

Estado da publicação: O preprint foi publicado em um periódico como um artigo
DOI do artigo publicado: <https://doi.org/10.1590/1980-549720200104>

Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil

Tatiane Bomfim Ribeiro, Talita Aona Mazotti, Nayara Aparecida de Oliveira Silva, Airton Tetelbom Stein, Fredi Alexander Diaz-Quijano, Daniela Oliveira de Melo

<https://doi.org/10.1590/1980-549720200104>

Submetido em: 2020-09-24

Postado em: 2020-09-25 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Artigo especial

Avaliação da resposta inicial de desenvolvimento de ensaios clínicos para COVID-19 no Brasil

Evaluation of the initial response in clinical trials efforts for COVID-19 in Brazil

Aspectos metodológicos e boas práticas em pesquisa

Methodological aspects and good practices in research

Tatiane Bomfim Ribeiro. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. tatianeribeiro@usp.br ORCID: 0000-0003-4434-748X

Talita Aona Mazotti. Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. talita.aona@gmail.com ORCID: 0000-0002-7099-654X

Nayara Aparecida de Oliveira Silva. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto De Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo – Diadema, SP , BR. nay.oliveira@live.com ORCID: 0000-0003-3019-2851

Airton Tetelbom Stein. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre; Médico de Família e Comunidade do Grupo Hospitalar Conceição. astein@ufcspa.edu.br ORCID: 0000-0002-8756-8699

Fredi Alexander Diaz-Quijano. Departamento de Epidemiologia, Laboratório de Inferência Causal em Epidemiologia da USP, Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. frediazq@usp.br ORCID: 0000-0002-1134-1930

Daniela Oliveira de Melo. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Instituto De Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo - Diadema (SP), Brasil. melo.daniela@unifesp.br ORCID: 0000-0001-8613-7953

Autor correspondente: Tatiane Bomfim Ribeiro. Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, BR. Av. Dr. Arnaldo, 715 - Cerqueira César, São Paulo - SP, 01246-904, Telefone: (11) 3061-8100. tatianeribeiro@usp.br

RESUMO

Objetivo: Descrever as características metodológicas e de boas práticas em pesquisa dos estudos de intervenção para COVID-19 desenvolvidos no Brasil nos primeiros meses da pandemia. Método: Revisamos o boletim da CONEP-COVID (28/05/2020) e as bases *International Clinical Trials Registry Platform*, *ClinicalTrials.gov* e ReBEC para identificar estudos registrados no Brasil, avaliando intervenções de tipo medicamento, terapia biológica ou vacinas. Descrevemos as características metodológicas e calculamos o poder para diferentes magnitudes de efeito. Resultados: Foram incluídos 62 estudos, 55 identificados no site da CONEP e mais sete nas bases de registro. As intervenções medicamentosas mais frequentemente testadas nesses estudos foram: cloroquina/hidroxicloroquina, azitromicina, plasma convalescente, tocilizumabe, sarilumabe, eculizumabe, vacina, corticoides, anticoagulantes, n-acetilcisteína, nitazoxanida, ivermectina e lopinavir/ritonavir. De 22 protocolos, publicados até maio de 2020 nas bases de registro, 18 (82%) eram ensaios clínicos randomizados e 13 (59%) tinham grupo controle adequado. Entretanto, nove (41%) eram mascarados e somente cinco (24%) incluía pacientes diagnosticados com teste de laboratório específico (e.g.

RT-PCR). A maioria desses trabalhos teria poder >80% apenas para identificar grandes tamanhos de efeito. Em seguimento prospectivo, observamos que 60% dos estudos, disponíveis na CONEP até maio de 2020, não estava em nenhuma das plataformas de registro (ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials) até o dia 21/07/2020. Conclusão: As intervenções avaliadas durante a resposta brasileira em pesquisa refletem iniciativas internacionais, porém com uma distribuição diferente, tendo um número elevado de estudos avaliando hidroxicloroquina/ cloroquina. Limitações no delineamento metodológico e planejamento amostral representam desafios que poderiam afetar o alcance dos trabalhos.

Palavras-chave: COVID-19, Ensaios clínicos, Eficácia, Alocação de recursos, Brasil, Protocolos Clínicos.

SUMMARY

Objective: To describe the methodological characteristics and good research practices of the intervention studies for COVID-19 developed in Brazil in the first months of the pandemic. **Method:** A review in the CONEP-COVID bulletin (05/28/2020) and the International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, ReBEC was conducted to identify drug-type, biological therapy or vaccine intervention studies registered in Brazil. The studies were evaluated for methodological characteristics and power for different magnitudes of effect. **Results:** 62 studies were included, 55 identified on the CONEP website and seven on a registration database. Several interventions are being tested: chloroquine/hydroxychloroquine, azithromycin, plasma convalescent, tocilizumab, sarilumab, eculizumab, vaccine, corticoids, anticoagulants, n-acetylcysteine, nitazoxanide, ivermectin, lopinavir/ritonavir, etc. By May 2020, 22

research protocols were published in a protocol registry database, 82% were randomized clinical trials and 59% had adequate control group. However, 59% were not masked and only 24% included patients with positive test with diagnostic accuracy. Most of the studies would have power >80% just to identify large effect sizes. In a prospective follow-up, until July 21st/2020, 60% of the studies available at CONEP were not registered in the ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials platforms. Conclusion: The interventions evaluated during the Brazilian research response reflect international initiatives, but with a different distribution, a larger proportion of studies assessed hydroxychloroquine/chloroquine. Limitations in methodological design and sample planning represent challenges that could affect the research outreach.

Keywords: Covid-19, Clinical Trials, Resource Allocation, Efficacy, Brazil, Clinical Protocols.

Introdução

Devido à pandemia de COVID-19, pesquisadores de diferentes áreas tem produzido resultados cientificamente relevantes em tempo recorde. Um exemplo é a vacina da Universidade de Oxford que em poucos meses após o início de seu desenvolvimento passou a ser testada em humanos (1). A demanda por respostas ágeis, popularizou o movimento de ciência aberta e as plataformas de *preprint* (2). Entretanto esta ‘Aceleração da Ciência’ pode levar a implementação precipitada de trabalhos sem revisão por pares, publicação de estudos com vieses e baixo poder estatístico, ocultação de conflitos de interesse, entre outros potenciais problemas (3).

O Brasil é líder regional na área de pesquisa, sendo o país com maior número de citações e publicações originais na América Latina (4). Em resposta à pandemia, as agências brasileiras de fomento à pesquisa publicaram editais específicos para COVID-

19 (5). Este investimento atende à demanda emergencial, uma vez que o país está no topo das estimativas mundiais de novos casos do vírus SARS-CoV-2, poucos meses após o primeiro caso confirmado em março de 2020 (6).

A pesquisa brasileira é respaldada pela atuação de órgãos que asseguram a ética em pesquisa. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é responsável pela elaboração e avaliação do cumprimento das normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisas que envolvem seres humanos. Os protocolos de pesquisa devem ser submetidos à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) por meio da Plataforma Brasil, uma base nacional digital de registros (7).

Além disso, de acordo com as Boas Práticas Clínicas (BPC) e atendendo a Declaração de Helsinki, toda pesquisa envolvendo seres humanos deve ter seu protocolo disponibilizado antes do recrutamento do primeiro indivíduo (8), o que assegura a transparência dos dados e favorece a redução da duplicidade de esforços. A base de dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a *International Clinical Trials Registration Platform (ICTRP)* compila diferentes plataformas de domínio público, incluindo a ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos) (9) e o ClinicalTrials.gov, uma base amplamente utilizada no Brasil e que possui sede nos EUA (10). O registro prévio do protocolo permite a sua comparação posterior com o artigo científico, a fim de avaliar as discrepâncias metodológicas e seus possíveis impactos nos resultados obtidos (11).

Em meio à pandemia de COVID-19, todos os países foram desafiados para geração rápida de políticas de saúde, baseadas em evidência, que sejam eficientes para a mitigação de danos. No entanto, os processos de geração de conhecimento devem ser continuamente avaliados para identificar os desafios e promover o aprimoramento da pesquisa. Os objetivos deste trabalho foram descrever as características dos estudos de

intervenção para COVID-19 iniciadas no Brasil durante os primeiros meses da pandemia, incluindo avaliação do cumprimento de boas práticas em pesquisa clínica; e o cálculo do poder estatístico para identificação dos efeitos de diferentes magnitudes.

Materiais e métodos

Realizamos uma revisão sistemática para identificar os protocolos de ensaios clínicos para COVID-19 que iniciaram seu desenvolvimento no início da pandemia (até maio de 2020). Os estudos foram identificados a partir do Boletim CONEP-COVID e da busca em bases de registro de protocolo de ensaios clínicos. Os critérios de elegibilidade incluíam a avaliação de medicamentos, terapias biológicas ou vacinas; e, o recrutamento de pacientes no território brasileiro. Conseqüentemente, os estudos que avaliavam procedimentos invasivos (ex: diálise, cirurgia) e terapias não farmacológicas (ex: suporte psicológico, atividade física) foram excluídos.

Boletim CONEP

O 20º boletim CONEP-COVID, emitido em 28 de maio de 2020 foi acessado para identificar estudos que avaliavam intervenções terapêuticas para COVID-19 por meio de análise de título realizada por dois pesquisadores de forma independente (TBR e DOM ou NAOS), sendo as divergências resolvidas por meio de consenso. Os dados extraídos no dia 30 de maio de 2020 incluíam título, data de aprovação, número de identificação CONEP (CAAE) e identificação da intervenção.

Bases de registro de protocolo de estudo clínico

Uma busca independente e em triplicata (TBR, TAM e NAOS) foi realizada na base ICTRP/WHO, até o dia 30 de maio de 2020, sem restrição de idioma, para coletar os

protocolos clínicos registrados que atendiam aos critérios de elegibilidade. Apesar da ICTRP/WHO incluir a ReBEC e a ClinicalTrials, uma busca adicional foi realizada diretamente nos websites destas bases para identificar eventuais registros não incluídos na indexação no ICTRP.

Caracterização dos estudos com protocolo publicado

Duas pesquisadoras independentes (TBR e NAOS) realizaram a extração de dados para todos os estudos clínicos com protocolo publicados em qualquer uma das bases de registro (ClinicalTrials.gov, ReBEC e ICTRP/WHO). Somente os estudos com protocolo disponível na íntegra até 30 de maio foram incluídos na caracterização metodológica. Os dados extraídos incluíram: número de identificação do protocolo, título do trabalho, data de registro, instituição responsável pelo registro, unidade federativa das instituições de recrutamento, *status* do estudo, desenho do estudo, amostra total (n), fase da pesquisa clínica (i.e. segundo as categorias de I a IV de avaliação de intervenções), mascaramento, características da população incluída, medicamentos alocados nos braços intervenção e controle, e dados dos desfechos primários e secundários.

Em relação aos desfechos secundários, foram apresentados apenas aqueles que se enquadraram nos *Core Outcomes* para pacientes hospitalizados com COVID-19, que são os desfechos sugeridos pela iniciativa *Core Outcomes Measures in Effectiveness Trials* (COMET) como sendo relevantes para pacientes hospitalizados com COVID-19: Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar e suporte respiratório (ex: oxigênio por máscara ou ponta nasal; oxigênio por VNI ou alto fluxo; intubação e ventilação mecânica ou oxigenação por membrana extracorpórea[ECMO])) (12).

Os estudos foram classificados como multicêntricos se incluíam mais de um centro de recrutamento (14). As intervenções foram caracterizadas como “preventiva” ou de “tratamento”. Nos estudos desta última categoria, os pacientes foram caracterizados quanto aos critérios de inclusão para a doença (i.e. apenas clínicos ou com diagnóstico confirmado por teste específico de laboratório) e em relação à gravidade e condições de hospitalização.

Como no período de observação não havia tratamentos validados cientificamente para SARS-CoV-2, os estudos que compararam a intervenção com placebo ou tratamento padrão foram considerados como “comparador relevante”.

Análise estatística e cálculo de poder

As medidas de tendência central para as principais características dos estudos, assim como, as representações gráficas foram obtidas usando o Microsoft Excel®.

Considerando os tamanhos de amostra avaliamos o poder estatístico para identificar diferença de proporções utilizando a Correção de Yates (usando o software EPIDAT 3.1). Para estabelecer os parâmetros desse cálculo, consideramos dois cenários hipotéticos: o cenário 1 com um tamanho de efeito moderado (RR de 0,6, incidência de 7,2% vs 12%), inspirado em uma magnitude factível reportada em um estudo sobre remdesivir (15); e, o cenário 2 com grande tamanho de efeito (RR de 0,4, incidência de 10% vs 25%) (16). Nesses cálculos, os estudos clínicos randomizados paralelos foram avaliados em relação à comparação de dois braços para amostras independentes; já os ensaios clínicos não randomizados, de tipo “antes e depois”, calculamos o poder para a comparação de proporções pareadas. Considerando que frequentemente um valor acima de 80% é considerado suficiente (17), nós interpretamos o poder classificando-o

segundo as seguintes categorias: “Alto” $\geq 90\%$; “Bom”: entre 80% e $<90\%$; “Baixo”: entre 50% e $<80\%$; e “Muito baixo” $<50\%$.

Análise da adesão aos registros

Os estudos foram incluídos até 30 de maio de 2020, mas fizemos um seguimento destes trabalhos até 21 de julho para identificar se os mesmos estavam registrados tanto na CONEP como nas plataformas de registro de protocolo (ClinicalTrials/ReBEC e ICTRP). Os estudos foram considerados os mesmos, se a intervenção, instituição proponente e quantidade de participantes fossem iguais. A avaliação foi realizada por dois pesquisadores independentes (TBR e NAOS).

Também fizemos um cálculo da quantidade de ensaios clínicos que poderiam não estar incluídos nem na CONEP nem nas plataformas de registro, usando a metodologia de captura e recaptura (13). Segundo esse método a quantidade de estudos não incluídos em nenhum dos dois sistemas seria diretamente proporcional ao produto das quantidades de estudos registrados só em um dos sistemas e inversamente proporcional ao número de estudos incluídos nos dois. Para isso, usamos a seguinte fórmula (com correção para amostras pequenas): Estudos não identificados = $(a*b)/(c+1)$; onde “a” corresponde ao número de estudos identificados só na CONEP, “b” àqueles só em alguma das plataformas de registro; e, “c” o número de estudos disponíveis nas duas fontes (CONEP e alguma plataforma de registro).

Aspectos éticos

Este estudo dispensa avaliação de Comitê de Ética, de acordo com o artigo primeiro, “pesquisa que utilize informações de domínio público”, da Resolução do CNS N° 510, de 7 de abril de 2016

Resultados

Entre os 370 estudos aprovados no Brasil pela CONEP até 28 de maio de 2020, 55 foram elegíveis. Quinze desses estudos também estavam nas plataformas de registro, onde foram identificados outros sete estudos, não descritos no Boletim CONEP. Dessa forma, houve em total 22 protocolos completos incluídos desde 23 de março até 30 de maio de 2020. Destes, apenas um estudo da OMS com braço no Brasil (18) não se trata de uma iniciativa com pesquisador principal brasileiro. Diferentes intervenções foram avaliadas nos estudos brasileiros, porém até meados de abril, é notável que a maioria dos estudos incluía a hidroxicloroquina/cloroquina e azitromicina (Figura 1).

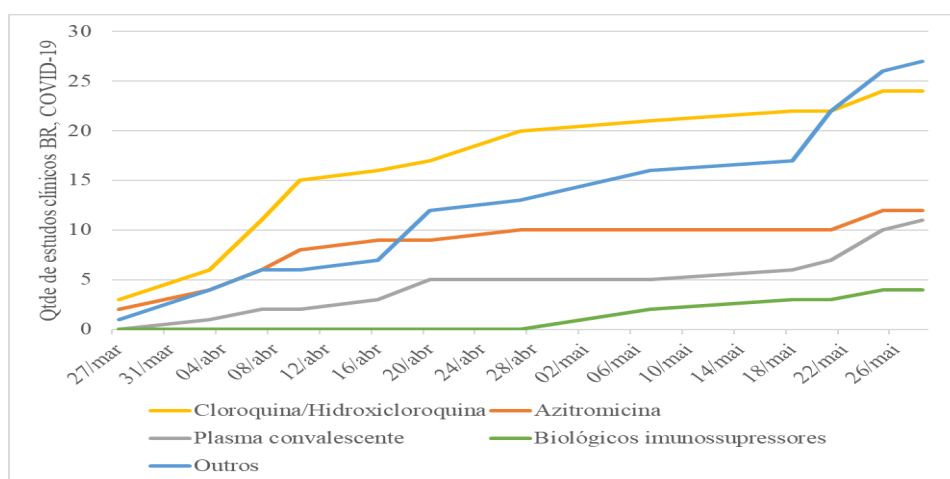


Figura 1: Quantidade acumulada de estudos clínicos para COVID-19 no Brasil segundo as principais intervenções, em andamento com aprovação na CONEP ou publicação de protocolo nas bases de registro de ECR.

Legenda: Biológicos Imunossupressores: Tocilizumabe, Sarilumabe e Eculizumabe. Outros: corticóide, células mesenquimais, vacina não especificada, n-acetilcisteína, colchicina, nitazoxanida, inibidor farmacológico da bradicinina, anticorpos neutralizantes, lopinavir/ritonavir, ivermectina, vacina BCG, imunoterapia passiva, vitamina D, angiotensina (1,7), metotrexato e galidesivir.

Somente um dos protocolos registrados avaliava uma intervenção preventiva (hidroxicloroquina+zinco) para COVID-19 enquanto os demais avaliaram tratamentos. Sete (32%) dos estudos eram multicêntricos, incluindo quatro com mais de 20 centros

de pesquisa. A maioria (82%; 18 em 22) dos estudos, eram ensaios clínicos randomizados (ECR), nove (41%) eram mascarados em qualquer nível e pouco mais da metade (13; 59%) apresentou comparador placebo/tratamento padrão (Tabela 1). A figura 2 caracteriza a rede de comparações dos estudos de intervenção para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil.

Dos 21 protocolos que avaliaram alternativas para tratamento da COVID-19, 16 (76%) propõem incluir pacientes com suspeita clínica - somente cinco incluiriam apenas pacientes com COVID-19 confirmada por teste diagnóstico específico (e.g., RT-PCR). Em relação aos desfechos, apesar de apenas 38% incluir desfechos importantes para COVID-19 como primários, 86% tinham esse tipo de desfechos como secundários. Os detalhes individuais dos estudos encontram-se no material suplementar.

Tabela 1: Características dos protocolos de pesquisa disponíveis nas bases de dados de registro de estudos clínicos para COVID-19 em desenvolvimento no Brasil até 05/2020.

Intervenções para tratamento ou profilaxia de COVID-19 (n=22)		n (%)
Desenho estudo	Estudo clínico randomizado	18 (82)
	Estudo clínico não randomizado	4 (18)
Fase pesquisa	Fase 1	3 (14)
	Fase 2	5 (23)
	Fase 3	8 (36)
	Fase 4	2 (9)
	NM	4 (18)
Mascaramento	Não-mascarado	13 (59)
	Uni-cego	1 (5)
	Duplo-cego	2 (9)
	Quadruplo-cego	6 (27)
Grupo Controle	Comparador placebo/tratamento padrão	13 (59)

Multicêntrico ^a	Sim	7 (32)
Local de recrutamento	Hospital	16 (73)
	Ambulatório	2 (9)
	NM	4 (18)
Cálculo do Poder ^b Cenário de grande tamanho de efeito (RR= 0,4; incidências: 10% vs 25%)	Alto $\geq 90\%$ ^c	1 (5%)
	Bom (<90% e $\geq 80\%$) ^d	1 (5%)
	Baixo (<80% e >50%) ^e	2 (9%)
	Muito baixo (<50%) ^f	17 (81%)
Cálculo do Poder ^b Cenário de moderado tamanho de efeito (RR = 0,6; incidência: 7,2% vs 12%)	Alto $\geq 90\%$ ^g	11 (52%)
	Bom (<90% e $\geq 80\%$) ^h	1 (5%)
	Baixo (<80% e >50%) ⁱ	3 (14%)
	Muito baixo (<50%) ^j	6 (29%)

Intervenções para tratamento de COVID-19 (n=21)		
Critério inclusão - COVID-19	Diagnóstico confirmado (teste +)	5 (24)
	Diagnóstico suspeito - Suspeita clínica ou teste +	12 (57)
	Diagnóstico suspeito - Apenas suspeita clínica	4 (19)
Gravidade dos pacientes incluídos	Hospitalizado moderado ou grave	4 (19)
	Hospitalizado grave	5 (24)
	Hospitalizado moderado	1 (5)
	Hospitalizado inespecífico	6 (28)
	Não hospitalizado	1 (5)
	NM	4 (19)
Uso de desfechos importantes para COVID ^k	Como desfecho primário	8 (38)
	Entre os desfechos secundários	18 (86)

Legenda: ^a Mais que um centro recrutamento; ^b Cálculo do poder não incluiu o estudo da OMS, devido a limitações de acesso do tamanho amostral em cada braço; ^c Tamanho de amostra (n)=1986, ^d n=130, ^e n entre 400 e 1000, ^f n entre 20 e 600, ^g n entre 630 e 1968, ^h n entre 200 e 290, ⁱ n entre 66 e 210, ^j n entre 22 e 50. ^k Desfechos importantes conforme consenso publicado na iniciativa COMET para pacientes hospitalizados. NM – não menciona.

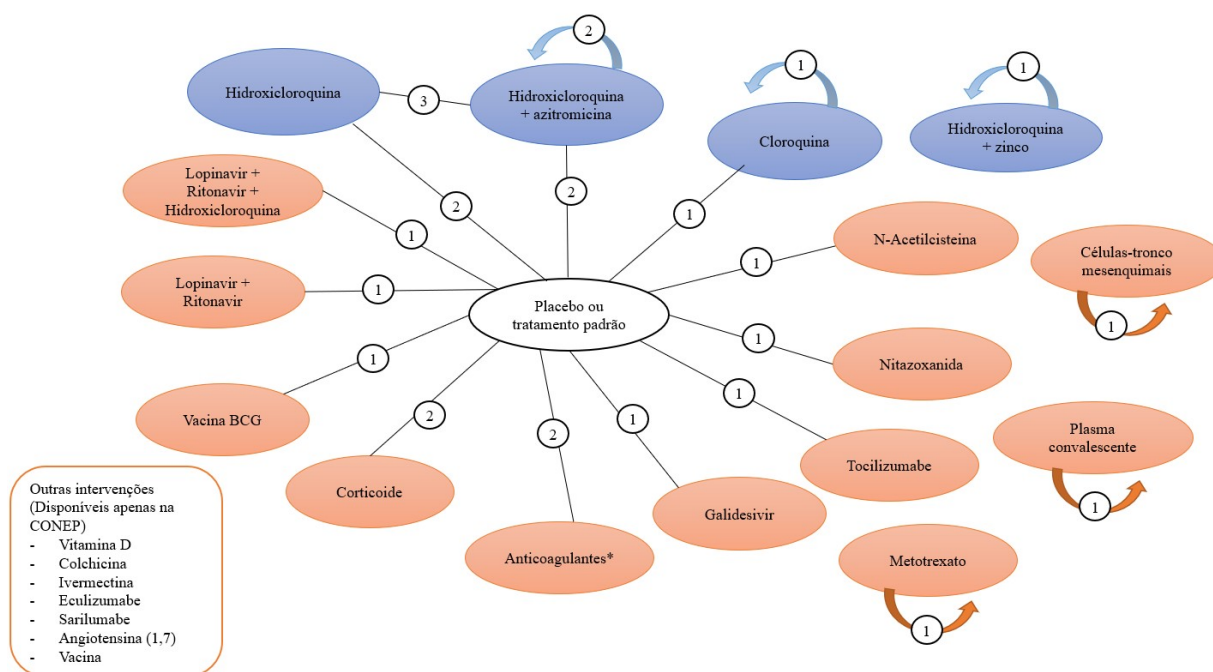


Figura 2: Rede de comparações de protocolos de estudos clínicos em desenvolvimento no Brasil para COVID-19 até maio de 2020.

Legenda: Rede de evidências dos ensaios clínicos COVID-19 no Brasil das intervenções investigadas nos protocolos clínicos. Os círculos (nó) representam as intervenções. Linhas entre dois círculos indicam comparações em ensaios clínicos. Os números indicam o número de ensaios clínicos que fazem a comparação específica. As setas indicam os ensaios clínicos não comparativos nos quais essa intervenção está incluída. * No estudo sobre anticoagulação, a dose profilática de anticoagulante foi considerado como tratamento padrão.

O cálculo do poder foi realizado em 21 estudos, pois o protocolo SOLIDARITY (18) não mencionava a quantidade de pacientes brasileiros recrutados. Notou-se que 17 (81%) desses estudos apresentaram poder muito baixo (i.e. <50%) em um cenário conservador (efeito moderado). Já em um cenário 2, sete (33%) apresentaram poder muito baixo, dois foram baixo, dois com poder bom, e dez (48%) mostraram um poder alto (i.e. $\geq 90\%$) para associações de grande magnitude (Tabela 1).

Considerando o seguimento prospectivo, do total 62 estudos identificados até maio de 2020, somente 29 (47%) tiveram o protocolo registrado em alguma das plataformas

(ClinicalTrials.gov/ReBEC/ICTRP) até o dia 21 de julho de 2020. Estes incluíram 22 dos 55 (40%) estudos que tinham sido identificados na CONEP. Usando o método de captura e recaptura, calculamos que poderia haver outros quatro estudos que não estariam registrados nem na CONEP nem nas plataformas de registro no momento da coleta dos dados.

Discussão

Nosso estudo avaliou elementos essenciais da reação inicial da comunidade científica à pandemia no Brasil: volume de estudos, atendimento às boas práticas de pesquisa, e potencial de identificar associações que possam contribuir para a tomada de decisão.

As pesquisas dos países em desenvolvimento enfrentam grandes desafios como dificuldades de financiamento e escassez de capacidades instaladas (19,20). Porém, mesmo em meio à crise de instituições de fomento, o Brasil é um destaque na América Latina (3). Como resposta à pandemia, identificamos estudos sobre medicamentos, vacinas ou terapias biológicas, grande parte dos quais também estão sendo estudadas ao redor do mundo (21).

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 em ações para o Sistema Único do Saúde (22). Adicionalmente, muitos dos locais de recrutamento de pacientes são hospitais públicos e/ou vinculados a instituições de ensino como universidades ou institutos federais e estaduais, de forma que há destaque para estas instituições no apoio e manutenção da pesquisa brasileira.

Observamos que alguns estudos clínicos com protocolo publicado não constavam no boletim CONEP, havendo a possibilidade de que ainda estivessem sob análise. É

importante lembrar que esses protocolos devem por lei ter a aprovação de um comitê de ética antes de iniciar o recrutamento de pacientes. Recentemente tivemos um caso com grande repercussão de sanção de estudo por questões éticas, resultando em uma suspensão da pesquisa pela CONEP (23).

Dos estudos disponíveis no Boletim-COVID da CONEP, 60% não foram identificados em plataformas de registro de protocolos (ICTRP/ReBEC/ClinicalTrials) durante nosso seguimento. A justificativa pode estar relacionada ao tempo do processo, mas isso é preocupante à medida que este procedimento é necessário para a transparência dos processos de pesquisa. Estudos que não têm seus protocolos disponíveis publicamente antes do seu início apresentam maior dificuldade de serem aceitos em revistas revisadas por pares.

A exigência de registrar o protocolo ajuda, entre outros benefícios, a evitar o viés de publicação (24). Um estudo identificou que de 2010 a 2015, 10% dos protocolos de ensaios clínicos publicados não tinham sido previamente registrados, e que estes estudos tinham uma probabilidade 38% maior de apresentarem resultados favoráveis (Intervalo de Confiança 95%: 20% - 58%) (25). 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 (26).

Apesar da diversidade das intervenções descritas nos protocolos de estudos identificados, o medicamento mais frequentemente avaliado foi a cloroquina/hidroxicloroquina. Diferentemente, em uma revisão incluindo 155 estudos em andamento para COVID-19 iniciados até 27 de março de 2020 no mundo, apenas 1,2% dos trabalhos avaliaram essa intervenção (21). Com exceção desse antimalárico, a frequência de outras intervenções em estudos brasileiros é semelhante àquela observada em outras partes do mundo.

Parte do interesse na cloroquina/hidroxicloroquina pode ter sido motivado por sua disponibilidade e preço. No entanto, há controvérsias sobre a utilização deste medicamento visto que atualmente não há evidências da sua eficácia para tratamento ou profilaxia. Ainda, alguns estudos sugeriram aumento na incidência dos eventos adversos graves, como os cardiovasculares (27). Exemplos como esse justificam uma reflexão sobre a pertinência do elevado número de pesquisas sobre a mesma intervenção. Uma série publicada em 2014 na revista *The Lancet* (“Research: increasing value, reducing waste”) destaca alguns fatores relacionados com o desperdício em pesquisa, incluindo métodos inadequados, poder insuficiente e análise com riscos de vieses, entre outros (11). Além disso, destaca-se a importância de uma revisão abrangente da evidência disponível para orientar devidamente os esforços em pesquisa, focando nas intervenções com maior potencial de benefício.

Segundo nossa análise do tamanho amostral, em geral, os estudos avaliados apresentam poder baixo ou muito baixo para identificar tamanhos de efeito moderados. Este efeito é factível no contexto de intervenções para COVID-19, uma vez que a estimativa advém da diferença aproximada observada para desfecho de mortalidade num ensaio clínico (15). Isto salienta a necessidade de um planejamento e seleção amostral, assim como, o fortalecimento das colaborações, a troca de informações e união de centros de pesquisa. Isto permitirá somar esforços para obter estudos de maior poder, aumentar o valor da pesquisa e usar eficientemente os recursos.

Outro desafio importante é a definição dos aspectos de elegibilidade. A inclusão de pacientes unicamente com base na suspeita de COVID-19, pode induzir a um viés de acesso ao diagnóstico (28), uma vez que muitos dos casos suspeitos não são confirmados (29,30). É plausível que isso seja reflexo da variação na disponibilidade de testes para diagnóstico da COVID-19 nos serviços de saúde brasileiros. No entanto,

pode levar a problemas de validade por diluição dos efeitos, ao incluir uma população muito heterogênea.

Adicionalmente, a eleição dos desfechos da pesquisa também é um ponto chave do seu planejamento, aqueles que são clinicamente relevantes impactam diretamente na aplicabilidade dos dados na prática clínica. Por outro lado, desfechos intermediários como exames de imagem ou testes clínicos, podem não ter a suficiente relevância clínica e reduzir a pertinência da evidência gerada, uma vez que nem sempre se correlacionam com o resultado alvo ou mais importante para o doente.

Para reduzir o risco de viés, os estudos deveriam ter grupo comparador, randomização, sigilo de alocação e mascaramento. A maioria dos identificados no nosso trabalho utilizou braço controle adequado. Porém, a ausência de mascaramento foi comum (59%), podendo introduzir vieses de detecção, de performance e de relato de desfecho, bem como por maiores possibilidades de desvios por violação da randomização e análises interinas não planejadas (31).

Quando extrapolamos a distribuição dos estudos nos sistemas da CONEP e nas plataformas de registro, calculamos que poderia haver em torno de quatro estudos não reportados em nenhum dos dois. Essa estimativa deve alertar sobre a necessidade de monitoramento das boas práticas em pesquisa para evitar problemas como o viés de publicação. Nesse sentido, destaca-se a importância de que as revistas científicas e os revisores de manuscritos estejam atentos às exigências de registro dos protocolos e dos requerimentos de aprovação oportuna por comitês de ética em pesquisa, antes da inclusão do primeiro paciente.

O conhecimento gerado nas pesquisas deve possibilitar uma contribuição para a sociedade e para isto a pesquisa deve ser íntegra e confiável. Para esses fins, o recém-publicado 'Princípios de Hong Kong' elucida a importância de práticas de pesquisa

responsáveis, relatórios transparentes e, em geral, a necessidade de uma ciência aberta (32). Nesse sentido, a publicação de protocolos robustos é a primeira etapa da divulgação científica e sua ampla divulgação elimina duplicidade e promove transparência.

Como limitações desse estudo, identificamos que a análise do relatório emitido pela CONEP foi baseada na revisão do título. Isto porque a Plataforma Brasil dispõe de limitada quantidade de dados para acesso livre e informações adicionais sobre os aspectos éticos não foram avaliadas. Adicionalmente, o recorte do presente trabalho, se restringiu às terapias medicamentosas, biológicos e vacinas. Desta forma, outras intervenções para COVID-19 não foram contempladas e os dados restringem-se à fotografia até o fim do mês de maio de 2020, que foi o que consideramos como a resposta inicial em pesquisa.

Em conclusão, a alocação de recursos em pesquisa em uma pandemia como a COVID-19 deve considerar aspectos éticos e logísticos, assim como o potencial de contribuir com conhecimento sobre intervenções efetivas em saúde. Desta forma, interpretamos que os estudos identificados refletem a capacidade de resposta da pesquisa brasileira no combate a uma emergência sanitária. A seleção de intervenções candidatas parece refletir as iniciativas internacionais, porém com uma distribuição diferente caracterizada por uma maior proporção de estudos avaliando hidroxicloroquina e cloroquina no Brasil do que no restante do mundo.

Em relação a aspectos metodológicos, identificamos que a maioria dos estudos eram ensaios clínicos randomizados e tinham grupo controle adequado. No entanto, observamos desafios importantes como a falta (ou demora) de registro do protocolo em uma proporção importante dos estudos. Por outra parte, desenhos com falta de mascaramento e inclusão de pacientes sem confirmação diagnóstica laboratorial teriam

risco de vieses de detecção/performance e seleção, respectivamente. Além disso, o poder da maior parte dos trabalhos seria adequado somente para efeitos de grande magnitude, antecipando que para documentar efeitos moderados será necessário realizar metanálises ou ampliar colaborações para estudos maiores.

Consideramos que a contínua avaliação das pesquisas conduzirá à melhora da qualidade da evidência, assim como, ao fortalecimento das capacidades de resposta científica frente aos problemas prioritários em saúde pública.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Dr. Moacyr R Cuce Nobre pelas contribuições na primeira versão do trabalho, a Amanda Luzia Dias dos Santos Augusto e Stephanie Maria Zoltay pelos apontamentos sobre ética em pesquisa clínica.

Financiamento

Não houve financiamento específico. FADQ é beneficiário de uma bolsa de produtividade em pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, processo: 312656/2019-0.

Contribuição dos autores

Tatiane Bomfim Ribeiro: Escrita do manuscrito, ideia original, revisora na extração e seleção dos dados. Talita Aona Mazotti: Escrita de parte do manuscrito, revisora na extração dos dados e revisão final do manuscrito. Nayara Aparecida de Oliveira Silva: Revisão do manuscrito e revisora na seleção e extração dos dados. Airton Tetelbom Stein: Escrita de parte do manuscrito e revisão final; ideia original na metodologia. Fredi Alexander Diaz-Quijano: Escrita de parte e revisão crítica do manuscrito; ideia

original na metodologia e supervisão. Daniela Oliveira de Melo: Escrita de parte do manuscrito e revisão final; ideia original na metodologia, segunda revisora na extração dos dados e supervisão. Todos os autores revisaram e aprovaram a versão final do manuscrito.

Referências

1. Oxford University. Oxford COVID-19 vaccine to begin phase II/III human trials [Internet]. 2020 [cited on Aug 26 2020]. Available at: <http://www.ox.ac.uk/news/2020-05-22-oxford-covid-19-vaccine-begin-phase-ii-iii-human-trials>
2. Sciencemag. Science. 2020 [cited on Aug 26 2020]. Available at: <https://www.sciencemag.org/news/2020/02/completely-new-culture-doing-research-coronavirus-outbreak-changes-how-scientists>
3. Tello Gamarra, Jorge, Machado Leo, Ricardo, Silva Avila, Ariane Mello, & Wendland, Jonatas. (2018). Innovation studies in Latin America: a bibliometric analysis. *Journal of technology management & innovation*, 13(4), 24-36. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-27242018000400024>
4. O Globo. Saúde e CNPq investem em pesquisas sobre o novo coronavírus. 2020 [cited on Aug 26 2020]. Available at: <https://oglobo.globo.com/sociedade/saude-cnpq-investem-em-pesquisas-sobre-novo-coronavirus-24329575>.
5. BBC. Brasil: o novo epicentro da pandemia de coronavírus? 2020 [cited on Aug 26 2020]. Available at: <https://www.bbc.com/portuguese/brasil-52732620>.
6. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 196/96, de 10 out 1996. DOU. 1996.
7. BRASIL. Resolução No 466. Conselho Nacional de Saúde. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

- 2012.
8. World Medical Association. "World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects." *Bulletin of the World Health Organization* 79.4 (2001): 373.
 9. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC). O que é. [Internet]. 2020 [cited on Aug 12 2020]. Available at: <http://www.ensaiosclinicos.gov.br/about/>
 10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. BRASIL. Resolução No 9 de 20 de fevereiro de 2015. 2015.
 11. Ioannidis, J. P., Greenland, S., Hlatky, M. A., Khoury, M. J., Macleod, M. R., Moher, D., ... & Tibshirani, R. (2014). Increasing value and reducing waste in research design, conduct, and analysis. *The Lancet*, 383(9912), 166-175.
 12. COMET Initiative. Core Outcomes for COVID-10 [Internet]. 2020 [cited on Aug 12 2020]. Available at: <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538>.
 13. Dunn, J., & Andreoli, S. B. (1994). Método de captura e recaptura: nova metodologia para pesquisas epidemiológicas. *Revista de Saúde Pública*, 28, 449-453.
 14. W. K. Multi-Centric Study. *Encycl Public Heal* [Internet]. 2020 [cited on Aug 12 2020]. Available at: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007%2F978-1-4020-5614-7_2245.
 15. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., ... & Lopez de Castilla, D. (2020). Remdesivir for the treatment of Covid-19—preliminary report. *New England Journal of Medicine*.
 16. Guyatt, G., Oxman, A. D., Akl, E. A., Kunz, R., Vist, G., Brozek, J., ... &

- Jaeschke, R. (2011). GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*, 64(4), 383-394.
17. Moher, D., Dulberg, C. S., & Wells, G. A. (1994). Statistical power, sample size, and their reporting in randomized controlled trials. *Jama*, 272(2), 122-124.
 18. World Health Organization. Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients - ISRCTN83971151 [Internet]. 2020 [cited on Aug 12 2020]. Available at: <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151>
 19. 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*..
 20. 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.
 21. Fajgenbaum, D. C., Khor, J. S., Gorzewski, A., Tamakloe, M. A., Powers, V., Kakkis, J. J., ... & Go, B. (2020). Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review. *Infectious Diseases and Therapy*, 1.
 22. Moraes, L. H., Angulo-Tuesta, A., Funghetto, S. S., & Rehem, T. C. M. S. B. (2020). Impacto das pesquisas do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde. *Saúde em Debate*, 43, 63-74.
 23. Veja Saúde. Conep suspende estudo da Prevent Senior com hidroxiclороquina. 2020[cited on Aug 12 2020]. Available at: <https://veja.abril.com.br/saude/conep->

suspende-estudo-da-prevent-senior-com-hidroxicloroquina/

24. Iqbal, S. A., Wallach, J. D., Khoury, M. J., Schully, S. D., & Ioannidis, J. P. (2016). Reproducible research practices and transparency across the biomedical literature. *PLoS biology*, 14(1), e1002333.
25. Gopal, A. D., Wallach, J. D., Aminawung, J. A., Gonsalves, G., Dal-Ré, R., Miller, J. E., & Ross, J. S. (2018). Adherence to the International Committee of Medical Journal Editors' (ICMJE) prospective registration policy and implications for outcome integrity: a cross-sectional analysis of trials published in high-impact specialty society journals. *Trials*, 19(1), 448.
26. Goldacre, B. (2015). How to get all trials reported: audit, better data, and individual accountability. *PLoS Med*, 12(4), e1001821.
27. Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C., Veiga, V. C., Avezum, A., ... & Junqueira, D. L. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*.
28. Catalogue of Bias Collaboration, Banerjee A, O'Sullivan J, Pluddemann A, Spencer EA. Diagnostic access bias. In: *Catalogue Of Biases 2017*. 2020 [cited on Aug 12 2020].. <https://catalogofbias.org/biases/diagnostic-access-bias/>.
29. World Health Organization. Global Surveillance for human infection with coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. 2020. Available at: [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))
30. Diaz-Quijano, F. A., da Silva, J. M. N., Ganem, F., Oliveira, S., Vesga-Varela, A. L., & Croda, J. (2020). A model to predict SARS-CoV-2 infection based on the first three-month surveillance data in Brazil. *medRxiv*.
31. Pacheco, R. L., Martimbianco, A. L. C., Latorraca, C. D. O. C., & Riera, R.

(2020). Why COVID-19 trials should be blinded (as any other one). *Journal of Evidence-Based Healthcare*, 2(1).

32. Moher, D., Bouter, L., Kleinert, S., Glasziou, P., Sham, M. H., Barbour, V., ... & Dirnagl, U. (2020). The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biology*, 18(7), e3000737.

Recebido em 28/07/2020

Revisado em 08/09/2020

Aprovado em 21/09/2020

Figura S1: Fluxograma de inclusão dos estudos de intervenção em andamento no Brasil para COVID-19 até 30/05/2020.

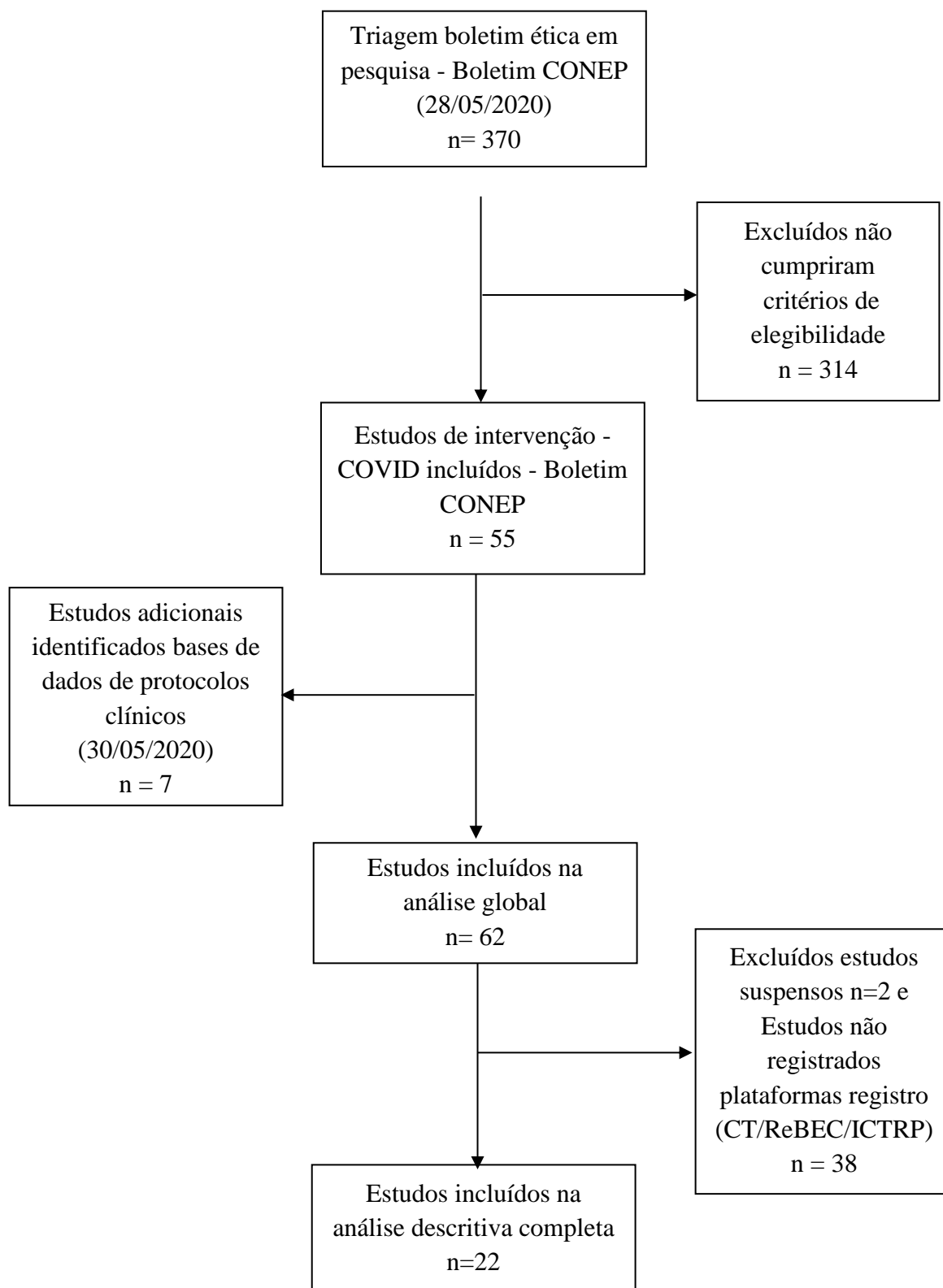


Tabela S1: Estudos de intervenção em andamento no Brasil (de 23 de março de 2020 a 30 de maio de 2020). ~

Dados de registro nas plataformas até 21/07/2020.

N. Boleti m CONE P	Título	Data	Intervenção	CAAE	ID	Número registro Plataforma de Registro	Data primeira publicação
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	Até 23/03/2020	Cloroquina	30152620.1.0000 .0005	16	NCT0432352 7	26/03/2020
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	Até 23/03/2020	Hidroxicloro quina + Azitromicina	30155020.5.1001 .0071	18	NCT0432127 8	25/03/2020

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	Até 27/03/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30161220.0.1001 .0060	19	NCT0432212 3 e RBR- 9d8z6m	26/03/2020
12	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo Solidarity.	Até 27/03/2020	Não menciona	30246820.0.1001 .5262	22	ISRCTN8397 1151	25/03/2020
22	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Até 03/04/2020	Vacina	30155220.3.0000 .0068	NA	NA	NA
24	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	Até 03/04/2020	Plasma convalescent e	30178220.3.0000 .0068	NA	NA	NA

	plasma de indivíduos convalescentes em pacientes com doença aguda grave.						
25	Avaliação de Protocolo de Tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Até 03/04/2020	Cloroquina/hidroxicloroquina e azitromicina	30190020.4.0000 .5044	NA	NA	NA
26	Estudo Clínico Fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19.	Até 03/04/2020	Células mesenquimais	30200820.5.0000 .0071	NA	NA	NA
27	Aliança Covid-19 Brasil III Casos Graves - Corticoide	Até 03/04/2020	Corticóide	30227020.5.1001 .0008	17	NCT04327401	31/03/2020
39	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19).	Até 07/04/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30240020.6.0000 .0091	NA	NA	NA

40	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo coronavírus-2019 (COVID19) com cloroquina e colchicina.	Até 07/04/2020	Cloroquina e colchicina	30248420.9.0000 .5440	NA	NA	NA
41	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-COV2.	Até 07/04/2020	Plasma convalescent e	30259220.4.0000 .0071	NA	NA	NA
49	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2.	Até 07/04/2020	Cloroquina	30376720.3.0000 .5227	NA	NA	NA
50	Ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina versus placebo na negatificação da carga viral de participantes com	Até 07/04/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30413020.8.0000 .0008	NA	NA	NA

	síndrome gripal causada pelo SARS-CoV2 e que não apresentam indicação de hospitalização.						
51	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.	Até 07/04/2020 0	Hidroxicloro quina	30415320.8.1001 .0070	20	RBR-3cbs3w	02/04/2020
52	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com Covid-19.	Até 07/04/2020 0	N- acetilcisteína	30420720.4.0000 .0068	21	RBR-8969zg	12/04/2020
65 *	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença	Até 10/04/2020 0	Hidroxicloro quina + Azitromicina	30416620.0.0000 .8114	NI	NCT0432957 2	NA

	respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2.						
70	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Até 10/04/2020	Cloroquina	30504220.5.0000 .0005	13	NCT0434265 0	13/04/2020
71	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Até 10/04/2020	Hidroxicloro quina + Azitromicina	30538920.9.0000 .0008	NA	NA	NA
73	Quimioprofilaxia com cloroquina em população de alto risco para prevenção de infecções por SARS-CoV-2 / gravidade da infecção. Ensaio clínico randomizado de fase III	Até 10/04/2020	Cloroquina (profilático)	30287020.5.1001 .5091	NA	NA	NA

84	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (covid-19).	Até 14/04/2020	Plasma convalescente	30509920.0.0000 .0008	NA	NA	NA
90	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2.	Até 16/04/2020	Não menciona	30344120.0.1001 .0008	NA	NA	NA
114	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Até 16/04/2020	Nitazoxanida	30628420.0.0000 .5412	11	NCT0434840 9	16/04/2020
121	Novas estratégias terapêuticas em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-COV-2.	Até 16/04/2020	Não menciona	30662420.0.1001 .0008	NA	NA	NA

122	Estudo clínico de conceito, aberto, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) de intensidade leve causada pelo vírus SARS-CoV-2. **	Até 16/04/2020 0	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30586520.9.0000 .0008	**	NCT0434847 4	16/04/2020
124	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19.	Até 20/04/2020 0	Inibição farmacológica de bradicinina	30227920.9.0000 .5404	NA	NA	NA
126	Investigação de anticorpos neutralizantes na infecção pelo SARS-CoV-2.	Até 20/04/2020 0	Anticorpos neutralizantes	30360620.1.0000 .0008	NA	NA	NA
131	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Até 20/04/2020 0	Plasma convalescente	30487220.8.1001 .5267	6	RBR-4vm3yy	11/05/2020

132	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2.	Até 20/04/2020	Plasma convalescente	30532520.0.0000 .0008	NA	NA	NA
134	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19.	Até 20/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir	31274620.1.1001 .5120	2	NCT04403100	27/05/2020
149	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo.	Até 20/04/2020	Corticóide	30615920.2.0000 .0005	15	NCT04343729	13/04/2020
169	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da covid-19: ensaio clínico randomizado	Até 23/04/2020	Hidroxicloroquina	30585020.2.0000 .0008	4	RBR-3k4wxb	22/04/2020

177	HOPE: Ensaio clínico de fase II, randomizado, multicêntrico, de Hidroxicloroquina mais Azitromicina para pacientes com câncer SARS-CoV-2 positivos	Até 23/04/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30540120.6.1001 .5533	NA	NA	NA
181	Estudo clínico de fase I para o uso de células-tronco mesenquimais em pacientes com Covid-19	Até 27/04/2020	Células mesenquimais	30577920.9.0000 .5327	NA	NA	NA
200	Determinação de fatores de risco, resposta imune e microbioma/viroma na evolução da infecção pelo novo Coronavírus (SARS-CoV-2) em pacientes receptores de transplante de células hematopoiéticas, com neoplasias hematológicas ou tumores sólidos tratados ou não com hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe.	Até 04/05/2020	Hidroxicloroquina e/ou tocilizumabe	30283220.5.0000 .5432	NA	NA	NA

206	Eculizumabe no tratamento de casos graves Covid-19	Até 04/05/2020	Eculizumabe	30522020.0.0000 .5440	PROS P	RBR-876qb5	08/06/2020
219	Eficácia e segurança do tocilizumabe em pacientes com Covid-19 e preditores de gravidade:Ensaio clínico randomizado	Até 04/05/2020	Tocilizumabe	30720520.2.1001 .5483	1	NCT0440368 5	27/05/2020
257	Plasma convalescente (PCONV) como terapia de prevenção de complicações associadas a infecção por Coronavírus: ensaio clínico randomizado fase 2 comparando ecácia de plasma imune a SARS-CoV-2 versus controle (plasma convencional) em pacientes adultos diagnosticados com COVID-19	Até 14/05/2020	Plasma convalescente	30580020.1.0000 .0008	NA	NA	NA
303	Estudo controlado de fase IIb, duplo cego e randomizado para avaliar eficácia e segurança da ivermectina em pacientes com síndrome respiratória aguda grave durante a pandemia de COVID-19.	Até 18/05/2020	Ivermectina	30899920.5.1001 .5415	NA	NA	NA

309	Estudo aberto de uso de tocilizumabe em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo associada ao COVID-19: Estudo fase II.	Até 18/05/2020	Tocilizumab e	31499920.5.0000 .0071	NA	NA	NA
311	Plasma Convalescente para Pacientes Criticos com COVID-19	Até 21/05/2020	asma convalescent e	30454020.5.0000 .0008	NA	NA	NA
316	Imunoterapia passiva como alternativa terapêutica de tratamento de pacientes com a forma grave de COVID-19.	Até 21/05/2020	Imunoterapia passiva	30711320.9.0000 .5118	NA	NA	NA
319	Ensaio clínico fase 2 para comparar a eficácia e segurança de diferentes doses de Ivermectina em pacientes com diagnóstico de infecção pelo novo coronavírus (SARS-CoV-2).	Até 21/05/2020	Ivermectina	31089520.2.0000 .5504	PROS P	NCT0443146 6	16/06/2020
320	Avaliação do uso de ivermectina associado a losartana para profilaxia de eventos graves em	Até 21/05/2020	Ivermectina +losartana	31095920.8.0000 .0008	NA	NA	NA

	pacientes com doença oncológica ativa e diagnóstico recente de COVID-19.						
324	Ensaio clínico randomizado aberto para comparação do efeito do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associadas à azitromicina na negatificação viral do sars-cov-2 em pacientes internados (Covid-2 bh).	Até 25/05/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30439620.0.0000 .5124	NA	NA	NA
327	Uso de hidroxicloroquina e azitromicina na abordagem de pacientes com grave acometimento pulmonar por SARS-coV-2.	Até 25/05/2020	Hidroxicloroquina + Azitromicina	30558620.0.0000 .0008	NA	NA	NA
329	Avaliação da Eficácia e Segurança das Células-Tronco Mesenquimais NestCell no tratamento de pacientes hospitalizados infectados pelo vírus SARS-CoV-2 (COVID-19).	Até 25/05/2020	Células-Tronco Mesenquimais	30631520.0.1001 .5412	8	NCT0431474	20/03/2020

337	Plasma convalescente para tratamento de pacientes graves com COVID-19.	Até 25/05/2020	Plasma convalescente	30753620.8.0000 .5327	NA	NA	NA
339	Utilização de células mesenquimais no tratamento de pacientes com síndrome respiratória aguda grave decorrente da SARS-CoV-2.	Até 25/05/2020	Células-Tronco Mesenquimais	30833820.8.0000 .0020	NA	NA	NA
340	Anticorpos na terapia da Covid-19: estudo clínico de fase IIa com plasma de convalescentes e geração anticorpos monoclonais humanos	Até 25/05/2020	Plasma convalescente	30931820.3.0000 .5558	NA	NA	NA
341	Suplementação com vitamina d em pacientes com covid-19: ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Até 25/05/2020	Vitamina D	30959620.4.0000 .0068	PROSP	NCT04449718	29/06/2020
347	Utilização do plasma de doadores convalescentes como estratégia terapêutica da COVID-19 no Estado do Pará.	Até 25/05/2020	Plasma convalescente	31650620.0.1001 .0016	NA	NA	NA

348	EFC16844 - Um estudo adaptativo, fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança do sarilumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19.	Até 25/05/2020	Sarilumabe	31660720.0.1001 .5415	NI	NCT0432738 8	31/03/2020
350	Tratamento com Angiotensina (1,7) em pacientes COVID-19: estudo ATCO	Até 28/05/2020	Angiotensina (1,7)	30496620.4.1001 .0008	NA	NA NA	NA
364	Tratamento de pacientes com COVID-19 com transfusão de plasma convalescente: Estudo multicêntrico, aberto, randomizado e controlado	Até 28/05/2020	Plasma convalescente	30922420.6.1001 .0068	PROS P	NCT0441508 6	04/06/2020
380	Anticoagulação completa versus profilaxia na COVID-19: Estudo COALIZAO ACTION (ACTION) “Full Anticoagulation Versus Prophylaxis in COVID-19: (ACTION)”	NA	Anticoagulante	31653720.9.1001 .0071	3	NCT0439437 7	19/05/2020
441	COVID-19 Profilaxia com Hidroxicloroquina Associada ao Zinco Para Trabalhadores de Alto	NA	Hidroxicloroquina+Zinco	30647120.4.0000 .5054	14	NCT0438445 8	12/05/2020

	Risco na Área da Saúde - "COVID-19 Prophylaxis With Hydroxychloroquine Associated With Zinc For High-Risk Healthcare Workers"						
NA	Heparinização plena versus profilática para o tratamento das formas graves de SARS-Covid-19: estudo clínico, randomizado e controlado - HeSAcovid trial	NA	Anticoagulante	30958120.2.0000 .5440 ¹	5	RBR-949Z6V	04/05/2020
NA	COVID-19: BCG Como Vacina Terapêutica, Limitação de Transmissão e Aumento da Imunoglobulina (BATTLE) - "COVID-19: BCG As Therapeutic Vaccine, Transmission Limitation, and Immunoglobulin Enhancement (BATTLE)"	NA	Vacina BCG	Não encontrado	10	NCT0436979 4	30/04/2020
NA	Uso de hidroxicloroquina isolada ou associada para pacientes internados com vírus SARS-CoV2 (COVID-19) - "Use of Hydroxychloroquine Alone or	NA	Hidroxicloroquina	Não encontrado	12	NCT0436146 1	24/04/2020

	Associated for Inpatients With SARS-CoV2 Virus (COVID-19)"						
NA	Eficácia e Segurança de Nanopartículas com MTX para Tratamento de Pacientes com COVID-19 Grave - "Efficacy and Safety of MTX-loaded Nanoparticles to Treat Severe COVID-19 Patients"	NA	Metotrexato	Não encontrado	7	NCT0435246 5	20/04/2020
438	Estudo de Avaliação da Segurança, Farmacocinética e Efeitos Antivirais do Galidesivir na Febre Amarela ou COVID-19 - "A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever or COVID-19"	NA	Galidesivir	08899219.1.1001 .0068	9	NCT0389142 0	27/03/2020

Legenda: (*) Estudo suspenso no ClinicalTrials até maio/2020. (**) Estudo suspenso na CONEP e ClinicalTrials até maio/2020. ¹ Número CAAE

consta apenas no protocolo de registro, não foi encontrado no Boletim CONEP. PROSP – identificado na avaliação prospectiva até 21/Julho/2020. NI - não informado.

Tabela S2: Dados dos estudos brasileiros com protocolos clínicos disponível em desenvolvimento.

ID	Nome estudo (PT/EN)	Identificação	Data registro	Registro CONEP	Instituição registro (ES - investigador principal) Contribuidores	Instituição recrutamento (Estado (n))	Multicentrico	Status estudo
1	Segurança e Eficácia do Tocilizumab em COVID-19 Moderado a Grave com Marcadores Inflamatórios (TOCIBRAS) - “Safety and Efficacy of Tocilizumab in Moderate to Severe COVID-19 With Inflammatory Markers (TOCIBRAS)”	NCT04403685	27/05/2020	30720520.2.1001.5483	Beneficência Portuguesa de São Paulo	SP (7)	Sim	Recrutando
2	Hidroxicloroquina e Lopinavir/ Ritonavir para Melhorar a Saúde das Pessoas com	NCT04403100	27/05/2020	31274620.1.	Cardresearch -	MG (4)	Sim	Ainda não recrutando

	COVID-19: "The Hope Coalition - 1" - "Hydroxychloroquine and Lopinavir/ Ritonavir to Improve the Health of People With COVID-19: "The Hope Coalition - 1"			1001. 5120	Cardiologia Assistencial e de Pesquisa			
3	Anticoagulação completa versus profilaxia na COVID-19: Estudo COALIZAO ACTION (ACTION) "Full Anticoagulation Versus Prophylaxis in COVID-19: COALIZAO ACTION Trial (ACTION)"	NCT043943 77	19/05/2 020	Não encon trado	Brazilian Clinical Research Institute	NC	Sim	Ainda não recrutando
4	Avaliação do uso terapêutico da Hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da Covid-19: ensaio clínico randomizado	RBR- 3k4wxb	22/04/2 020	30585 020.2. 0000. 0008	Hospital Santo Antônio	MT (1)	Não	Ainda não recrutando
5	Heparinização plena versus profilática para o tratamento das formas graves de SARS-	RBR- 949Z6V	04/05/2 020	30958 120.2.	Faculdade de Medicina	SP (1)	Não	Recrutando

	Covid-19: estudo clínico, randomizado e controlado - HeSAcovid trial			0000. 5440	de Ribeirão Preto			
6	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	RBR- 4vm3yy	11/05/2 020	30487 220.8. 1001. 5267	Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer	RJ (1)	Não	Recrutando
7	Eficácia e Segurança de Nanopartículas com MTX para Tratamento de Pacientes com COVID-19 Grave - "Efficacy and Safety of MTX-loaded Nanoparticles to Treat Severe COVID-19 Patients"	NCT043524 65	20/04/2 020	Não encon trado	Azidus Brasil (SP)	SP (1)	Não	Ainda não recrutando
8	Célula-tronco mesenquimal NestCell® para tratar pacientes com pneumonia grave por COVID-19 (HOPE) - "NestCell® Mesenchymal Stem Cell to Treat Patients"	NCT043159 87	20/03/2 020	30631 520.0. 1001. 5412	Azidus Brasil (SP)	SP (1)	Não	Ainda não recrutando

	With Severe COVID-19 Pneumonia (HOPE)"							
9	Estudo de Avaliação da Segurança, Farmacocinética e Efeitos Antivirais do Galidesivir na Febre Amarela ou COVID-19 - "A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Antiviral Effects of Galidesivir in Yellow Fever or COVID-19"	NCT038914 20	27/03/2 020	Não encon trado	BioCryst Pharmaceuti cals (SP)	SP (1)	Não	Recrutando
1 0	COVID-19: BCG Como Vacina Terapêutica, Limitação de Transmissão e Aumento da Imunoglobulina (BATTLE) - "COVID-19: BCG As Therapeutic Vaccine, Transmission Limitation, and Immunoglobulin Enhancement (BATTLE)"	NCT043697 94	30/04/2 020	Não encon trado	Hospital das Clínicas Unicamp (SP)	NC	NC	Ainda não recrutando
1 1	Eficácia e Segurança do Nitazoxanida para o Tratamento de Pacientes Hospitalizados	NCT043484 09	16/04/2 020	30628 420.0.	Azidus Brasil (SP)	SP (3)	Sim	Recrutando

	com COVID-19 Moderado - "Efficacy and Safety of Nitazoxanide for the Treatment of Hospitalized Patients With Moderate COVID-19"			0000. 5412	12Hospital Vera Cruz			
1 2	Uso de hidroxicloroquina isolada ou associada para pacientes internados com vírus SARS-CoV2 (COVID-19) - "Use of Hydroxychloroquine Alone or Associated for Inpatients With SARS-CoV2 Virus (COVID-19)"	NCT043614 61	24/04/2 020	Não encon trado	Apsen Farmaceutic a S.A. (SP) Hospital São Paulo	SP (1)	Não	Ainda não recrutando
1 3	Difosfato de Cloroquina na Prevenção da SRA na Infecção por Covid-19 (CloroCOVID19II) - "Chloroquine Diphosphate in the Prevention of SARS in Covid-19 Infection (CloroCOVID19II)"	NCT043426 50	13/04/2 020	30504 220.5. 0000. 0005	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira	AM (1)	Não	Recrutando

					Dourado (AM)			
1 4	COVID-19 Profilaxia com Hidroxicloroquina Associada ao Zinco Para Trabalhadores de Alto Risco na Área da Saúde - "COVID-19 Prophylaxis With Hydroxychloroquine Associated With Zinc For High-Risk Healthcare Workers"	NCT043844 58	12/05/2 020	Não encon trado	Universidad e Federal do Ceara (CE)	CE (1)	Não	Ainda não recrutando
1 5	Metilprednisolona no Tratamento de Pacientes com Sinais de Síndrome Respiratória Aguda Grave em Covid-19 (MetCOVID) - "Methylprednisolone in the Treatment of Patients With Signs of Severe Acute Respiratory Syndrome in Covid-19 (MetCOVID)"	NCT043437 29	13/04/2 020	30615 920.2. 0000. 0005	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (AM)	AM (1)	Não	Recrutando

1 6	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 SARS-CoV2 (CloroCOVID19)"	NCT043235 27	26/03/2 020	30152 620.1. 0000. 0005	Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (AM)	AM (1)	Não	Recrutando
1 7	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)"	NCT043274 01	31/03/2 020	30227 020.5. 1001. 0008	Hospital Sório-Libanes (SP)	BA (1) DF(1) ES(1) MG(2) PR(1) RN(1) RS(1) SC(2) SP(11)	Sim	Recrutando
1 8	Segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina no vírus SARS-CoV2 (Coalizão Covid-19 Brasil II) - "Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine	NCT043212 78	25/03/2 020	30155 020.5. 1001. 0071	Hospital Israelita Albert	DF (1) ES(1) MG(2) PR (1) RN(1) SC(2) SP(12) RS (1)	Sim	Recrutando

	Associated With Azithromycin in SARS-CoV2 Virus (Coalition Covid-19 Brasil II)"				Einstein (SP)			
19	Segurança e eficácia da hidroxicloroquina associada à azitromicina no vírus SARS-Cov-2 (Coalizão-I) - "Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azythromycin in SARS-Cov-2 Virus (Coalition-I)"	NCT043221 23/RBR- 9d8z6m	26/03/2 020	30161 220.0. 1001. 0060	Hospital do Coração (SP)	BA (4) DF(2) ES(1) MG(2) PR(1) RJ(1) RS(3) SC(4) SP(10)	Sim	Ainda não recrutando
20	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)	RBR- 3cbs3w	02/04/2 020	30415 320.8. 1001. 0070	Hospital Alemão Oswaldo Cruz (SP)	SP (1)	Não *	Ainda não recrutando

2	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína	RBR-	12/04/2	30420	Universidade	SP (1)	Não	Ainda não
1	para o tratamento de Síndrome Respiratória	8969zg	020	720.4.	e de São		*	recrutando
	Aguda Grave em pacientes com Covid-19			0000.	Paulo			
				0068				
2	Estudo clínico SOLIDARITY emergência	ISRCTN83	25/03/2	30246	Organização	Países:	Sim	Recrutando
2	em saúde pública - tratamentos para	971151	020	820.0.	o Mundial	Argentina,		
	infecção por COVID-19 em pacientes			1001.	da Saúde	Brasil, Canadá,		
	hospitalizados - “Public health emergency			5262		Alemanha,		
	SOLIDARITY trial of treatments for					Indonésia, Irã,		
	COVID-19 infection in hospitalized					Noruega, Peru,		
	patients”					Catar, África do		
						Sul, Espanha,		
						Suíça, Tailândia		
						(Não menciona		
						instituições		
						específicas)		

Legenda: ¹Pelas 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, subentende-se que o recrutamento ocorrerá nesta rede hospitalar, mas não está claro se incluirá outras instituições. *Instituições colaboradoras não foram consideradas parte do recrutamento, não estavam caracterizadas como centro de recrutamento (“Locations”).

Tabela S3: Características dos protocolos de pesquisa completos em desenvolvimento no Brasil para COVID-19, na fase inicial da pandemia.

I D	Identificação plataforma registro	Desenho	Amost ra	Fas e	Mascarament o	Característica dos participantes		Desfecho lário (Eficácia)	Desfecho 2ário (Mortalidade ou Suporte ventilatório)
1	NCT04403685	ECR	150	3	Não	Sintomas clínicos/radiológ icos (diagnóstico confirmado)	Hospitaliza do moderado/ grave	Alteração da condição clínica (escala ordinal 6 pontos)	Mortalidade e necessidade/dura ção da ventilação mecânica
2	NCT04403100	ECR	1968	3	Quadruplo- cego	Sintomas clínicos/radiológ icos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	NM	Mortalidade e hospitalizaçã o	Mortalidade (complicação pulmonar)
3	NCT04394377	ECR	600	4	Uni-cego	Sintomas clínicos/radiológ icos (diagnóstico confirmado) e d- dímero elevado	Hospitaliza do	Mortalidade	Necessidade de oxigenioterapia
4	RBR-3k4wxb	ECR	45	2	Não	Diagnóstico confirmado (RT-PCR)	NM (Quadro leve)	Negativação carga viral	NA
5	RBR-949Z6V	ECR	30	2	Não	Diagnóstico confirmado (RT-PCR)	Hospitaliza do grave	Dias livre de ventilação mecânica, Mortalidade	NA

6	RBR-4vm3yy	ECNR	20	N M	Não	Diagnóstico confirmado (genoma viral)	Hospitalizado	Alterações condições clínicas e parâmetros laboratoriais	Mortalidade e duração da ventilação mecânica
7	NCT04352465	ECNR	42	1	Não	Sintomas clínicos/radiológicos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Hospitalizado grave	Alteração da condição clílica (lesão pulmonar)	Mortalidade
8	NCT04315987	ECNR	66	1	Não	Sintomas clínicos/radiológicos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Hospitalizado grave	Alteração da condição clílica (escala ordinal da OMS)	Mortalidade
9	NCT03891420	ECR	42*	1	Duplo-cego	Diagnóstico confirmado (amplificação molecular)	Hospitalizado moderado/grave	Alteração de parâmetros laboratoriais	Mortalidade
10	NCT04369794	ECR	1000	4	Quadruplo-cego	Diagnóstico confirmado ou suspeito	NM	Alteração da condição clílica, teste PCR e Imunoglobulinas	Não se aplica
11	NCT04348409	ECR	50	N M	Quadruplo-cego	Diagnóstico confirmado (RT-PCR)	Hospitalizado moderado	Alteração na carga viral (PCR)	Mortalidade e necessidade de ventilação mecânica
12	NCT04361461	ECR	500	3	Não	Sintomas clínicos/radiológ	Hospitalizado	Alteração da condição	Mortalidade e duração da

						icos (diagnóstico confirmado ou suspeita)	moderado/ grave	clínica (escala ordinal da OMS)	ventilação mecânica
1 3	NCT04342650	ECR	210	2	Quadruplo- cego	Suspeita Sintomas clínicos/radiológ icos	NM	Proporção de pacientes com início da síndrome respiratória aguda grave	Mortalidade
1 4	NCT04384458	ECNR	400	N M	Não	NM	Ambulatori al – Profissionais da saúde (Preventiv o)	Infecção por COVID-19 (teste RT- PCR e Ig)	NA
1 5	NCT04343729	ECR	420	2	Quadruplo- cego	Suspeita Sintomas clínicos/radiológ icos	Hospitaliza do grave	Mortalidade	Incidência de intubação
1 6	NCT04323527	ECR	440	2	Quadruplo- cego	Suspeita Sintomas clínicos/radiológ icos	Hospitaliza do grave	Mortalidade	Duração da ventilação mecânica
1 7	NCT04327401	ECR	290	3	Não	Sintomas clínicos/radiológ icos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Hospitaliza do moderado /grave	Tempo sem ventilação mecânica	Mortalidade, Duração ventilação mecânica
1 8	NCT04321278	ECR	440	3	Não	Sintomas clínicos/radiológ icos (diagnóstico	Hospitaliza do	Alteração da condição clínica	Mortalidade, Duração ventilação

						confirmado ou suspeito)		(escala ordinal 6 pontos)	mecânica, Número livre de ventilação mecânica
1 9	NCT04322123	ECR	630	3	Não	Sintomas clínicos/radiológicos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Hospitalizado	Alteração da condição clínica (escala ordinal 6 pontos)	Mortalidade, Duração ventilação mecânica, Necessidade de intubação ou ventilação mecânica
2 0	RBR-3cbs3w	ECR pragmático	1300	3	Não	Sintomas clínicos/radiológicos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Ambulatorial	Necessidade de hospitalização	Mortalidade e necessidade de intubação
2 1	RBR-8969zg	ECR pragmático	200	N M	Duplo-cego	Sintomas clínicos/radiológicos de SRA	Hospitalizado	Mortalidade	Necessidade de intubação
2 2	ISRCTN83971 151	ECR (large simple trial)	NM	3	Não	Sintomas clínicos/radiológicos (diagnóstico confirmado ou suspeito)	Hospitalizado	Mortalidade	Tempo para ventilação mecânica

Legenda: (*) Galidesivir – número de participantes referido a casos de febra amarela e COVID-19. ECNR - Estudo clínico não randomizado e ECR - Estudo clínico randomizado.

Tabela S4: Avaliação do poder amostral dos estudos de intervenção em desenvolvimento no Brasil para COVID-19.

ID	Braço 1 (n)	Braço 2 (n)	Cenário 1 - Conservador - Poder relativo a efeito moderado a (%)	Cenário 1 - Classificação do poder c	Cenário 2 - Efeito grande - Poder relativo a efeito grande b (%)	Cenário 2 - Classificação do poder c
1	Tocilizumabe (75)	Tratamento padrão (75)	10,7	Muito baixo	59,8	Muito baixo
2	1.Lopinavir / Ritonavir (492)	Placebo (492)	94,5	Alto	100	Alto
	2.Hidroxiclороquina (492)					
	3.Lopinavir / Ritonavir + Hidroxiclороquina (492) d					
3	Rivaroxabana (seguido de enoxaparina/heparina) (300)	Enoxaparina (profilática) (300)	45,9	Muito baixo	99,8	Alto
4	Hidroxiclороquina+azitromicina (diferentes doses) (15/braço) e	Tratamento padrão (15)	3,7	Muito baixo	8,3	Muito baixo
5	Heparinização plena (enoxaparina e heparina) (10/braço)	Heparinização profilática (10)	5,8	Muito baixo	4,5	Muito baixo
6	Plasma convalescente (20)	NA	7,3	Muito baixo	22,2	Muito baixo
7	MTX (diferentes doses) f (26g)	NA	3,2	Muito baixo	17,9	Muito baixo
8	Células tronco mesenquimais (66) f	NA	15,1	Muito baixo	60,9	Baixo
9	Galidesivir (28)	Placebo (14)	3,5	Muito baixo	18,9	Muito baixo
10	BCG (500)	Placebo (500)	69,5	Baixo	100	Alto
11	Nitazoxanida (25)	Placebo (25)	3,1	Muito baixo	17	Muito baixo

12	Hidroxicloroquina (250)	Hidroxicloroquina+azitromicina (250)	333,9%/8,6	Muito baixo	99,1	Alto
13	Cloroquina (105)	Placebo (105)	15,5	Muito baixo	76,8	Baixo
14	Hidroxicloroquina + zinco (400) f	NA	63,3	Baixo	100	Alto
15	Metilprednisolona (210)	Placebo (210)	32,4	Muito baixo	97,7	Alto
16	Cloroquina (dose 1) (220/braço)	Cloroquina (dose 2) (220/braço)	33,9	Muito baixo	98,2	Alto
17	Dexametasona (145)	Tratamento padrão (145)	21,9	Muito baixo	89,8	Alto
18	Hidroxicloroquina (220)	Hidroxicloroquina+azitromicina (220)	33,9	Muito baixo	98,2	Alto
19	Hidroxicloroquina (210) ou Hidroxicloroquina+azitromicina (210) e	Tratamento padrão (210)	32,4	Muito baixo	97,7	Alto
	Hidroxicloroquina (650)	Placebo (650)	81,2	Bom	100	Alto
	N-acetilcisteína (140)	Placebo (70)	21,1	Muito baixo	88,7	Bom

Legenda: a Poder calculado para identificar uma associação com um RR de 0.6 tendo uma incidência de 7.2% vs 12% no grupo de referência. Correção de Yates.

bPoder calculado para identificar uma associação com um RR de 0.4 tendo uma incidência de 10% vs 25% no grupo de referência. Correção de Yates.

c Classificação do Poder: Alto \geq 90%; Bom: entre 80-90%; Baixo: entre 50-80% e Muito baixo < 50%

dEnsaio fatorial com 4 braços diferentes – para a análise foi considerado a somatória de dois braços, comparados com outros dois braços.

e Ensaio clínico com 3 braços, a comparação foi realizada considerando braço intervenção e o controle (placebo).

f Estudo não randomizado, o poder foi calculado a partir proporções pareadas comparando grupo com ele mesmo (“antes e depois”).

g Cálculo realizado utilizando a fase C do estudo, com maior tamanho amostral. Protocolo com 3 fases diferentes (diferentes doses da mesma intervenção).