

PREPRINT SCIELO

**Iniciativas brasileiras de estudos de intervenção em andamento  
para a COVID-19**

---

**RIBEIRO**, TATIANE BOMFIM; **MAZOTTI**, TALITA AONA; **NOBRE**, MOACYR R. CUCE;  
**STEIN**, AIRTON; **DE MELO**, DANIELA OLIVEIRA

**Autores:**

**Tatiane Bomfim Ribeiro (autor correspondente)** (ORCID ID: [0000-0003-4434-748X](https://orcid.org/0000-0003-4434-748X))

MSc em Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.  
Pesquisadora independente em Farmacoepidemiologia e Avaliação de Tecnologias em Saúde.  
[tatianeribeiro6@gmail.com](mailto:tatianeribeiro6@gmail.com)

Talita Aona Mazotti

Esp. em Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas,  
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. Pesquisadora independente.

Moacyr R Cuce Nobre (ORCID ID: [0000-0003-1474-5196](https://orcid.org/0000-0003-1474-5196))

MD, PhD. InCor, Instituto do Coração, HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de São  
Paulo, São Paulo, SP, BR.

Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São  
Paulo, SP, BR.

Airton Stein (ORCID ID: [0000-0002-8756-8699](https://orcid.org/0000-0002-8756-8699))

MD, PhD. Professor Titular de Saúde Coletiva da Universidade Federal de Ciências da Saúde de  
Porto Alegre; Médico de Família e Comunidade do Grupo Hospitalar Conceição. Porto Alegre, RS,  
BR.

Daniela Oliveira de Melo (ORCID ID: [0000-0001-8613-7953](https://orcid.org/0000-0001-8613-7953))

PhD. Professor Ajunto do Departamento de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de  
São Paulo. São Paulo, SP, BR.

## RESUMO

As pesquisas clínicas relacionadas a COVID-19 estão acontecendo em todo o mundo, inclusive no Brasil. Os registros públicos de protocolos de pesquisa promovem transparência e atendem às regulamentações. Objetivo: Descrever os protocolos de pesquisa em desenvolvimento no Brasil para investigações de alternativas terapêuticas para a COVID-19, e avaliar o cumprimento da publicação após registro na Plataforma Brasil/CONEP. Método: Uma revisão foi realizada nas bases de registro de protocolos de pesquisa: ClinicalTrials.gov, ReBEC (base brasileira) e *International Clinical Trials Registry Platform*, no dia 11 de abril de 2020. O boletim da CONEP do dia 07 de abril de 2020 foi consultado para avaliar estudos de intervenção passíveis de registro. Resultados: Nosso estudo mostrou que há dezesseis estudos de intervenção sobre a COVID-19 em andamento no Brasil e registrados na CONEP, porém somente seis estão disponíveis nas bases de registro de protocolos. Os protocolos brasileiros de acesso aberto incluíram a investigação de intervenções com: hidroxicloroquina associada a azitromicina ou em monoterapia; cloroquina; dexametasona; células tronco mesenquimais. Cinco estudos (83%) são abertos e incluíram pacientes com suspeita ou diagnóstico confirmado da COVID-19. Três estudos são multicêntricos e todos propõe a avaliação de desfechos clinicamente relevantes. Conclusão: O Brasil tem protocolos de pesquisa em andamento de intervenções terapêuticas na COVID-19, porém apenas 1/3 destes estudos têm protocolos públicos.

**Palavras-chave:** COVID-19, Ensaios clínicos, Eficácia, Brasil, Protocolos Clínicos.

## **ABSTRACT**

### **Brazilian ongoing intervention studies for COVID-19**

Clinical trials investigating COVID-19 treatments have been carried out worldwide, and also in Brazil. Public registration of research protocols promotes transparency and follows the legislation. Objective: To describe the research protocols under development in Brazil for COVID-19 treatment, and to evaluate the publication after registration in Plataforma Brasil/CONEP. Method: A comprehensive search on the databases ClinicalTrials.gov, ReBEC (Brazilian database) and the International Clinical Trials Registry Platform, was performed on April 11, 2020. The CONEP Bulletin was consulted on April 7, 2020 to assess intervention studies elected for public registration. Results: Our study shows that there are sixteen intervention studies in progress about COVID-19 in Brazil (CONEP registry), however, only six are available in the protocol registry databases. Brazilian open access research protocols investigated interventions with: hydroxychloroquine associated with azithromycin or monotherapy; chloroquine; dexamethasone; mesenchymal stem cells. Five studies (83%) are open and include patients with suspected or confirmed COVID-19 diagnosis. Three studies are multicenter and all include clinically relevant outcomes. Conclusion: Brazil has research protocols in progress for COVID-19 treatment, however only 1/3 of these studies has public protocols available.

Key-words: COVID-19, clinical trial, treatment outcome, Brazil, clinical protocols.

## Introdução

A infecção respiratória aguda causada pelo novo coronavírus, a COVID-19, foi caracterizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como pandemia em 11 de Março de 2020 (1). Desde então, os números crescem e, em 5 de Abril, eram mais de 1 milhão de casos confirmados e mais de 62 mil óbitos em todo o mundo (2).

Esta emergência de saúde pública está levando pesquisadores de diversos países a investigarem opções para responder às questões de saúde relevantes em meio a pandemia. A maior corrida atual da pesquisa biomédica é o desenvolvimento de uma vacina ou medicamento para o tratamento da COVID-19 (3). A OMS lançou o *megatrial* 'SOLIDARITY' para avaliar a eficácia de tratamentos já disponíveis no mercado com resultados promissores para a síndrome respiratória aguda causada pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2), incluindo o antiviral remdesivir, os antimaláricos cloroquina e hidroxicloroquina e os antirretrovirais lopinavir e ritonavir (associados ou não ao interferon-beta) (4).

Acompanhando as tendências mundiais e a busca por alternativas terapêuticas para o tratamento da COVID-19, há diversas iniciativas desenvolvidas e envolvendo o Brasil para pesquisas clínicas na área. Até 2019, havia 217 pesquisas brasileiras publicadas sobre coronavírus, de forma que o Brasil estava entre os 20 países com maior número de trabalhos publicados sobre o assunto (5).

A pesquisa clínica no Brasil tem se consolidado e é respaldada pelos órgãos que asseguram a ética em pesquisa. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) foi criada em 1996, com a publicação da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96 (6) e tem como principal função implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, atuando de forma consultiva, deliberativa, normativa e educativa juntamente com a rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a pesquisa envolvendo seres humanos deve ser submetida à apreciação de um CEP, por meio de um protocolo de pesquisa (7).

Adicionalmente, a Resolução Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) tem por objetivo regulamentar a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, e o processo inclui a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico

de Medicamento (DDCM), o qual deve ser composto por um dossiê específico para cada ensaio clínico a ser realizado no Brasil, o qual deve conter o comprovante de registro do ensaio clínico em base de dados de registro da *International Clinical Trials Registration Platform / World Health Organization (ICTRP/WHO)* ou outras reconhecidas pelo *International Committee of Medical Journals Editors (ICMJE)* (8). A plataforma de Registro brasileiro de ensaios clínicos (ReBEC) é gerenciada pela Fiocruz e é uma das bases indexadas pela ICTRP, a qual oferece registro dos protocolos gratuitos e de acesso público com interface no português brasileiro(9).

De acordo com as boas práticas em pesquisa e atendendo a internacional Declaração de Helsinki, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ser registrada em bases públicas antes do recrutamento no primeiro indivíduo (10). Desde 2007, pesquisadores de todo o mundo têm registrado os seus protocolos de pesquisa em bases como o *ClinicalTrials.gov*, que é caracterizado como uma das principais bases de registro e é gerenciada pela *National Library of Medicine*, Estados Unidos da América (11).

**Os objetivos deste trabalho foram descrever os protocolos de pesquisa desenvolvidos no Brasil para investigações sobre o tratamento da COVID-19, e avaliar o cumprimento de publicação destes protocolos registrados na CONEP.**

## Metodologia

Uma revisão foi realizada nas principais bases de dados para registro de protocolos de pesquisa atualmente no Brasil: ClinicalTrials (<https://ClinicalTrials.gov/>), base de dados do ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/>), e base de dados da OMS - *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) (<https://www.who.int/ictrp/COVID19-927-trials.csv>), com o objetivo de identificar os protocolos de pesquisa publicados até o dia 11 de Abril de 2020. Os termos de busca incluíram a COVID-19 e seus sinônimos (COVID, COVID-19, SARS CoV, SARS-CoV-2, SARS CoV 2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, coronavirus, SARS coronavirus, 2019 *novel coronavirus*, 2019-nCoV), a busca foi realizada por meio do operador booleano “OR” e o local selecionado ficou restrito ao Brasil.

As duplicatas foram retiradas e descritas nos resultados, dois pesquisadores independentes (TBR e TAM) realizaram a extração dos dados utilizando os dados disponíveis dos protocolos de estudos e os estudos incluídos foram avaliados por meio de uma síntese descritiva. Os dados extraídos incluíram: número de identificação do protocolo, título do trabalho, instituição e estado responsável pelo registro, data da primeira submissão, instituições participantes e sua localização (estado) e estados brasileiros envolvidos. E os dados da metodologia dos estudos clínicos: desenho do estudo, dados de alocação, modelo de intervenção e mascaramento, características da população incluída, dados do medicamento no braço intervenção e controle e coleta de dados dos desfechos primários e secundários. Os dados dos desfechos secundários foram apresentados apenas com os dados de desfechos clinicamente relevantes, conforme *Core Outcomes* para a COVID-19 sugeridos pela iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET) (Quadro 1) (12-15).

**Quadro 1: Desfechos importantes sugeridos pelo consenso publicado pela iniciativa COMET (Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials).**

<b>Desfechos importantes</b>	<b>Descrição</b>
<b>COVID-19</b> Paciente hospitalizado	
<b>Mortalidade</b>	Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar Os pesquisadores também devem considerar "Tempo até a morte", claramente definido e apropriado para sua pergunta de pesquisa.
<b>Suporte respiratório</b>	Tipo de suporte respiratório, conforme pergunta de pesquisa: - oxigênio por máscara ou ponta nasal; - oxigênio por VNI ou alto fluxo; - intubação e ventilação mecânica; - ECMO (Oxigenação por membrana extracorpórea)

Referência (12-15): COMET Initiative. Core Outcomes for COVID-10. [acesso em 07 de abril de 2020]. Disponível em: <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>.

Por fim, uma revisão do boletim da CONEP, emitido em 07 de abril de 2020, foi realizada para avaliar, por meio de análise de título, os estudos que incluíram intervenções. Estes estudos de intervenção são passíveis de registro nas plataformas para registro de protocolos (8,10). Os dados foram triados por dois pesquisadores independentes (TBR e DM) e as divergências foram resolvidos por meio de consenso. Os estudos selecionados foram combinados a partir do título do estudo, instituição proponente e responsável pela inscrição encontrados no boletim da CONEP e na ReBEC/ *ClinicalTrials*/ ICTRP.

## Resultados

Há mais de 400 estudos clínicos em desenvolvimento em todo o mundo sobre a COVID-19 registrados no *ClinicalTrials* (16) sendo que sete estão recrutando pacientes no Brasil, até o dia 11 de abril de 2020 (17-23) (Tabela 1), um deles trata-se do estudo SOLIDARITY - encontrado na plataforma do ICTRP – que não é uma iniciativa brasileira e por isso foi descrito separadamente (material suplementar). Cinco estudos estavam registrados no *ClinicalTrials* e dois foram encontrados na busca da plataforma brasileira, ReBEC, sendo que um deles estava em duplicata no *ClinicalTrials* (RBR-9d8z6m/ NCT04322123).

A primeira publicação de protocolo sobre intervenção para a COVID-19 no Brasil aconteceu em 15 de março de 2020. Dos 6 estudos registrados por instituições brasileiras, 83% (5 em 6) estavam localizadas no estado de São Paulo e três estudos descreveram recrutamento de pacientes de diferentes estados e centros de pesquisa. As intervenções a serem testadas nos 6 estudos liderados por instituições brasileiras foram: hidroxicloroquina em monoterapia ou associada com azitromicina, cloroquina, dexametasona e células tronco mesenquimais, sendo este último um estudo de fase 1. A maioria dos estudos não eram mascarados (5 em 6) e somente dois deles testavam o esquema terapêutico de intervenção comparado ao tratamento padrão para a COVID-19.

A tabela 2 caracteriza a metodologia dos estudos que estão sendo desenvolvidos no Brasil. A maioria dos estudos (83% - 5 em 6) incluíram pacientes com diagnóstico ou suspeita de COVID-19, somente um estudo incluiu apenas pacientes com COVID-19 confirmado (por RT-PCR). Quatro estudos incluíram pacientes hospitalizados, um estudo de fase 1 indeterminado e um estudo incluiu pacientes ambulatoriais. Os desfechos primários foram relacionados ao suporte respiratório (dias sem ventilação), estado clínico (avaliação por escala), mortalidade absoluta, necessidade de hospitalização por COVID-19 e exames de imagem para avaliação da pneumonia (desaparecimento da opacidade em vidro fosco nos pulmões).

Os desfechos secundários variaram, porém todos os estudos incluíram pelo menos um dos desfechos importantes recomendados pela iniciativa COMET.

A avaliação em relação ao cumprimento de publicação dos protocolos em bases de dados públicas foi realizada por meio do cruzamento de informações do boletim da CONEP e dos dados encontrados neste estudo (Tabela 3), sendo que o boletim CONEP fornece somente dados de título do estudo, instituição proponente e número de participantes. O relatório da CONEP, do dia 07 de abril de 2020, com os estudos aprovados pelas instâncias éticas brasileiras mostraram que dos 53 estudos sobre COVID-19, dezesseis envolviam claramente a inclusão de uma intervenção, porém somente seis estudos estavam registrados no ClinicalTrials.gov ou ReBEC ou ICTRP (após *match* para título do estudo, instituição proponente e responsável). As intervenções testadas envolviam: hidroxicloroquina em monoterapia ou associada com azitromicina; cloroquina; dexametasona; células tronco mesenquimais; colchicina; plasma convalescente; N-acetilcisteína e um estudo de vacina. Maiores informações não foram obtidas pois não foi possível acessar outros dados de protocolo em 2/3 (10 em 16) destes estudos. O estudo registrado no *ClinicalTrials* como "*NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE)*" (NCT04315987) não foi encontrado no site da CONEP. Na plataforma Brasil, há um registro de estudo com células mesenquimais que foi atribuído a um proponente diferente do apontado no *ClinicalTrials*. Desta forma, aproximadamente 1/3 (6 em 16) dos estudos submetidos a CONEP com algum tipo de intervenção em humanos sobre COVID-19 estavam disponíveis para consulta nas de registro de protocolos de estudos clínicos até o momento da redação deste trabalho.

**(Tabelas 1, Tabela 2, Tabela 3 e material suplementar ao final deste documento)**

## Discussão

O presente estudo mostrou que 2/3 dos protocolos clínicos registrados na CONEP como ensaios clínicos não foram encontrados nas bases de registro público dos protocolos ReBEC/*ClinicalTrials*/ICTRP e há diversas iniciativas brasileiras em andamento para intervenção na COVID-19.

Seis estudos clínicos brasileiros foram encontrados nas plataformas de registro de protocolos de pesquisas (ReBEC/*ClinicalTrials*/ICTRP) até o dia 11 de abril de 2020, três destes eram estudos que incluíram mais de 20 instituições, caracterizando-se como multicêntrico (24), envolvendo o recrutamento de grande quantidade de pacientes em instituições localizadas em diferentes estados brasileiros. Neste tipo de estudo são geradas respostas de pesquisa com maior poder estatístico e representatividade, o que aumenta a validade externa. Por outro lado, sabe-se que este tipo de desenho pode ter potencial risco de viés como desvios de protocolo e heterogeneidade na coleta dos dados, logo treinamentos e seguimento desde o início da pesquisa são necessários (25,26).

Uma das alternativas mais testadas no Brasil, a hidroxicloroquina e a cloroquina são medicamentos já utilizados para tratamento da malária e de doenças auto imunes como lúpus e artrite reumatoide. Estudos *in vitro* (27) mostraram atividade desses fármacos contra o novo coronavírus e um estudos francês, fase 2, que envolveu um pequeno número de pacientes mostrou um possível efeito promissor, no entanto, vários riscos de vieses levam a considerar limitações relevantes nas conclusões deste estudo (28). Desde a publicação deste estudo francês (28), diversos protocolos de pesquisa têm sido publicados, inclusive no Brasil, para investigar os efeitos da hidroxicloroquina/cloroquina para tratamento da COVID-19.

Nossos resultados, na busca realizada nas bases de dados indicadas na seção de metodologia, mostram que quatro estudos estão investigando estes antimaláricos, um deles, coordenado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC), compara o tratamento com hidroxicloroquina a um braço controle não caracterizado; outro estudo coordenado pelo Hospital Albert Einstein compara em um braço a hidroxicloroquina e em outro hidroxicloroquina associada a azitromicina; já o estudo coordenador pelo Hospital do Coração (HCOR) têm três braços de comparação, um de controle

(tratamento padrão), um com intervenção hidroxiclороquina e em outro hidroxiclороquina associada a azitromicina; e por fim, há um estudo da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado do Amazonas que está investigando diferentes dosagens da cloroquina, alta dose em um braço e baixa dose no outro. Por meio destes dados, podemos notar que o único estudo que efetivamente está testando a eficácia da cloroquina é o estudo do HCOR que possui um braço de comparação com o tratamento padrão. Na fase 3 da pesquisa, onde podemos considerar que este medicamento para a indicação de tratamento do coronavírus se encontra, é o momento em que ainda deve ser testada a eficácia destes medicamentos (29). Recentemente, um Ensaio Clínico Randomizado (ECR) chinês publicado no medXriv (30) com um número pequeno de pacientes avaliou efeito da hidroxiclороquina em comparação com o tratamento de suporte e apesar da intervenção de interesse apresentar melhoria do desfecho intermediário, melhora do exame de imagem (tomografia de tórax) da pneumonia (30), este estudo apresentou vieses relevantes. Embora exista a expectativa de que um medicamento já disponível comercialmente, aprovado para outras indicações e relativamente barato possa ter eficácia no tratamento da COVID-19, para comprovação dessa eficácia seria necessário que os estudos tivessem grupo comparador, randomização, sigilo de alocação e cegamento para que seus resultados efetivamente pudessem comprovar ou refutar a hipótese de pesquisa. Nenhum destes estudos deve atender a maior utilidade que poderia ser esperada, a de levantar em quais fases do desenvolvimento da COVID-19 a cloroquina/hidroxiclороquina seria efetiva, entre as fases preventiva, subclínica, clínica inicial, ou clínica avançada. Adicionalmente, a ausência de cegamento da maioria dos estudos pode alterar o resultado final devido ao risco de viés de detecção e performance bem como, maiores possibilidades de desvios como violação da randomização, análises interinas não planejadas e viés de relato (28). Apesar de compreender a pressão individual recebida na clínica e a pressão midiática devido à grande repercussão nacional sobre o potencial da cloroquina e hidroxiclороquina, principalmente, deve-se levar em conta o balanço sobre o quanto esse medicamento demonstrou ou não ser promissor. Seria este um tratamento “tudo ou nada”? Pelos dados preliminares não parece que este medicamento teria algo semelhante como um Número Necessário para Tratar (NNT) muito pequeno, como foi a insulina para tratamento do diabetes ou a estreptomicina para meningite tuberculosa (24). Em

medicamentos amplamente utilizados na prática clínica como os trombolíticos no infarto agudo do miocárdio, o NNT é de aproximadamente 20 (32). Logo, as questões acerca do desenho de pesquisa são complexas e outros apontamentos políticos e sociais parecem também estar em jogo em meio a esta pandemia de COVID-19.

Em relação aos desfechos dos estudos brasileiros, todos estes incluíram em algum momento desfechos clinicamente importantes de acordo com o recomendado pela iniciativa COMET. A caracterização dos desfechos é importante na pesquisa clínica, desfechos intermediários como exames de imagem ou testes clínicos, podem não se correlacionar com os desfechos de relevância clínica que são efetivamente relevantes para o paciente, a qual também deve ser implementada nos estudos de tratamento para uma nova doença, como a COVID-19.

Adicionalmente, mais de 2/3 dos estudos brasileiros encontrados incluíram pacientes com suspeita ou diagnóstico da COVID19, a inclusão de pacientes com suspeita de COVID-19, caracteriza critérios de inclusão não bem definidos - como sintomas relacionados a SARS-CoV-2, o que pode induzir a um viés de seleção (33), uma vez que muitos dos casos suspeitos não são confirmados (34). É plausível supor que isso seja reflexo da variação na disponibilidade de testes para diagnóstico da COVID-19 nos serviços de saúde brasileiros. No relato dos resultados desses estudos será necessário que os critérios de inclusão dos pacientes sejam melhor esclarecidos.

Até o momento em que foi escrito este trabalho, foi possível identificar que dois trabalhos que haviam sido aprovados na CONEP ainda não dispunham de seus protocolos de pesquisa publicados nas bases de registro ReBEC ou *ClinicalTrial* ou *ICTRP*. Pode ser que isto justifique-se por uma questão relacionada ao tempo e complexidade dos processos, mas se futuramente estes protocolos não forem registrados nas bases, isto pode vir a ser caracterizado como uma falha de cumprimento das atuais normas da ANVISA (8) e dos procedimentos de transparência e ética em pesquisa sugeridos pela Declaração de Hensinki (10). A publicação de ensaios clínicos traz transparência aos processos de pesquisa, estudos que não tiveram seus protocolos disponíveis publicamente antes do início não são publicados como trabalhos científicos em revistas revisadas por pares e tem sanções decorrentes do possível desvio (35). A iniciativa *All trials* foi lançada em 2013 e desde então tem sido um movimento mundial a favor do registro dos protocolos dos estudos e publicação dos dados (36). Estas questões são relevantes em todo o mundo, um estudo

americano publicado em 2020 mostrou que menos da metade dos estudos (49,5%) reportaram adequadamente os resultados no ClinicalTrials.gov, descumprindo assim as normas do *Food and Drug Administration Amendments Act* de 2007 (37). Mesmo em meio a pandemia, e na urgência da busca de evidências, o registro dos protocolos é essencial para assegurar a transparência em pesquisa e atende às questões éticas discutidas neste estudo.

O protocolo do 'SOLIDARITY' foi encontrado no ICTRP, este estudo da OMS tem ganhado a mídia por ser o maior *megatrial* dos últimos tempos que está testando medicamentos que parecem ter um efeito promissor contra a COVID-19 (4). O protocolo encontrado no ICTRP que está descrito no material suplementar deste artigo inclui o Brasil (ISRCTN83971151), porém não há detalhamento que deixe claro se todas as intervenções estarão disponíveis em termos de acesso ou quais hospitais estão participando. Sugere-se que os pesquisadores brasileiros desenvolvam um protocolo clínico público disponível em alguma base de dado de registro indexada a ICTRP, preferencialmente a ReBEC, sobre este braço brasileiro do 'SOLIDARITY', assim como encontramos no ClinicalTrials.gov o registro do braço canadense detalhado, identificado pelo número NCT04330690.

Da década de 60 até 2019, o Brasil é o 17º na lista de países que mais tem publicado sobre o coronavírus (5) e os estudos brasileiros propostos que identificamos mostram-se alinhados com as iniciativas mundiais para busca de tratamentos para COVID-19. As pesquisas em países em desenvolvimento enfrentam grandes desafios como dificuldades de financiamento e limitados recursos (38,39) porém, mesmo em meio à crise de instituições de fomento, o Brasil é um destaque na América Latina e em todo o mundo. Outrossim, os estudos que encontramos neste estudo transversal em meio a pandemia, nos mostram que a pesquisa brasileira tem a capacidade de inovar, se reinventar e responder rapidamente as perguntas de pesquisa relevantes em um contexto de saúde pública. Destacamos que os hospitais relacionados às principais iniciativas de pesquisa multicêntricas são vinculados ao PROADI SUS, os quais recebem incentivos federais por meio de isenção de impostos que deverão retornar ações para o SUS (40). Adicionalmente muitos dos hospitais recrutando pacientes são hospitais públicos e/ou vinculados a instituições de ensino como universidades federais e estaduais, de forma que há destaque para estas instituições no apoio e manutenção da pesquisa brasileira, que é efetiva e gera respostas pertinentes.

Como limitações deste estudo, podemos mencionar a avaliação do relatório da CONEP para estudos sobre intervenção apenas por análise de título. Ainda que tenha sido realizada busca pelo estudo na Plataforma Brasil, esta não dispõe das informações completas sobre o protocolo de estudo.

### **Conclusão**

Diversas iniciativas brasileiras estão investigando opções terapêuticas para a COVID-19. Seis estudos com protocolos publicados avaliaram os medicamentos hidroxicloroquina em monoterapia ou associada a azitromicina, cloroquina, dexametasona e células tronco mesenquimais. A maioria dos desenhos de pesquisa foram abertos e multicêntricos e apresentaram os desfechos clinicamente relevantes. Espera-se que os dois terços de estudos disponíveis na CONEP, que não estavam protocolados em base de registros, por ocasião deste levantamento, tenham seus dados registrados como garantia ampla de transparência do projeto de pesquisa, além do compromisso ético assumido.

## Referências

- (1) PAHO. Pandemia COVID-19. [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6120:oms-afirma-que-covid-19-e-agora-caracterizada-como-pandemia&Itemid=812)
- (2) WHO Situation Report 2020. [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200405-sitrep-76-covid-19.pdf?sfvrsn=6ecf0977_4)
- (3) Cattani, M. (2020). Global coalition to accelerate COVID-19 clinical research in resource-limited settings. *Lancet*.
- (4) WHO. Solidarity report. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
- (5) Revista FAPESP. A pesquisa científica sobre COVID-19. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2020/03/26/a-pesquisa-cientifica-sobre-coronavirus/>
- (6) Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução no 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília, 2008. [cited 2020 8]. Available from: [http://www.conselho.saude.gov.br/web\\_comissoes/conep/index.html](http://www.conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html).
- (7) Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução no 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos [Internet]. Brasília, 2008. [cited 2020 8]. Available from: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>
- (8) BRASIL; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União*, n. 41, 2015.
- (9) ReBEC. O que é. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>
- (10) Helsinki declaration. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
- (11) Clinical trials. Background. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/about-site/background>
- (12) COMET Initiative. Core Outcomes for COVID-10 [cited 2019 Apr 8]. Available from: <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>.
- (13) Jin, Xinyao, et al. "Core Outcome Set for Clinical Trials on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Engineering* (2020).
- (14) Qiu, Ruijin, et al. "Outcome reporting from protocols of clinical trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review." *medRxiv* (2020). Qiu, Ruijin, et al. "Outcome

reporting from protocols of clinical trials of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review." medRxiv (2020).

- (15) Marshal J et al. WHO Working Group on the Clinical Characteristics of COVID-19 infection Summary. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1528>
- (16) Clinical trials. COVID-19 studies registry. [cited 2019 Apr 12]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/results?cond=COVID+OR+COVID+OR+COVID-19+OR+SARS+CoV+OR+SARS-CoV-2+OR+SARS+CoV+2+OR+severe+acute+respiratory+syndrome+coronavirus+2+OR+coronavirus+OR+SARS+coronavirus+OR+2019+novel+coronavirus+OR+2019-nCoV&term=&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search>
- (17) ReBEC. RBR-3cbs3w. Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) - COALIZÃO COVID-19 BRASIL V - Pacientes não hospitalizados. [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3cbs3w/>
- (18) Clinical trials. COVID-19-associated ARDS Treated With Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III (CODEX). [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04327401>
- (19) Clinical trials. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-Cov-2 Virus (Coalition-I) [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04322123?term=NCT04322123&draw=2&rank=1>
- (20) Clinical trials. Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II). [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04321278?term=NCT04321278&draw=2&rank=1>
- (21) Clinical trials. Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to SARS-CoV2 (CloroCOVID19) [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04323527?term=NCT04323527&draw=2&rank=1>
- (22) Clinical trials. NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE) [cited 2019 Apr 11]. Available from: <https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/NCT04315987?term=NCT04315987&draw=2&rank=1>
- (23) ICTRP/WHO. Solidarity trial. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients". [cited 2019 Apr 11]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>
- (24) Haynes, R. Brian. Clinical epidemiology: how to do clinical practice research. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
- (25) Charlton, Bruce G. "Mega-trials: methodological issues and clinical implications." Journal of the Royal College of Physicians of London 29.2 (1995): 96.

- (26) Menon, Usha, et al. "Recruitment to multicentre trials—lessons from UKCTOCS: descriptive study." *Bmj* 337 (2008).
- (27) Yao, X., Ye, F., Zhang, M., Cui, C., Huang, B., Niu, P., Liu, X., Zhao, L., Dong, E., Song, C. and Zhan, S., 2020. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*.
- (28) Gautret, P., Lagier, J.C., Parola, P., Meddeb, L., Mailhe, M., Doudier, B., Courjon, J., Giordanengo, V., Vieira, V.E., Dupont, H.T. and Honoré, S., 2020. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents*, p.105949
- (29) Friedman, Lawrence M., et al. *Fundamentals of clinical trials*. Vol. 4. New York: Springer, 2010.
- (30) Chen, Zhaowei, et al. "Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial." *medRxiv* (2020).
- (31) Pacheco, Rafael Leite, et al. "Why COVID-19 trials should be blinded (as any other one)." *Journal of Evidence-Based Healthcare* 2.1 (2020).
- (32) Gallagher, E. John. "Which patients with suspected myocardial ischemia and left bundle-branch block should receive thrombolytic agents?." *Annals of emergency medicine* 37.5 (2001): 439-444.
- (33) Catalogue of Bias Collaboration, Nunan D, Bankhead C, Aronson JK. **Selection bias**. *Catalogue Of Bias 2017*: <http://www.catalogofbias.org/biases/selection-bias/>
- (34) WHO. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19) [cited 2019 Apr 8]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- (35) Iqbal, S. A., Wallach, J. D., Houry, M. J., Schully, S. D., & Ioannidis, J. P. (2016). Reproducible research practices and transparency across the biomedical literature. *PLoS biology*, 14(1), e1002333.
- (36) All trials. [cited 2019 Apr 8]. Available from: <https://www.alltrials.net/find-out-more/all-trials/>.
- (37) DeVito, Nicholas J., Seb Bacon, and Ben Goldacre. "Compliance with legal requirement to report clinical trial results on ClinicalTrials.gov: a cohort study." *The Lancet* 395.10221 (2020): 361-369.
- (38) Gill, P. J., Ali, S. M., Elsobky, Y., Okechukwu, R. C., Ribeiro, T. B., dos Santos Junior, A. C. S., ... & Richards, G. C. (2019). Building capacity in evidence-based medicine in low-income and middle-income countries: problems and potential solutions. *BMJ evidence-based medicine*.
- (39) Grover, S., Xu, M., Jhingran, A., Mahantshetty, U., Chuang, L., Small Jr, W., & Gaffney, D. (2017). Clinical trials in low and middle-income countries—successes and challenges. *Gynecologic oncology reports*, 19, 5-9.

(40) de Araujo Moraes, I., da Silva Rosa, W. V., & de Aragão, E. S. (2019). Caracterização dos projetos do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde nos triênios de 2009-2011 e 2012-2014. CIAIQ2019, 2, 464-473.

Tabela 1: Protocolos de estudos clínicos registrados no Brasil, características e representatividade nacional.

Número identificação Protocolo (NCT/RBR)	Título do trabalho	Responsável pelo registro (colaboradores)	Data submissão	Localização de recrutamento e desenvolvimento da pesquisa	Estados brasileiros envolvidos
RBR-3cbs3w	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19)	Hospital Alemão Oswaldo Cruz (SP)  (Colaborador: EMS Farmacêutica)	02/04/2020	Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) <sup>1</sup>	SP (1) <sup>1</sup>
NCT04327401	SDRA associada ao COVID-19 tratada com dexametasona : Aliança COVI-19 Brasil III (CODEX) - "COVID-19-associated ARDS Treated With Dexamethasone: Alliance Covid-19 Brasil III (CODEX)"	Hospital Sírio-Libanês (SP)  (Colaboradores: Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital do Coracao, Brazilian Research In Intensive Care Network, Ache Laboratorios Farmaceuticos S.A.)	26/03/2020	Hospital Ana Nery (BA), Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (DF), Fundação Social Rural de Colatina (ES), Hospital Vera Cruz AS (MG), Hospital Maternidade E Pronto Socorro Santa Lucia Ltda (MG), Universidade Estadual de Londrina (PR), Eurolatino Natal Pesquisas Médicas Ltda (RN), Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS), Maestri E Kormann Consultoria Medico-Cientifica (SC), Sociedade Literaria e Caritativa Santo Agostinho (SC), Fundação Pio XII (SP), Santa Casa de Misericórdia de Votuporanga (SP), Associacao Beneficente Siria (SP), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP - HCFMRP (SP), Hospital Israelita Albert Einstein (SP), Prevent Senior Private Operadora de Saude Ltda (SP), Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência/SP (SP), Santa Casa de Misericórdia (SP), Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo(SP), Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sírio-Libanês (SP) e Universidade Federal de São Paulo (SP)	BA (1) DF(1) ES(1) MG(2) PR(1) RN(1) RS(1) SC(2) SP(11)
NCT04322123 /RBR-6m69fc	Segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina	Hospital do Coração (SP)	24/03/2020	Hospital Geral Clériston Andrade (BA), Hospital Ana Nery (BA), Hospital SAMUR (BA), Hospital Geral de Vitória da Conquista (BA), Hospital de Brasília (DF), Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (DF), Hospital Maternidade São José	BA (4) DF(2) ES(1) MG(2) PR(1) RJ(1)

	no vírus SARS-Cov-2 (Coalizão-I) - "Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-Cov-2 Virus (Coalition-I)"	(Colaboradores: Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital Sirio-Libanês, Brazilian Research In Intensive Care Network, EMS Pharma)		- UNESC - Fundação Social Rural de Colatina (ES), Hospital Vila da Serra (MG), Santa Casa de Misericórdia de São João Del Rei (MG), Associação Evangélica Beneficente de Londrina - Hospital Evangélico de Londrina (PR), Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (RJ), Hospital Geral de Caxias do Sul (RS), Hospital Santa Rita - Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (RS), Hospital São Francisco - Irmandade Santa Casa de Porto Alegre (RS), Hospital São José (SC), Hospital Baía Sul - Baía Sul Medical Center (SC), Hospital Nereu Ramos (SC), Centro Hospitalar Unimed (SC), Hospital de Amor - Unidade Barretos (Fundação PIO XII) (SP), Casa de Saúde Santa Marcelina (SP), Hospital Albert Einstein (SP), Hospital Beneficência Portuguesa - Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência (SP), Hospital BP Mirante - Real e Benemerita (SP), Hospital das Clínicas da FMUSP (SP), Hospital do Servidor Público Estadual - HSPE - IAMSPE (SP), Hospital São Paulo - UNIFESP (SP), Hospital Sirio-Libanês (SP), Hospital SEPACO (SP)	RS(3) SC(4) SP(10)
NCT04321278	Segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina no vírus SARS-CoV2 (Coalizão Covid-19 Brasil II) - "Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II)"	Hospital Israelita Albert Einstein (SP)  (Colaboradores: EMS Pharma, Hospital do Coracao, Hospital Sirio-Libanês, Brazilian Research In Intensive Care Network, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.)	23/03/2020	Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (DF), Fundação Social Rural de Colatina (ES), Hospital Vera Cruz AS (MG), Hospital Maternidade E Pronto Socorro Santa Lucia Ltda (MG), Universidade Estadual de Londrina (PR), Hospital Universitário Onofre Lopes (RN), Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (RS), Maestri E Kormann Consultoria Medico-Científica (SC), Sociedade Literaria e Caritativa Santo Agostinho (SC), Fundação Pio XII (SP), Santa Casa de Misericórdia de Votuporanga (SP), Hospital Israelita Albert Einstein (SP), AMICO Saude LTDA (SP), Associação Beneficente Siria (SP), Prevent Senior Private Operadora de Saude Ltda (SP), Real e Benemerita Associação Portuguesa de Beneficência/SP (SP), Santa Casa de Misericórdia (SP), Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo (SP), Serv Social da Industria do papel, papelão e cortiça do estado de SP (SP), Sociedade Beneficente de Senhoras Hospital Sirio-Libanês (SP), Universidade Federal de São Paulo (SP)	DF (1) ES(1) MG(2) PR (1) RN(1) SC(2) SP(12) RS (1)
NCT04323527	Difosfato de cloroquina para o tratamento da síndrome respiratória aguda grave secundária a SARS-CoV2 (CloroCOVID19) - "Chloroquine Diphosphate for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Secondary to	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (AM)	19/03/2020	Hospital e Pronto Socorro Delphina Rinaldi Abdel Aziz (AM)	AM (1)

	SARS-CoV2 (CloroCOVID19)"				
NCT04315987	Célula-tronco mesenquimal NestCell® para tratar pacientes com pneumonia grave por COVID-19 (HOPE) - "NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE)"	Azidus Brasil (SP)  (Colaboradores: Cellavita Pesquisa Científica Ltda, Hospital Vera Cruz)	18/03/2020	Prevent Senior Private Operadora de Saúde LTDA (SP)	SP (1)

<sup>1</sup>Pelas informações fornecidas na plataforma ReBEC não fica claro qual será a localização do recrutamento. Pelos critérios de inclusão, sabe-se que serão pacientes atendidos no Pronto Atendimento de um hospital, como o HAOC está indicado como patrocinador secundário e fonte de apoio financeiro/material, entende-se que o recrutamento ocorrerá nesta rede hospitalar, mas não está claro se incluirá outras instituições.

Tabela 2: Dados clínicos dos protocolos de estudos clínicos brasileiros registrados no ReBEC ou ClinicalTrials.

Título do trabalho	De se nh o/ Fase	Caract erístic a	N	Características da população incluída	Intervenção	Braço contr ole	Desfecho primário avaliado	Desfecho secundários CORE OUTCOMES
RBR-3cbs3w  Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de Hospitalização e Complicações Respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de Infecção pelo (COVID-19)	EC R pra gm áti co (Fase 3)	Rando mizad o- contro lado, pragm ático, aberto , multie ntric o, Paralel o, Não cego	1300	Adultos $\geq$ 18 anos; atendidos no PA com infecção suspeita ou confirmada pelo COVID-19; tempo entre sintomas e inclusão menor ou igual a 48 horas; apresente sintomas leves, sem indicação de internação hospitalar; apresente pelo menos 1 fator de risco para complicação (maior que 65 anos; hipertensão arterial; diabetes mellitus; asma brônquica ; DPOC ou outras pneumopatias crônicas; tabagismo; imunossupressão	Hidroxicloroquina, 400 mg VO 2x/dia no D1 seguido de Hidroxicloroquina, 400 mg VO 1x/dia no D2 ao D7	Contr ole (não caract eriza do)	Avaliar necessidade de hospitalização por causa compatível com COVID-19 dentro de 30 dias após o primeiro atendimento  E Avaliar clinicamente a eficácia quanto a presença de asma sem controle após 5 ou mais dias do início da medicação  (ambos através de contato telefônico por profissional treinado)	Necessidade de intubação orotraqueal; tempo de ventilação mecânica; mortalidade  (através de contato telefônico por profissional treinado)
NCT04327401 SDRA associada ao COVID-19 tratada com	EC R co	Rando mizad o,	290	Infecção provável ou confirmada por SARS-CoV2; SDRA moderada / grave definida pelos critérios de	Administração de Dexametasona	Proto colo de	Dias sem ventilação, definidos como	Mortalidade por todas as causas [Prazo: 28 dias após a randomização], Duração da

dexametasona: Alliance Covid-19 Brasil III (CODEX)	ntr ola do (Fa se 3)	Paralel o, Não cego		Berlim (PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> ≤200mmHg com PEEP ≥5cmH <sub>2</sub> O) Desenvolvimento de SDRA moderada / grave em menos de 24 horas antes da randomização	[20mg IV 1x/dia por 5 dias, seguida de 10mg IV 1x/dia por 5 dias] + tratamento padrão (protocolo de tratamento para a infecção 2019-nCoV).	trata ment o padrã o para a infecç ão 2019- nCoV.	vivos e sem ventilação mecânica, aos 28 dias após a randomização.	ventilação mecânica [Prazo: 28 dias após a randomização]
NCT04322123/RBR-6m69fc  Segurança e eficácia da hidroxiquina associada à azitromicina no vírus SARS-Cov-2 (Coalizão-I)	EC R co ntr ola do (Fa se 3)	Rando mizad o, Paralel o, Não cego	6 3 0	Pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19 internados em unidades de internação e unidades de terapia intensiva	Hidroxiquina 400 mg VO 2x/dia por 7 dias  OU Hidroxiquina 400 mg VO 2x/dia + azitromicina 500mg VO 1x/dia por 7 dias	Proto colo de trata ment o padrã o para a infecç ão 2019- nCoV.	Avaliação do estado clínico dos pacientes no 15º dia após a randomização definida pela Escala Ordinal de 6 pontos <sup>3</sup>	Necessidade de intubação e ventilação mecânica [Prazo: 7 dias após a randomização], Uso de ventilação mecânica durante a internação hospitalar [Prazo: 15 dias após a randomização], Uso de ventilação não invasiva [Prazo: 7 dias após a randomização]
NCT04321278  Segurança e eficácia da hidroxiquina associada à azitromicina no vírus SARS-CoV2 (Coalizão Covid-19 Brasil II)	EC R co ntr ola do (Fa se 3)	Rando mizad o, Paralel o, Não cego	4 4 0	Homens e mulheres com idade > 18 anos; Infecção provável ou confirmada por SARS-CoV2 apresentando um dos seguintes: Necessidade de suplementação de oxigênio > 4L ou, cateter nasal de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva, ou ventilação mecânica.	Hidroxiquina 400 mg VO 2x/dia + Azitromicina 500 mg VO 1x /dia por 10 dias	Hidro xilor oquin a 400m g 2x/di a por 10 dias	Avaliação do estado clínico dos pacientes no 15º dia após a randomização definida pela Escala Ordinal de 7 pontos (o escore varia de 1 a 7, sendo 7 o pior escore)	Mortalidade por todas as causas [Prazo: 29 dias após a randomização], Número de dias livres de ventilação mecânica [Prazo: 29 dias após a randomização], Duração da ventilação mecânica [Prazo: 7, 15 e 29 dias após a randomização], Tempo desde o início do tratamento até a morte [Período: 7, 15 e 29 dias após a randomização]

<p>NCT04323527</p> <p>Difosfato de cloroquina para o tratamento da síndrome respiratória aguda grave secundária a SARS-CoV2 (CloroCOVID19)</p>	<p>ECR adaptativo (Fase 2)</p>	<p>Randômizado, Paralelo, Quádruplo-cego (Participante, Cuidador, Investigador, Avaliador dos Resultados)</p>	<p>440</p>	<p>Pacientes internados por síndrome respiratória grave com ou sem diagnóstico confirmatório de SARS-CoV-2 com mais de 18 anos. Com idade superior a 51 anos OU comorbidades<sup>1</sup></p>	<p>Alta Dose de Difosfato de Cloroquina VO por 10 dias</p> <p>(D1 a D10: 600 mg 2x/dia)</p>	<p>Baixa Dose de Difosfato de Cloroquina VO por 5 dias (D1: 900mg/dia, D2 a D5: 450mg/dia, D6 a D10: apenas placebo)</p>	<p>Mortalidade absoluta no 28 do tratamento</p>	<p>Mortalidade absoluta nos dias 7 e 14do tratamento, Duração do oxigênio suplementar (se aplicável) [Período: durante e após a intervenção, até 28 dias], Duração da ventilação mecânica (se aplicável) [Período: durante e após a intervenção, até 28 dias]</p>
<p>NCT04315987</p> <p>Célula-tronco mesenquimal NestCell® para tratar pacientes com pneumonia grave COVID-19 (HOPE)</p>	<p>Ensaio clínico exploratório (Fase 1)</p>	<p>Não-randômizado, grupo único, não-cego</p>	<p>66</p>	<p>1. Homem ou mulher, com idade ≥ 18 anos; 2. Confirmação laboratorial da infecção por 2019-nCoV por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR) de qualquer fonte de amostra para diagnóstico; exame de imagem por tomografia computadorizada (TC) característico de pneumonia por 2019-nCOV; em conformidade com o padrão de</p>	<p>Fase 1 do estudo: 6 pacientes - tratamento convencional associado a NestCell® e Fase 2 do estudo: 60 pacientes - tratamento convencional associado a NestCell® (conforme recomendações)</p>	<p>Não há</p>	<p>Desaparecimento da opacidade em vidro fosco na TC dos pulmões (Pneumonia) [Período: 28 dias]</p>	<p>Taxa de mortalidade dentro de 28 dias</p>

			diagnóstico de pneumonia 2019- nCoV <sup>2</sup>				
--	--	--	---	--	--	--	--

<sup>1</sup>Comorbidades: doença pulmonar pré-existente OU insuficiência renal crônica descompensada OU diabetes descompensada OU hipertensão arterial sistêmica OU doença cardiovascular OU uso de drogas imunobiológicas OU uso de drogas imunossupressoras OU Pacientes com HIV / AIDS (linfócitos CD4 + abaixo de 250) OU Câncer. E, além da hospitalização, apresentar: frequência respiratória > 24 ipm OU frequência cardíaca > 125 bpm OU saturação periférica de oxigênio < 90% ar ambiente OU choque (PAM < 65 mmHg, exigindo vasopressor ou oligúria ou diminuição do nível de consciência).

<sup>2</sup> De acordo com o novo programa de diagnóstico e tratamento de pneumonia por infecção por coronavírus (Trial Implementation Version 6), publicado pela Comissão Nacional de Saúde e Medicina, e os novos padrões das diretrizes de coronavírus da OMS 2019]: ) aumento da frequência respiratória ( $\geq 30$  batimentos / min), dificuldade em respirar, cianose dos lábios; (B) em estado de repouso, significa saturação de oxigênio  $\leq 93\%$ ; (C) pressão parcial de oxigênio arterial (PaO<sub>2</sub>) / Fração de oxigênio inspirado (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  mmHg (1mmHg = 0,133kPa).

<sup>3</sup> Escala: Vivo em casa, No hospital sem oxigênio, No hospital usando oxigênio, No hospital utilizando cateter nasal de alto fluxo ou ventilação não invasiva, No hospital sob ventilação mecânica ou Morto.

Tabela 3: Estudos clínicos registrados no CONEP (Plataforma Brasil), boletim do dia 07 de abril de 2020.

	Título	CAAE	Estudo envolve intervenção? *	Registro CT ou REBEC	NCT e/ou RBR
1	Avaliação da dinâmica de transmissão do novo coronavírus (SARS-CoV-2) utilizando GPS	29711620.0.0000.0068	não	NA	NA
2	A diversidade genética do coronavírus no Brasil	30101720.1.0000.0068	não	NA	NA
3	COVID-19 na SBIBAE: descrição da vigilância epidemiológica dos colaboradores e estratégias de gestão da saúde de colaboradores e seus dependentes	30133620.1.0000.0071	não	NA	NA
4	Estudo de fase IIIb para avaliar a eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com SARS-CoV-2: um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado	30152620.1.0000.0005	sim	sim	NCT04323527
5	Avaliação da segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada pelo vírus SARS-CoV1- ALIANÇA COVID-19 BRASIL II: PACIENTES GRAVES	30155020.5.1001.0071	sim	sim	NCT04321278
6	2019-nCov (Covid-19) – Diagnóstico molecular por PCR em tempo real	30085620.4.0000.5009	não	NA	NA
7	Infecção por coronavírus em pacientes com doenças hematológicas malignas ou pacientes submetidos a transplante de células-tronco hematopoéticas – um estudo observacional	30097820.0.1001.0071	não	NA	NA
8	Avaliação de impacto da epidemia de (SARS-CoV-2) em serviços de saúde na cidade de São Paulo	30127020.0.0000.0068	não	NA	NA
9	Estudo exploratório do perfil de coagulação dos pacientes graves admitidos em UTI com COVID-19	30175220.3.0000.0071	não	NA	NA
10	Apresentação tomográfica da infecção pulmonar na COVID-19 – Experiência inicial brasileira	30128520.5.0000.0071	não	NA	NA
11	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina na prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): Um estudo randomizado e controlado	30161220.0.1001.0060	sim	sim	NCT04322123 e RBR-6m69fc
12	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity.	30246820.0.1001.5262	sim	Sim	ISRCTN83971151
13	Avaliação do efeito do uso crônico dos antimaláricos sobre a frequência de infecção pelo novo coronavírus 2019 (sars-cov-2) em pacientes com doenças reumáticas imunomediadas	30246120.3.1001.5505	não	NA	NA

14	Avaliação e associações das características demográficas e clínicas no uso da ventilação mecânica e na mortalidade de pacientes hospitalizados com possível infecção com o novo coronavírus (COVID-19)	30151120.5.0000.5411	não	NA	NA
15	Infecção pelo COVID-19 e lesão hepatocelular: prevalência e fatores associados	30184220.8.0000.5504	não	NA	NA
16	Registro de gestantes expostas à SARS-CoV-2	30204620.4.0000.5404	não	NA	NA
17	Estudo transversal dos efeitos da infecção pelo COVID-19 no sêmen humano	30135720.8.0000.0068	não	NA	NA
18	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	30155220.3.0000.0068	Sim	Não	NA
19	SARS-CoV-2 e o atendimento da equipe de Fisioterapia: Relato de Caso	30156420.8.0000.0087	não	NA	NA
20	Estudo da prevalência do Coronavírus COVID-19 na população de doadores de sangue da Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo e desenvolvimento de Imunoterapia passiva através da transfusão de plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave.	30178220.3.0000.0068	sim	Não	NA
21	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	30190020.4.0000.5044	Sim	Não	NA
22	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19.	30200820.5.0000.0071	sim	Não <sup>1</sup>	NA
23	Aliança Covid-19 Brasil III Casos Graves - Corticoide	30227020.5.1001.0008	sim	sim	NCT04327401
24	Diagnóstico e Prática Clínica em síndromes gripais agudas durante a pandemia por SARS-CoV-2 em pacientes internados em unidades de baixa e alta complexidade hospitalar	30264920.6.1001.0070	não	NA	NA
25	Características e evolução de pacientes com COVID-19 internados em unidades de terapia intensiva no Brasil	30282920.5.1001.5133	não	NA	NA
26	Validação e avaliação do impacto de tecnologia proprietária baseada em registro foto termográfico para triagem de pacientes em pronto atendimento em ambiente hospitalar, como medida preventiva à disseminação de Covid-19	30320820.2.0000.0071	não	NA	NA
27	Estudo populacional para avaliar a adesão às medidas de saúde pública e seu impacto na pandemia de COVID-19.	30343820.9.0000.0008	não	NA	NA
28	Avaliação do perfil laboratorial, radiológico e sintomatológico de pacientes infectados com o novo coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) em hospitais do Estado de Minas Gerais	30350820.5.0000.0008	não	NA	NA
29	Estudos da COVID-19 fatal por meio da autópsia minimamente invasiva guiada por ultrassom	30364720.0.0000.0068	não	NA	NA

30	Perfil clínico epidemiológico de pacientes internados com COVID-19 em um hospital do SUS	30364820.0.0000.0008	não	NA	NA
31	Achados de imagem do abdome superior em exames de tomografia computadorizada do tórax em pacientes com COVID-19: uma análise retrospectiva	30374720.0.0000.0071	não	NA	NA
32	Caracterização de fatores de risco e desenvolvimento de novos testes sorológicos para a infecção por SARS-CoV-2.	30161620.0.0000.5257	não	NA	NA
33	Estudo brasileiro de pacientes com doenças inflamatórias crônicas imunomediadas infectadas pelo novo coronavírus 2019 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 - SARS-CoV-2) - REUMACOV BRASIL.	30186820.2.1001.8807	não	NA	NA
34	Estudo de monitoramento de saúde mental durante a pandemia do Covid-19 em Sergipe - Brasil.	30192720.0.0000.5546	Não	Não	NA
35	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19).	30240020.6.0000.0091	sim	Não	NA
36	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID19) com cloroquina e colchicina.	30248420.9.0000.5440	sim	Não	NA
37	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-COV2.	30259220.4.0000.0071	Sim	Não	NA
38	Estudo Multicêntrico de Infecção Respiratória Aguda Grave Durante a Pandemia de Covid-19 em Pacientes Internados em Unidades de Terapia Intensiva Pediátricas Brasileiras.	30272920.0.1001.5249	não	Não	NA
39	Impacto da Pandemia de Covid-19 em pacientes pediátricos no Sul do Brasil.	30342720.3.0000.5327	não	Não	NA
40	Desenvolvimento de Teste Sorológico para Detecção de Anticorpos contra o SARS-CoV2.	30342520.5.0000.0008	não	Não	NA
41	Saúde mental de profissionais de enfermagem brasileiros durante a pandemia do COVID 19: estudo transversal.	30359220.4.0000.0008	não	Não	NA
42	Prevalência e fatores associados à adesão às medidas de prevenção contra o Coronavírus SARS-COV-2.	30350920.0.0000.0008	não	Não	NA
43	Sintomas abdominais como manifestação inicial da infecção pelo COVID-19: relato de dois casos.	30374620.5.0000.0071	não	Não	NA
44	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2.	30376720.3.0000.5227	Sim	Não	NA
45	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na	30413020.8.0000.0008	Sim	Não	NA

	negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização.				
46	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) - COALIZÃO COVID-19 BRASIL V - Pacientes não hospitalizados.	30415320.8.1001.0070	sim	Sim	RBR-3cbs3w
47	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19.	30420720.4.0000.0068	sim	Não	NA
48	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inibidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV2) - BRACE CORONA trial.	30432020.2.0000.5249	não	Não	NA
49	Modelo para previsão de COVID-19 entre casos notificados no Brasil.	30434620.2.0000.0008	não	Não	NA
50	Traço e estado de ansiedade em atletas de futsal feminino em período de quarentena da pandemia COVID-19.	30436920.5.0000.0008	não	Não	NA
51	Avaliação da resposta imune na infecção pelo Covid-19 em pacientes do município de Uberaba-MG.	30474020.2.0000.0008	não	Não	NA
52	ONCOVID-19.1 - Consórcio Nacional de Covid-19 em pacientes com câncer.	30476020.3.0000.0008	não	Não	NA
53	Psicologia da saúde, enfrentamento e saúde mental frente à COVID-19.	30485420.6.0000.0008	não	Não	NA

Legenda: \* Avaliação dos estudos de intervenção para a COVID-19 realizada por meio do título. <sup>1</sup> A instituição proponente disponível no relatório da CONEP são se encontra na descrição do protocolo NCT04315987, desta forma, não foram considerados como o mesmo estudo.

**MATERIAL SUPLEMENTAR**

**- Estudo SOLIDARITY**

**Tabela A: Dados gerais megatrial da OMS Solidarity.**

**Tabela B: Dados clínicos dos protocolos de estudos clínicos incluídos SOLIDARITY.**

Material suplementar - Tabela A: Dados gerais megatrial da OMS Solidarity.

Número identificação Protocolo (NCT/RBR)	Título do trabalho	Responsável pelo registro (colaboradores)	Data submissão	Localização de recrutamento e desenvolvimento da pesquisa
ISRCTN839711 51	<p>Estudo clínico SOLIDARITY emergência em saúde pública - tratamentos para infecção por COVID-19 em pacientes hospitalizados</p> <p>“Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients”</p>	OMS	25/03/2020	Países: Argentina, Brasil, Canadá, Alemanha, Indonésia, Irã, Noruega, Peru, Catar, África do Sul, Espanha, Suíça, Tailândia (Não menciona instituições específicas)

Material suplementar - Tabela B: Dados clínicos do protocolo do estudo SOLIDARITY/OMS (ISRCTN83971151) .

Título do trabalho	D e s e n h o / F a s e	C a r a c t e r í s t i c a	N	Características da população incluída	Intervenção	Braço controle	Desfecho primário avaliado	Desfecho secundários
<p><a href="http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151">http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151</a></p> <p>Estudo clínico SOLIDARITY emergência em saúde pública -tratamentos para infecção por COVID-19 em pacientes hospitalizados</p>	E C R ( F a d o s , e 3 ) ( M u l t i p l í s e s )	R a n d o m i z a d o N ã o c e g o ( M u l t i p l í s e s )	Nã o m e n c i o n a d o	<p>1. Adultos (idade ≥18 anos) hospitalizados com COVID-19</p> <p>2. Que ainda não esteja recebendo nenhum dos medicamentos do estudo</p> <p>3. Sem alergia prévia ou contra-indicação a qualquer um desses medicamentos (na análise do médico responsável)</p> <p>4. Sem transferência esperada para um hospital fora do estudo dentro de 72h</p>	<p>Total de 4 grupos com esquemas terapêuticos distintos:</p> <p>1. Remdesivir (infusão diária por 10 dias)</p> <p>2. Cloroquina ou hidroxicloroquina VO (duas doses de ataque VO, após 2x/ dia por 10 dias)</p> <p>3. Lopinavir + ritonavir (VO, 2x/dia por 14 dias)</p> <p>4. Lopinavir + ritonavir (VO, 2x/dia por 14 dias) associado ao interferon-beta (injeção diária por 6 dias)</p>	<p>Padrão local de atendimento (sem associações)</p> <p>OU</p> <p>padrão local de atendimento associado a um dos 4 esquemas terapêuticos descritos na intervenção</p>	<p>Mortalidade por todas as causas, subdividida pela gravidade da doença no momento da randomização, obtidas através dos registros dos pacientes realizados ao longo do estudo</p>	<p>1. Duração da internação (horas)</p> <p>2. Tempo (horas) até receber a primeira ventilação (ou terapia intensiva)</p> <p>(obtidos através dos registros hospitalares dos pacientes)</p>