontecendo, apesar de a indústria farmacêutica ser uma das mais ricas e transnacionais da atualidade.

A grande maioria dos testes clínicos ainda está nas TRLs baixas (TRL5, pré-clínicos), e isso preocupa, pois se está ainda com um índice de baixa maturidade tecnológica de terapias para a COVID-19. Preocupa mais ainda que não existam até o momento testes clínicos com resultados e, dos que estão registrados, apenas 10 (2%) estão já em execução.

Com a evolução das semanas da pandemia, observa-se que os testes clínicos de fases mais avançadas, especialmente Fase I e Fase III estão aumentando em relação à Fase Zero.

Os objetivos primários dos estudos clínicos estão essencialmente focados em terapias para a pandemia, no entanto, uma boa parte deles (30%) está focada na medicina tradicional da China. Antivirais têm apenas 17%, e a imunoterapia e as vacinas têm 12%, ou seja, apenas 245 testes clínicos estão estudando aplicação transnacional das terapias para a COVID-19, o que é preocupante e leva à conclusão de que os estudos clínicos têm que ser intensificados e aumentados.

Os estudos estão focados em grupos de pacientes em faixas etárias medianas de adolescentes e de adultos e não nos idosos. E, quando há idosos, apenas 266 estudos não têm limitação de idade. Conclui-se que a faixa da população que é longeva poderá não ter sido testada e as terapias desenvolvidas podem não ser as mais adequadas, o que preocupa, pois, a tendência atual é a contínua extensão da expectativa de vida. A maior parte dos estudos ainda tem um espaço amostral pequeno, o que pode ser atribuído ao fato de os testes clínicos estarem ainda concentrados em TRL baixa (fases iniciais) e em alguns países ainda não existirem pacientes em número adequado.

5 Perspectivas Futuras

A correlação de tais achados é feita em contraposição às atuais incertezas acerca de uma nova pandemia, sendo ainda necessário trilhar muitos caminhos a fim de que se tenha um bom entendimento do vírus SARS-CoV-2, da COVID-19 e de todas as suas implicações em âmbito mundial, como destacado pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2020c). Também será necessário não somente esclarecer desde já as características dessa pandemia, mas ainda desenvolver novos mecanismos de diagnóstico, prevenção primária e secundária de novas pandemias, como já era recomendado e agora passou a ter importância renovada.

Em virtude disso, acredita-se na possibilidade para que o predomínio de enfoque na terapêutica seja em decorrência da necessidade de saúde pública atual, com o aumento do número de casos e sem, até o momento, uma terapia efetiva. A mortalidade relativamente baixa, mas com virulência alta, que gera um efeito desastroso em grupos de maior vulnerabilidade, como idosos e indivíduos com problemas pulmonares, intensifica o foco em terapias. A busca pela cura e pelo controle de uma patologia é um dos principais enfoques no âmbito da medicina quando surge uma epidemia/pandemia. Não obstante, sabe-se que é necessário compreender os mecanismos e a fisiopatologia por trás da doença, ponto que é de extrema importância para direcionar os próximos ensaios.

Um ponto para se salientar é que há um destaque às medidas terapêuticas com Medicina Tradicional Chinesa, que envolve desde o uso de chás e outras fitoterapias até medidas intervencionistas comportamentais. Provavelmente, essa característica se dá por conta da epidemiologia da doença, uma vez que ela começou na China, que é responsável pelo maior número de ensaios clínicos em andamento.

As vacinas têm um papel fundamental no controle e na prevenção das enfermidades ao longo da história, e isso não é diferente com a COVID-19. Há três estudos com proposta de desenvolver uma vacina e com técnicas diferentes, o que se torna um ponto positivo, apesar de ainda reduzido, uma vez que a variedade de técnicas traz mais informações e possibilidades no campo. Entretanto, é de se esperar que esse número aumente, já que a busca pela vacina e o número de tecnologias possíveis são variáveis.

Com relação à farmacoterapia, pode-se dizer que as terapias com antivirais (57, 14%) e com hidrocloroquina/cloroquina (31,7%) merecem destaque. Ambas apresentam alguns resultados preliminares promissores com relação à doença, mas sem evidência científica forte até o momento (MCINTOSH, 2020). Pode-se esperar um aumento dos resultados relevantes desses testes clínicos, mesmo que seja para levantamento de dados a respeito de possíveis combinações terapêuticas, uma vez que a doença continua a se espalhar e apresenta, cada vez mais, impactos humanos, econômicos e sociais.

Os pacientes jovens e adultos de hoje, tornar-se-ão os pacientes idosos de amanhã. Com o aumento na expectativa de vida, em boa parte do globo, faz-se necessário reconsiderar os limites de idade envolvidos em estudos, pois peculiaridades dessas idades mais avançadas se tornarão de grande importância para definir as abordagens e os tratamentos específicos, sem desconsiderar as dificuldades em administrar e em recrutar esse tipo de grupo que apresenta diversas limitações e riscos. Considerando, ainda, que não se tem definição do comportamento da COVID-19 como uma doença reemergente ou de incidência única, aponta-se a maior necessidade de estudos com foco em idades avançadas.

O continente asiático é o epicentro da pandemia provocada pelo Sars-Cov-2. Nota-se que o padrão de incidência da COVID-19 está tendendo à diminuição no oriente e ao aumento no ocidente. Sabe-se que uma parte importante das terapias utilizadas nos testes clínicos emprega insumos de Medicina Tradicional Chinesa, não sendo estes usados ou pouco difundidos no mundo ocidental. Espera-se, portanto, que os países ocidentais repliquem estudos asiáticos, uma vez que há aumento da incidência da doença na população possibilitando mais estudos e pelo fato de que fármacos podem responder de maneira diferente em populações distintas; há possibilidade de uso de outras drogas que envolvam o receptor de ACE2 e o emprego de diferentes compostos para combater o Sars-Cov-2, como os que foram identificados pelo super-computador IBM Summit (IBM, 2020). Dessa forma, espera-se que os testes clínicos no ocidente rivalizem ou até mesmo superem em quantidade os produzidos na Ásia.

Pensar no longo prazo torna-se tão importante quanto pensar no curto e médio prazo, mas, sem dúvidas, prioridades precisam ser definidas. Não se sabe, ainda, quais os impactos causados pela doença no que se refere às morbidades e, provavelmente, esses serão pontos de investigação no futuro. Por apresentar um acometimento pulmonar importante e com gravidade variável, é de se esperar que novas opções terapêuticas surjam para esses pacientes com sequelas ou que sejam submetidos a terapias já existentes sob a forma de ensaios clínicos.

Futuramente, espera-se que sejam realizados mais testes com grupos amostrais maiores, mas não se reduza o valor dos pequenos. A evolução em direção a soluções de prevenção, diagnóstico e tratamento é linear e não deve ser apressada. Dentro dos próximos meses o gráfico deve começar a mostrar uma alteração de perfil, quando os estudos de pequena monta começarem a dar espaço para os maiores e mais bem direcionados.

Observa-se também que as sequelas da pandemia enfrentada por todos em 2020 serão observadas em campos sociais e econômicos diversos e que ainda são imprevisíveis. Algumas das possibilidades são repercussões em hábitos sociais de diversas culturas, planos econômicos de grandes indústrias e manejo de infectados em grandes epidemias.

Finalmente, as nossas conclusões e as perspectivas futuras apoiam e ratificam a visão de Berkley (2020) sobre a necessidade de se montar uma estratégia semelhante ao Projeto Manhattan de energia atômica.

Agradecimentos

Os autores agradecem à empresa Questel pelo uso do Orbit Intelligence® como parte das ações do PROFNIT/FORTEC.

Referências

ALBUQUERQUE, E. M.; SOUZA, S. G. A.; BAESSA, A. R. Pesquisa e inovação em saúde: uma discussão a partir da literatura sobre economia da tecnologia. **Ciênc. Saúde Colet.**, [S.l.], v. 9, p. 277-294, 2000.

BERKLEY, S. COVID-19 needs a Manhattan Project. **Science**, [S.l.], v. 367, Issue 6485, p. 1.407, 2020. DOI: 10.1126/science.abb8654.

GUAN, Wei-Jie *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. **New England Journal of Medicine**, [S.l.], 2020.

HOFFMANN, Markus *et al.* SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. **Cell**, [Elsevier BV], p. 1-10, mar. 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. Acesso em: 25 mar. 2020.

IBM. **Digital Nordic**. [2020]. Disponível em: <https://www.ibm.com/blogs/nordic-msp/ibm-supercomputer-summit-attacks-coronavirus/>. Acesso em: 1º mar. 2020.

ICTRP – INTERNATIONAL CLINICAL TRIALS REGISTRY PLATFORM. [2020]. Disponível em: <https://www.who.int/ictrp/en/>. Acesso em: 27 mar. 2020.

MCINTOSH, K. **Coronavirus disease 2019 (COVID-19)**. UpToDate. Hirsch MS, Bloom A (ed.). [2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-epidemiology-virology-clinical-features-diagnosis-and-prevention>. Acesso em: 30 mar. 2020.

NIHCT – U. S. **National Library of Medicine**. Clinical Trials. [2020]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>. Acesso em: 15 mar. 2020.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Maturidade Tecnológica: Níveis de Prontidão TRL. In: MOURA RIBEIRO, Núbia. (org.). **PROFNIT, Prospecção Tecnológica**. 1. ed. Salvador, BA: Editora do IFBA, 2019. v. 2, p. 18-59. Disponível em: <http://www.profnit.org.br/pt/livros-profnit/>. Acesso em: 2 abril. 2020.

QUINTELLA, C. M. *et al.* Vacinas para Coronavírus (COVID-19; SARS-COV-2): mapeamento preliminar de artigos, patentes, testes clínicos e mercado. **Cadernos de Prospecção**, Salvador, v. 13, p. 3-12, 2020. DOI: 10.9771/cp.v13i1.35871.

ROTHER, C.; SCHUNK, M.; SOTHMANN, P. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. **N Engl J Med**. [S.l.], 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>. Acesso em: 25 mar. 2020.

WANG, H. J. *et al.* Review and Prospect of Pathological Features of Coronavirus Disease. **Fa Yi Xue Za Zhi**, [S.l.], v. 36, n. 1, p. 16-20, 2020.

WANG, C. *et al.* A novel coronavirus outbreak of global health concern. **Lancet**, [S.l.], 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9). Acesso em: 25 mar. 2020.

WHO – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **International Standards for Clinical Trial Registries**, 10 de janeiro de 2018. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail/international-standards-for-clinical-trial-registers>. Acesso em: 2 abr. 2020.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1**. [2020a]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Acesso em: 25 mar. 2020.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-70**. [2020b]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200330-sitrep-70-covid-19.pdf?sfvrsn=7e0fe3f8_2. Acesso em: 25 mar. 2020.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Novel Coronavirus (2019-nCoV) technical guidance**. [2020c]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance>. Acesso em: 25 mar. 2020.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Situation reports**. 2019. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Acesso em: 22 fev. 2020.

XIAO-WEI, Xu *et al.* Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series **BMJ**, [S.l.], v. 368, m606, 2020.

XINHUANET. **China's CDC detects a large number of new coronaviruses in the South China seafood market in Wuhan**. [2020]. Disponível em: https://www.xinhuanet.com/2020-01/27/c_1125504355.htm. Acesso em: 2 fev. 2020.

YI, Y. *et al.* COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. **International Journal of Biological Sciences**, [S.l.], v. 16, n. 10, p. 1.753, 2020.

Sobre os Autores

Cristina M. Quintella

E-mail: cris5000tina@gmail.com

Doutorado Interdisciplinar em Ciências Moleculares pela University of Sussex, UK (1993).

Endereço profissional: Universidade Federal da Bahia, Instituto de Química, Departamento de Química Geral e Inorgânica, Campus de Ondina, Ondina, Salvador, BA. CEP: 40170-290.

Heitor da Mata Quintella

E-mail: hecquintella@hotmail.com

Graduada em Arquitetura e Urbanismo pela Universidade Federal da Bahia (2007-2011). Cursando graduação em Medicina na Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço profissional: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, n. 190, Belo Horizonte, MG. CEP: 30130-100.

Giovanni Batista Palma

E-mail: giovannipalma@ufmg.br

Possui formação em ensino médio integrado ao curso de Análises Clínicas (2011-2014) na FUNEC – CENTEC. Atualmente, cursa Medicina na Faculdade de Medicina da UFMG (2016).

Endereço profissional: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, n. 190, Belo Horizonte, MG. CEP: 30130-100.

Sávio Carlos Rodrigues da Silva

E-mail: saviocrsilva@gmail.com

Cursando graduação em Medicina na Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço profissional: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, n. 190, Belo Horizonte, MG. CEP: 30130-100.

Gustavo Henrique Ramos Silva

E-mail: gustavohrs@ufmg.br

Cursando graduação em Medicina na Universidade Federal de Minas Gerais.

Endereço profissional: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Prof. Alfredo Balena, n. 190, Belo Horizonte, MG. CEP: 30130-100.