

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Impacto da pandemia COVID-19 em ensaios clínicos
randomizados oncológicos**

Isabella Isolica

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a):
Prof.(a). Dr(a) Jeanine Giarolla Vargas

São Paulo
2022

SUMÁRIO	
LISTA DE ABREVIATURAS	2
RESUMO	3
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO(S)	9
3. MATERIAIS E MÉTODOS	10
3.1. Estratégias de pesquisa	10
3.2. Critérios de inclusão	10
3.3. Critérios de exclusão	10
3.4. Coleta e análise dos dados	10
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
4.1 Resultados das buscas	11
4.1.1 Risco de Viés dos estudos incluídos	13
4.1.2 Limitações do estudo	14
4.1.3 Aspectos metodológicos dos artigos incluídos	14
4.2 Resultados e discussão dos estudos incluídos	15
4.2.1 Recrutamento e retenção de pacientes em ensaios clínicos	16
4.2.1.1 Encerramento do recrutamento de estudos clínicos	16
4.2.1.2 Priorização dos estudos por parte dos centros de pesquisa	18
4.2.1.3 Engajamento e retenção nos ensaios clínicos	18
4.2.2 Ambiente ético e regulatório da pesquisa clínica	19
4.2.2.1 Aumento de desvios de protocolo	19
4.2.2.2 Frequência dos encontros dos comitês de ética	21
4.2.2.3 Processos adotados pelas instituições de pesquisa e CEPs	21
4.2.3 Outros impactos da pandemia do COVID-19 em ensaios clínicos	22
4.2.3.1 Impacto na operação dos estudos	22
4.2.3.2 Turnover e redução nas equipes dos centros	24
5. CONCLUSÃO	24
6. BIBLIOGRAFIA	25

LISTA DE ABREVIATURAS

Lista de abreviaturas por ordem alfabética.

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CRO	<i>Contract Research Organization</i>
ECR	<i>Ensaio Clínico Randomizado</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GCP	<i>Good Clinical Practice</i>
ICH	<i>International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IRB	<i>Institutional Review Board</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SARS-COV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIV	<i>Site Initiation Visti</i>
SOP	<i>Standard Operation Procedure</i>

RESUMO

ISOLICA, I. **Impacto da pandemia COVID-19 em ensaios clínicos randomizados oncológicos**. 2022. no. f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2022.

Palavras-chave: COVID-19, Ensaios Clínicos Randomizados, Oncologia

INTRODUÇÃO: A síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-COV-2) foi descoberta em dezembro de 2019. Desde então, trouxe impactos em diversas áreas da nossa sociedade, inclusive nos ensaios clínicos randomizados (ECRs) de oncologia. Ademais, a pandemia também expôs falhas no desenho e conduta dos protocolos de estudo, os quais devem ser aprimorados abrindo a perspectiva de inovação nessa área. **OBJETIVO:** Analisar o impacto da pandemia do COVID-19 em ECRs oncológicos em relação ao recrutamento e retenção de pacientes e no ambiente ético e regulatório. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Os artigos foram selecionados a partir de uma busca em diferentes bancos de dados usando os *MeSH Terms: Clinical trials, Randomized; Controlled, Clinical trials, Randomized; Trials, Randomized, Clinical; Neoplasms; COVID-19*. Tais artigos foram publicados a partir de dezembro de 2019 em inglês e/ou português e analisam e/ou citam a intervenção da COVID-19 em ECRs de oncologia, além de não possuírem baixa qualidade metodológica, risco de viés alto e/ou serem uma revisão sistemática. **RESULTADOS:** Foram incluídos cinco artigos para a revisão que relataram o encerramento do recrutamento de estudos e priorização por parte dos centros de pesquisa. Já no ambiente ético e regulatório, os principais achados foram em relação ao aumento nos desvios de protocolo e mudanças nos processos adotados pelas instituições de pesquisa e nos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs). **CONCLUSÃO:** A pandemia causou grande impacto nos ECRs de oncologia. Além de chamar a atenção para possibilidades de melhoria dentro de processos críticos para garantir evidências robustas e sólidas para novos tratamentos do câncer.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus-2 (SARS-COV-2) foi descoberta em pacientes com pneumonia de causa desconhecida em Wuhan, China, em dezembro de 2019. O SARS-COV-2, por sua vez, pertence à família *Coronaviridae*, que consiste em vírus encapsulados, fita simples e zoonóticos. Assim, apesar de infectarem normalmente animais, costumam, também, afetar humanos, sendo o sétimo *Coronavírus* mais conhecido a infectar os seres humanos (GRYGIEL-GORNIAK; ODUAH, 2021).

Após a descoberta dos primeiros casos, a síndrome se espalhou rapidamente pelo mundo todo, sendo declarada como pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em março de 2020 (UNASUS, 2020). Desde então, mais de 230 milhões de casos foram confirmados mundialmente, desses, mais de 20 milhões somente no Brasil, além das mais de 600 mil mortes registradas no país (WHO, 2021).

Como outros vírus respiratórios, a transmissão da SARS-COV-2 pode ocorrer por três formas diferentes: contato, gotículas ou por aerossol (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). As formas por gotículas e contato foram as mais expressivas na epidemiologia da COVID-19. A pessoa é infectada pelo vírus quando inala as gotículas contaminadas liberadas na tosse, espirro e fala do paciente contaminado, ou através do contato direto com as membranas mucosas. O contágio também pode ocorrer ao se encostar-se a uma superfície contendo essas secreções e, depois, entrar em contato com os olhos, nariz ou boca (MCINTOSH, 2021). A mediana de tempo de incubação do vírus é na média de cinco a seis dias, o que influencia em uma rápida transmissibilidade da doença (GRYGIEL-GORNIAK; ODUAH, 2021).

Por ser uma infecção viral ainda sem tratamento formal e comprovado, o mundo todo teve que se submeter a medidas preventivas para controlar a doença, tais como o distanciamento social, o uso de máscaras, o *lockdown* compulsório e o fechamento de escolas e de serviços considerados não-essenciais (MCINTOSH, 2021).

A pandemia de COVID-19, além de causar impacto na saúde física das pessoas mundialmente, também impactou negativamente a saúde mental da população. Estudos realizados mostram que pessoas afetadas podem desenvolver depressão, transtornos de ansiedade, estresse, ataques de pânico, comportamentos suicidas, entre outros transtornos (HOSSAIN et al, 2020). Os principais fatores estressantes foram o medo constante do surto pandêmico, a susceptibilidade de infecção, a exposição, o receio dos resultados adversos para a saúde e o contato próximo com alguém com a doença. Além dos fatores diretamente relacionados, outros aspectos influenciaram no aumento de transtornos mentais, como os desafios econômicos resultantes (desemprego, diminuição da renda, fechamento de estabelecimento, entre outros) (HOSSAIN et al, 2020).

Todas as medidas preventivas implementadas para contenção, somadas à estigma e medo da doença, tiveram um grande impacto na pesquisa clínica, mais especificamente nos ensaios clínicos randomizados, os quais são usados para analisar eficácia e a segurança de intervenções para a saúde. Os ensaios clínicos são definidos como *“estudos onde um grupo de interesse em que se faz uso de uma terapia e a exposição é acompanhada comparando-se com um grupo controle de forma não enviesada e intervencional”* (OLIVEIRA; PARENTE, 2010).

Os ensaios clínicos podem ser divididos por fases, sendo elas: **Fase I**, onde os primeiros estudos em seres humanos são feitos a fim de compreender a administração do medicamento e dose de segurança em uma pequena amostra de voluntários sadios (entre 20 e 80 participantes); **Fase II**, em que além da segurança, a eficácia é estudada em voluntários sadios (fase IIa) e voluntários com a doença (fase IIb) e usam cerca de 300 participantes; **Fase III**, o medicamento é administrado em voluntários doentes e faz-se uso de grupos-controles como agente comparativo (uso de milhares de voluntários); Após comercialização do medicamento, ele entra em estudo de **fase IV** para obter informações sobre efeitos, interações medicamentosas e avaliações de segurança (LIMA et al., 2003).

Ao analisar os números de ensaios clínicos randomizados por área terapêutica disponíveis em *clinicaltrials.gov*, vemos que os ensaios oncológicos (neoplasias) são os líderes, globalmente e nacionalmente. No mundo, até novembro de 2021, foram mais de sessenta mil pesquisas oncológicas registradas neste site, sendo que a segunda maior área terapêutica em número de estudos (doenças do sistema nervoso) possui quase a metade desse valor (aproximadamente trinta e seis mil) (Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>. Acesso em: 08 de novembro de 2021). No Brasil, os números obtidos foram mil e duzentos para a oncologia, seguido por doenças cardiovasculares com mil e cem ensaios (Disponível em: <https://clinicaltrials.gov>. Acesso em: 08 de novembro de 2021). Assim, é possível notar a relevância de neoplasias para a área de pesquisa clínica.

De maneira resumida, o câncer é uma doença, ou um conjunto de doenças, caracterizada pelo crescimento contínuo e excessivo das células de forma anormal, sendo detectado após formar tumores, salvo algumas exceções (ROY; SAIKIA, 2016). Esse crescimento descontrolado ocorre devido a mutações em dois principais genes: proto-oncogenes e genes supressores de tumor. O proto-oncogene, quando mutado, passa a ser um oncogene cancerígeno, levando ao excesso de multiplicação; enquanto os genes supressores de tumor passam a ser inativados impedindo a interrupção do crescimento. O resultado desse conjunto de mutações é um desbalanço na replicação e na morte celular, gerando os tumores (WEINBERG, 1996).

Vale ressaltar que, apesar dos cânceres serem parecidos do ponto de vista molecular, clinicamente as doenças apresentam-se de formas diferentes, demandando, assim, diferentes diagnósticos e tratamentos (RUDDON, 2007). De forma geral, as células cancerígenas crescem até que o tumor seja removido cirurgicamente, com intervenção medicamentosa (quimioterapia); ou com intervenção por radioterapia. Quanto mais cedo for o diagnóstico, maiores as chances dos tratamentos serem eficazes (ROY; SAIKIA, 2016).

Os ensaios clínicos permitem centros de pesquisa e pesquisadores do mundo a se conectarem com pacientes diversos, caracterizando-se como uma espécie de

experimentação global. As indústrias farmacêuticas têm sido protagonistas e responsáveis pela expansão destas pesquisas, patrocinando aproximadamente 90% dos estudos globais (OLIVEIRA; VIANA, 2019). Assim, com o avanço mundialmente, as indústrias farmacêuticas passaram a ter maiores pressões regulatórias, o que resultou, também, no aumento de custo do processo (VIEIRA, 2006).

Devido às pressões regulatórias impostas, um protocolo de estudo deve possuir uma aprovação ética e regulatória antes de se iniciar. No Brasil, as aprovações éticas são feitas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEPs). Já a aprovação regulatória é feita pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (GUOY; PORTO; PENIDO, 2018). Demais procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos no país estão descritos na RDC N° 9, de 20 de fevereiro de 2015 (ANVISA, 2015).

Com o aumento da complexidade da realização de um ensaio clínico, as indústrias farmacêuticas se adaptaram e passaram a deslocar etapas do processo para países emergentes (*offshoring*) e a terceirizar etapas (*outsourcing*) (GOMES et al., 2021).

Ao escolher países para condução de seus estudos clínicos, as indústrias farmacêuticas costumam analisar a capacidade e velocidade de recrutamento de pacientes, custos, infraestrutura e pessoal capacitado para realização dos estudos, ambiente ético e regulatório e importância de mercado do país (GOMES et al., 2021).

Os ensaios clínicos, por sua vez, são de imensa importância para os países, principalmente para os emergentes, os quais possuem sistemas de saúde mais precários e menor profissionalização dentro da área da saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). A respectiva execução demanda boas práticas e utilização de procedimentos internacionais padronizados, permitindo maior profissionalização e avanço tecnológico na área da saúde dos envolvidos. Além disso, é possível oferecer tratamentos mais atualizados para os pacientes e desafogar o sistema público de saúde (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

Apesar de suma importância, esse setor também foi impactado pela pandemia do COVID-19. Um estudo realizado em junho de 2020 nos Estados Unidos demonstrou que, aproximadamente, 90% dos ensaios clínicos suspensos em março e abril do mesmo ano foram devido à pandemia (ASAAD; HABIBULLAH; BUTLER, 2020). Alguns dos desafios enfrentados por esse setor foram aumentos dos prazos regulatórios, dificuldade em iniciar novos estudos, dificuldade em recrutar novos pacientes e indisposição/incapacidade dos pacientes para irem às visitas presenciais requeridas (SATHIAN et al., 2020).

Por outro lado, a pandemia expôs falhas no desenho e conduta dos protocolos, as quais devem ser melhoradas, além de exigir mais agilidade das agências regulatórias e éticas para aprovação dos ensaios das vacinas e possíveis tratamentos (VAN DORN, 2020).

Diante desse contexto, a análise dos impactos da COVID-19 sob os ensaios clínicos randomizados em oncologia são necessárias para termos ideia de como a pandemia influenciou esse processo, além de uma visão referente à realização de novos estudos.

2. OBJETIVO(S)

Sabendo da representatividade dos ensaios clínicos randomizados oncológicos perante as demais áreas terapêuticas, além da importância que estes têm por permitirem mais e melhores tratamentos, o objetivo deste Trabalho de Conclusão de Curso é analisar o impacto da pandemia do COVID-19 nestes ECRs quanto ao recrutamento e retenção de pacientes, bem como ambiente ético e regulatório.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Estratégias de pesquisa

Para selecionar os artigos que foram utilizados na revisão bibliográfica, fez-se uma busca nos bancos de dados Web of Science, Pubmed e o Scielo. Para realizar tal pesquisa, os seguintes MeSH Terms foram aplicados: *Clinical trials, Randomized; Controlled, Clinical trials, Randomized; Trials, Randomized, Clinical; Neoplasms; COVID-19.*

3.2. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão dos artigos para revisão são:

1. Data de publicação a partir de dezembro de 2019, período correspondente aos primeiros casos da SARS-COV-2;
2. Publicado em inglês e/ou português;
3. Analisar e/ou citar a intervenção da pandemia do COVID-19 em ensaios clínicos de oncologia;
4. Analisar o desfecho da intervenção em pelo menos um dos seguintes parâmetros:
 - a. aspectos regulatórios,
 - b. recrutamento
 - c. demais atividades operacionais da pesquisa clínica.

3.3. Critérios de exclusão

Entre os critérios de exclusão de artigos estão:

1. Não estar de acordo com os critérios de inclusão;
2. Possuir baixa qualidade metodológica;
3. Possuir risco de viés de acordo com a Tabela de Risco de Viés da Cochrane;
4. Ser uma revisão sistemática.

3.4. Coleta e análise dos dados

O processo de seleção de artigos consistiu em duas etapas principais. A primeira foi feita através da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), em que os resultados obtidos da pesquisa foram avaliados a partir de seus títulos e seus resumos, além de identificar se havia algum artigo duplicado.

A segunda foi a avaliação do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Resultados das buscas

A pesquisa em base de dados resultou em 1531 artigos identificados a partir do uso dos MeSH *terms* citados na metodologia. Desses, 46 artigos foram automaticamente identificados como duplicações e foram descartados da primeira etapa de avaliação. Assim, na etapa de triagem (*screening*), 1485 artigos foram analisados apenas pelo título e pelo resumo.

Dos 1485 artigos, 79 estavam de acordo com o tema proposto desta pesquisa e passaram pela etapa de confirmação de elegibilidade, que foi dividida em duas fases. Na primeira, os artigos foram lidos em sua íntegra e divididos em três grupos:

- (1) de acordo com os critérios de inclusão: 03 artigos;
- (2) não estavam de acordo com os critérios de inclusão; 51 artigos;
- (3) incerteza se o estudo atingia os critérios de inclusão: 25 artigos.

A segunda etapa da elegibilidade consistiu em uma releitura dos artigos do grupo (1) e (3) citados acima para garantir que eles estariam de acordo com os objetivos propostos. Para isso, foi elaborada uma Tabela (Figura 1) comparando as informações presentes em cada um dos artigos (iniciação de estudo, estudos *ongoing*, recrutamento, regulatório e número de estudos fechados).

Nome do artigo	Recrutamento	Regulatório	Outros? Detalhar	Decisão Final
Adapting to a Pandemic - Conducting Oncology Trials during the SARS-CoV-2 Pandemic.	[Red]	[Red]	Foca no processo dos estudos <i>ongoing</i> (visitas de monitoria e afins)	Não, faltam informações
Assessing the Impact of COVID-19 on the Clinical Trial Objective and Analysis of Oncology Clinical Trials-Application of the Estimand Framework.			Foca na análise de dados e possíveis riscos	Não, faltam informações
Challenges in early phase clinical trials for childhood cancer during the COVID-19 pandemic: a report from the new agents group of the Spanish Society of Paediatric Haematology and Oncology (SEHOP).	[Green]	[Green]	Impacto na equipe do centro. Iniciação do estudo foca mais na realização de SIVs	Sim

Figura 1: Resultados da segunda etapa de elegibilidade.

A partir desse processo (Figura 2), tivemos como resultado a seleção de cinco artigos para realizar a revisão bibliográfica.

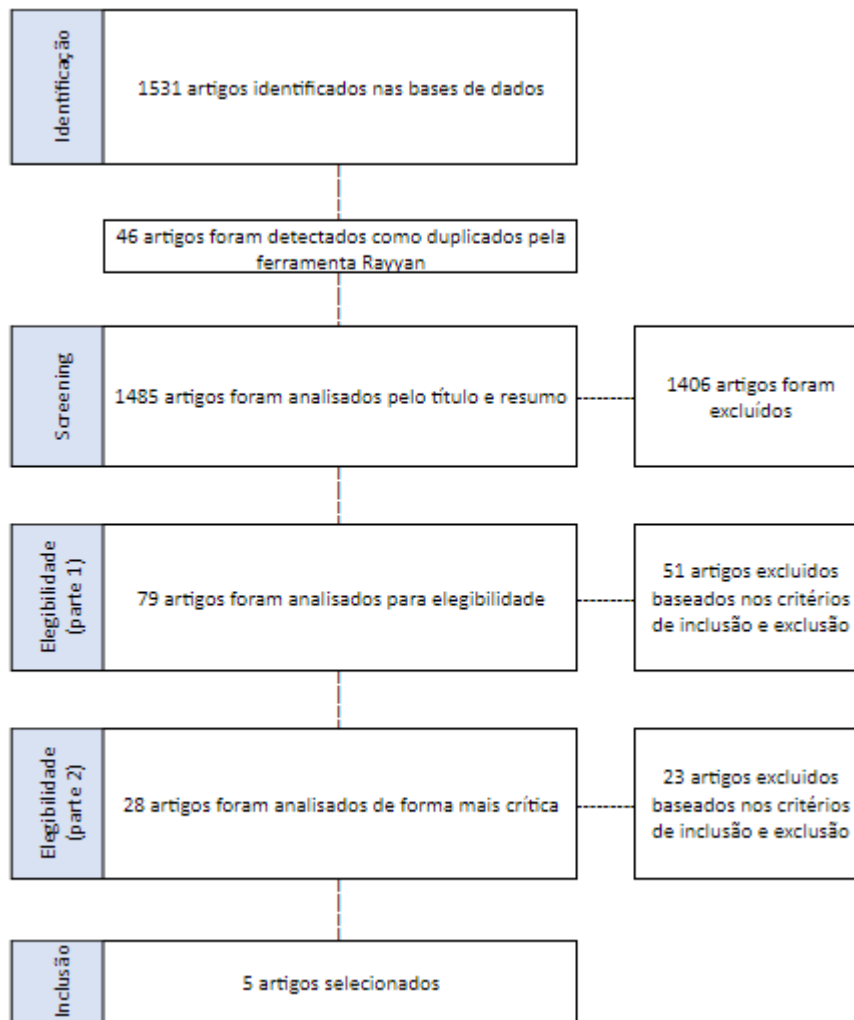


Figura 2: Fluxograma PRISMA com os resultados de pesquisa. Elaboração própria.

4.1.1 Risco de Viés dos estudos incluídos

Os cinco artigos selecionados foram analisados pelo risco de viés seguindo o modelo sugerido pelo Manual JBI de síntese de evidências (MOOLA et al, 2021) para estudos observacionais e transversais (Figura 3). A princípio, a maior parte dos artigos selecionados possuía qualidade alta nos parâmetros avaliados (critérios de amostra, sujeitos e local, medidas de exposição, medidas de condição, fatores de confusão, medidas de controle para os fatores de confusão, medidas de desfecho e análise estatística), com exceção dos fatores de confusão e análises estatísticas que poucos artigos citaram e/ou detalharam (Gráfico 1).

	Critérios de Amostra	Sujeitos e Local	Medidas de exposição	Medidas de condição	Fatores de confusão	Controle dos fatores de confusão	Medidas de desfecho	Análise estatística
Simón et al., 2020	✓	✓	✓	✓	!	!	✓	✗
Upadhaya et al., 2021	✓	✓	✓	✓	!	!	✓	!
Upadhaya et al., 2020	✓	✓	✓	✓	!	!	!	!
Gongora et al., 2021	✓	✓	✓	✓	!	!	✓	✓
Shimizu et al., 2021	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	!
Waterhouse et al., 2020	✓	✓	✓	✓	✓	!	✓	✗

✓ Sim ! Incerto ✗ Não

Figura 3: Resumo da análise do risco de viés dos artigos selecionados. Elaboração própria.

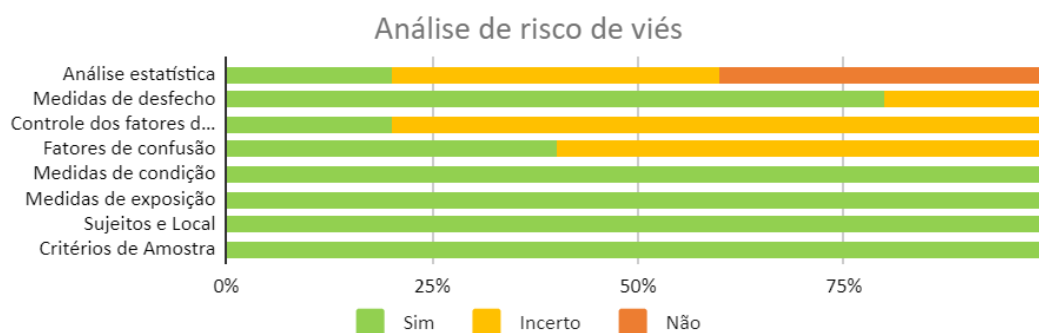


Gráfico 1: Análise de risco de viés dos artigos selecionados

4.1.2 Limitações do estudo

O estudo apresentou limitações importantes em relação à amostra e à população, visto que os artigos selecionados possuem grandes divergências entre si. Além de terem tamanhos de amostras e regiões distintas, existiram diferenças entre as fases de ensaios clínicos analisados, não podendo, portanto, serem comparados.

4.1.3 Aspectos metodológicos dos artigos incluídos

A Tabela abaixo resume as principais características de cada um dos artigos selecionados e os assuntos abordados (Tabela I).

Autor, ano	Origem	Duração do estudo	Delineamento do estudo	Tamanho de amostra e população	Analisa o recrutamento e retenção de pacientes em ensaios clínicos?	Analisa o ambiente ético e regulatório da pesquisa clínica?
Simón et al., 2020	Multicêntrico na Espanha	13 de abril de 2020 a 19 de abril de 2020	Transversal	5 centros pediátricos	Sim	Sim
Upadhaya et al., 2020	Multicêntrico (Estados Unidos, Europa e Ásia)	23 de março até 03 de abril de 2020	Transversal	36 investigadores Análise de estudos oncológicos da IQVIA (n>200)	Sim	Sim
Gongora et al., 2021	Multicêntrico na América Latina	26 de Junho a 11 de Setembro, 2020	Transversal	90 participantes	Sim	Sim
Shimizu et al., 2021	Multicêntrico - Ásia	Março e Abril de 2020	Transversal	7 centros de primeira fase	Sim	Não
Waterhouse et al., 2020	Multicêntrico nos Estados Unidos	24 de março a 30 de março de 2020	Transversal	32 participantes	Sim	Sim

Tabela I: Resumo dos artigos selecionados.

4.2 Resultados e discussão dos estudos incluídos

A Tabela II seguinte resume os principais achados de cada um dos artigos selecionados e os assuntos abordados (Tabela II e III).

Artigo / Tópico	Simón et al., 2020	Upadhaya et al., 2020	Gongora et al., 2021	Shimizu et al., 2021	Waterhouse et al., 2020
Recrutamento e retenção de pacientes em ensaios clínicos	49% dos ensaios clínicos que estavam com o recrutamento aberto encerraram o recrutamento. No período analisando, apenas dois novos pacientes foram recrutados no país, o que representa 75% a menos que a média mensal do ano anterior (n=8)	O impacto foi maior no recrutamento nos centros dos Estados Unidos e na Europa, onde apenas 20% e 14%, respectivamente, das instituições não tiveram seu recrutamento impactado. O impacto foi menor na Ásia, onde 60% dos centros continuaram recrutando normalmente.	80% dos centros participantes de sua pesquisa tiveram alguma interrupção em seus ensaios clínicos. 27.7% dos centros participantes tiveram mudanças no processo de screening dos pacientes para priorizar os que tinham maiores potenciais de se beneficiarem com as terapias. 66.6% dos centros relataram que os pacientes não demonstraram resistência em participar dos ensaios clínicos na pandemia.	57 ensaios clínicos tiveram a suspensão e encerramento do recrutamento de novos pacientes, porém todos foram decisão dos próprios patrocinadores e não pelas instituições	59.4% dos ensaios clínicos encerraram o screening e/ou recrutamento de novos pacientes para centros ensaios clínicos. 53.1% dos participantes reportaram estar priorizando o recrutamento para protocolos específicos de acordo com a segurança dos pacientes e progressão da doença. 54.8% dos participantes observaram uma diminuição na habilidade e/ou vontade dos pacientes de irem até o centro

Tabela II: Principais achados de recrutamento e retenção de pacientes nos artigos selecionados.

Artigo / Tópico	Simón et al., 2020	Upadhaya et al., 2020	Gongora et al., 2021	Shimizu et al., 2021	Waterhouse et al., 2020
Ambiente ético e regulatório da pesquisa clínica	3 contratos foram adiados (porém não fornece uma comparativa com o mesmo período no ano anterior). Todos os investigadores relataram um aumento no número de desvios de protocolo	Aproximadamente 80% dos investigadores anteciparam que os desvios de protocolo iriam levar a queries sem respostas devido aos dados incompletos dos pacientes. Investigadores procuraram ter maior engajamento e contato com os comitês de Ética para garantir a segurança da equipe médica e dos pacientes	64.4% das instituições não teve a frequência dos encontros dos CEPs afetados por conta da pandemia, porém 25% teve uma diminuição nos encontros. 15.6% das instituições adotaram outros procedimentos de consentimento, como o consentimento eletrônico.	-	51.6% dos participantes relataram que o tempo em discussão com os patrocinadores, CROs e IRBs sobre as mudanças que precisavam ser adotados nos ensaios clínicos, acabaram sendo desafiadoras para as instituições. Isso ocorreu porque as discussões eram repetitivas, inconstantes e com comunicações divergentes.
Outros achados relevantes	Impacto negativo na condução dos ensaios clínicos, no turnover da equipe dos centros e nos facilities & supplies dos ensaios.	-	Diminuição no engajamento e cuidados aos pacientes, impacto negativo no turnover dos ensaios clínicos. Não relatou impactou nos facilities e supplies dos ensaios clínicos.	-	Implementação de políticas e processos específicos para a pandemia do COVID-19 e limitações no recebimento de ancillary supplies.

Tabela III: Principais achados do ambiente ético e regulatório e outros achados relevantes nos artigos selecionados.

4.2.1 Recrutamento e retenção de pacientes em ensaios clínicos

Conforme descrito na Tabela I, todos os artigos selecionados apresentaram dados referentes ao recrutamento e retenção de pacientes em ensaios clínicos. Apesar das diferenças em tamanho amostral, temporais e de população, os artigos apresentaram resultados semelhantes em relação ao impacto da pandemia do COVID-19 no recrutamento dos ensaios clínicos oncológicos, sendo estes: a consequência no encerramento do recrutamento de estudos; a priorização dos estudos por parte dos centros de pesquisa; e os resultados divergentes no desengajamento dos participantes e na retenção dos mesmos.

4.2.1.1 Encerramento do recrutamento de estudos clínicos

Simón e colaboradores (2020) relataram que nos cinco centros analisados entre 13 de abril de 2020 e 19 de abril de 2020, na Espanha, 49% dos estudos que estavam recrutando, encerraram o processo. A decisão foi tomada pelo patrocinador em 47% dos casos e pelas instituições locais nos outros 53%. Nesse período, apenas dois novos pacientes foram recrutados no país, o que representa 75% menos que a média mensal do ano anterior.

Gongora e colaboradores (2021), que analisaram centros na América Latina, também indicaram o impacto negativo da COVID-19 nesta etapa dos ensaios clínicos, visto que cerca de 80% dos centros participantes de sua pesquisa tiveram alguma interrupção. Apenas 18,9% dos participantes relataram que não tiveram problemas nesta fase.

De acordo com os resultados encontrados por Waterhouse et al. (2020), os Estados Unidos apresentaram o mesmo padrão da América Latina e Espanha. Foi indicado que 59,4% dos ensaios clínicos encerraram o *screening* ou recrutamento de novos pacientes para certos ensaios clínicos.

A pesquisa de Shimizu et al. (2021), por sua vez, demonstrou resultados diferentes, sendo realizada em sete centros distribuídos em cinco países asiáticos (Hong Kong, Japão, Coreia do Sul, Singapura e Taiwan), os quais estavam

começando a normalizar as suas atividades enquanto a pandemia se espalhava para os demais países. Apesar de ter indicado que 57 ensaios clínicos tiveram a suspensão e encerramento do recrutamento de novos pacientes, relatou que essa decisão foi tomada pelos próprios patrocinadores e não pelas instituições, como descrito nas outras pesquisas.

A pesquisa de Upadhaya et al. (2020), por sua vez, confirmou o padrão previamente apresentado. Seus resultados mostraram que o impacto da COVID-19 foi significativamente maior no recrutamento dos Estados Unidos e da Europa, onde apenas 20% e 14%, respectivamente, das instituições não foram impactadas. Já na Ásia, o impacto foi menor, visto que 60% dos centros seguiram recrutando normalmente. Os autores reforçaram que esse resultado poderia ser explicado pela queda dos casos de SARS-COV-2 no período analisado, além de que todos os centros entrevistados na China, por exemplo, disseram que já haviam voltado para a funcionalidade normal ou que possuíam a previsão de retornarem para a capacidade total até abril de 2020.

O recrutamento é de extrema importância para ensaios clínicos, pois é um dos fatores que influenciam o grau de evidência de um estudo (HUNNINGHAKE; PROBSTFIELD, 2002). Assim, os atrasos nesta fase durante a COVID-19 podem ter impactado negativamente na aprovação de novos tratamentos. Para pacientes oncológicos, o problema é ainda maior, visto que existe demanda importante para novos tratamentos de câncer (WRIGHT et al, 2002).

Em relação ao encerramento do recrutamento dos estudos, vale ressaltar que os principais motivos listados foram:

- Restrições na coleta de amostras biológicas e da realização de imagens, procedimentos necessários para garantir que o paciente apresente os critérios de elegibilidade do estudo;
- Baixa na equipe dos centros e de recursos, impossibilitando a realização dos procedimentos necessários para os protocolos;
- Restrições de logística e no espaço dos centros, dificultando e/ou impossibilitando o cuidado ao paciente;

- Decisão por parte dos patrocinadores por conta dos planos de contingência das instituições e dos diferentes países.

Porém, apesar do cenário desafiador para o recrutamento de pacientes oncológicos durante a pandemia do COVID-19, é possível notar que houve motivação para implementações de novas tecnologias para a otimização desta etapa. De acordo com Bailey e colaboradores (2020), estratégias virtuais aumentaram o engajamento de pacientes. Bailey e colaboradores defendem ainda que interfaces remotas podem ser usadas para achar o paciente desejado para o estudo, além de informá-los sobre os critérios de elegibilidade e monitorar a segurança do medicamento (BAILEY; BLACK; SWANTON, 2020).

4.2.1.2 Priorização dos estudos por parte dos centros de pesquisa

A pesquisa feita por Waterhouse et al. (2020) indicou que 53,1% dos participantes relataram ter priorizado o recrutamento para protocolos específicos, conforme a segurança dos pacientes e progressão da doença.

A priorização de recrutamento para certos estudos também foi reportada por Gongora et al. (2021). Para tentar amenizar os impactos da pandemia, 27,7% dos centros participantes tiveram mudanças no processo de *screening* dos pacientes para priorizar os que tinham maiores potenciais de se beneficiarem com as terapias.

A competitividade entre ensaios clínicos é comum em centros oncológicos, porém a priorização de estudos pode acarretar em discussões éticas de quais são os critérios utilizados. Além disso, caso a escolha não seja feita de maneira adequada, o centro corre o risco de não atingir suas métricas de recrutamento e de não gerar dados suficientes para comprovar a eficácia dos resultados (GELINAS et al, 2017).

4.2.1.3 Engajamento e retenção nos ensaios clínicos

Quanto ao engajamento do paciente no tratamento ao longo do ensaio clínico, Gongora et al.(2021) e Waterhouse et al. (2020) demonstraram resultados

conflitantes, possivelmente pela diferença na população analisada. Waterhouse et al. (2020) relatou que 54,8% dos participantes observaram uma diminuição na habilidade e vontade dos pacientes de irem até o centro, o que influenciou no recrutamento, principalmente por conta das visitas iniciais. Já 66,6% dos centros analisados por Gongora et al. (2021), relataram que os pacientes não demonstraram resistência em participar dos ensaios clínicos na pandemia.

Acredita-se que o engajamento de pacientes em ensaios clínicos aumenta a retenção do participante, além de contribuir com a qualidade dos achados, visto que o participante adere mais aos procedimentos (SCHILLING et al, 2019). Assim, uma queda no engajamento e na retenção destes pacientes pode influenciar diretamente na qualidade dos dados gerados pelos ensaios clínicos.

4.2.2 Ambiente ético e regulatório da pesquisa clínica

Apenas Simón et al. (2020), Upadhaya et al. (2020), Gangora et al. (2021) e Waterhouse et al. (2020) trouxeram os impactos da pandemia do COVID-19 no ambiente ético e regulatório da pesquisa clínica. Vale ressaltar que os resultados foram diferentes dos descritos no objetivo do estudo. Imaginava-se uma análise referente aos diferentes tempos regulatórios e de aprovação das agências regulatórias e éticas, porém todos os artigos selecionados analisaram os processos implementados pelos IRBs (*Institutional Review Board*) e pelos centros na pandemia do COVID-19. Assim, os achados foram divergentes, pois cada trabalho analisou estes aspectos sob uma perspectiva.

Apesar disso, é possível concluir que houve um aumento no número de desvios de protocolo; variações na frequência dos encontros dos comitês de ética e discussão com os patrocinadores; além de mudança nos processos adotados pelas instituições de pesquisa e nos CEPs.

4.2.2.1 Aumento de desvios de protocolo

O principal achado por todos os pesquisadores foi o aumento dos desvios de protocolo. Simon et al (2020) ressaltava a importância de uma boa comunicação entre os centros, patrocinadores, órgãos éticos e regulatórios, além da

necessidade destes de serem flexíveis diante dos desvios de protocolo, principalmente os que não colocam em risco a segurança do paciente. Porém, Gongora et al. (2021) apontou que 45.6% dos centros de pesquisa relataram desvios de protocolo relacionados com atrasos nos tratamentos dos pacientes devido ao COVID-19, gerando risco à segurança destes pacientes.

Upadhaya et al (2020) analisa outro fator, também influenciado pelo aumento nos desvios de protocolo. Aproximadamente 80% dos investigadores anteciparam que os desvios iriam levar a questionamentos sem respostas, devido aos dados incompletos dos pacientes. Similarmente ao que foi relatado por Simón et al. (2020), os investigadores também procuraram ter maior engajamento e contato com os comitês de ética para garantir a segurança da equipe médica e dos pacientes.

A RDC nº9, de 20 de fevereiro de 2015, define desvios de protocolo de ensaio clínico como *“qualquer não cumprimento dos procedimentos ou requisitos definidos na versão do protocolo de ensaio clínico aprovada, sem implicações maiores na integridade do ensaio, na qualidade dos dados ou nos direitos e segurança dos participantes do ensaio clínico”* (ANVISA, 2015). Porém, quando em maior número, apresentam riscos para a integridade dos dados dos estudos, assim como para a segurança do paciente por relatar discrepâncias (OHRI et al, 2013).

O aumento de desvios de protocolo sobrecarrega os centros que precisam submeter e notificar os CEPs que, por sua vez, têm a obrigação de revisar os protocolos. Ademais, no modelo convencional, os dados são enviados individualmente, gerando uma sobrecarga de atividades administrativas na equipe dos centros (ALI; RICHES, 2021).

Ali e Riches (2021) explicam que uma maneira de contornar a sobrecarga dos centros seria padronizar o formato e periodização de submissão, permitindo maior planejamento pela equipe do centro. Uma sugestão dada pelo pesquisador seria, além da mencionada, usar plataformas digitais para reduzir o trabalho manual.

4.2.2.2 Frequência dos encontros dos comitês de ética

Apesar de Simón et al. (2020) e Upadhaya et al. (2020) terem ressaltado a importância dos encontros dos comitês de ética, Gangora et al. (2021) indica que 64,4% das instituições não tiveram a frequência dos encontros dos CEPs afetadas por conta da pandemia, porém 25% tiveram diminuição nos encontros. Gangora et al (2021) argumentam, ainda, que estes encontros apresentam riscos para a condução do ensaio clínico, visto que o excesso pode gerar sobrecargas e a falta pode resultar em demoras de aprovações éticas necessárias (ex.: implementação de processos remotos e de iniciação de estudos).

Embora as relações com os CEPs terem sido importantes na pandemia do COVID-19, a pesquisa de Waterhouse et al. (2021) sugeriu que esses encontros precisam ser administrados de forma objetiva e organizada, visto que 51,6% dos participantes relataram que o tempo em discussão com os patrocinadores, CROs (*Contract Research Organization*) e IRBs sobre as mudanças que precisavam ser adotados nos ensaios clínicos acabaram sendo desafiadores para as instituições acarretando em sobrecarga nos centros de pesquisa.

4.2.2.3 Processos adotados pelas instituições de pesquisa e CEPs

Assim como para o recrutamento dos ensaios clínicos, a pandemia trouxe oportunidades de melhoria no ambiente ético e regulatório nos estudos de maneira geral. Gangora et al. (2021) apresentou o desafio da heterogeneidade dos processos na América Latina diante da dificuldade de implementação de consentimento eletrônico dos participantes. Apenas 15,6% das instituições adotaram outros procedimentos, como o consentimento eletrônico.

Os termos de consentimento são de grande importância para os ensaios clínicos, pois os participantes não podem ingressar sem antes consentir ao estudo. Além disso, esses documentos contêm esclarecimentos importantes, os quais podem influenciar no entendimento e engajamento do participante (INVITARE, 2019).

Apesar da FDA (*Food and Drug Administration*) já ter publicado um guia de como obter consentimento remoto e de ser um processo que auxiliaria os centros

com a pandemia do COVID-19 (BOUGHEY et al, 2021), ainda é um processo pouco adotado em alguns países e centros, uma vez que existem disparidades entre os processos éticos e regulatórios (GANGORA et al., 2021).

Além disso, os autores relatam que a diminuição na frequência dos encontros dos CEPs, citada anteriormente, também impactou nos tempos regulatórios, com consequentes atrasos nas aprovações, resultando em prejuízos para as seguranças dos pacientes.

Por fim, vale ressaltar que, durante a pandemia, os estudos contra SARS-COV-2 foram priorizados pelas agências éticas e regulatórias, resultando em um *backlog* de ensaios clínicos oncológicos que esperam ser iniciados. Entretanto, como vantagem, a pandemia também indicou a possibilidade de maior agilidade para iniciação de ensaios clínicos (BOUGHEY et al, 2021). Assim, espera-se que essa experiência seja útil para aprovações mais ágeis, possibilitando maior disponibilidade de tratamentos aos pacientes.

4.2.3 Outros impactos da pandemia do COVID-19 em ensaios clínicos

A partir da análise dos artigos selecionados, notaram-se outros impactos considerados relevantes em ensaios clínicos randomizados de oncologia em consequência da pandemia, os quais não foram previstos no objetivo inicial desta proposta. Acredita-se, no entanto, que sejam importantes as citações:

- Impacto negativo na operação dos ensaios clínicos randomizados de oncologia, devido ao cancelamento e adiamento de visitas de monitorias e SIVs;
- *Turnover* e redução nas equipes dos centros.

4.2.3.1 Impacto na operação dos estudos

Os estudos realizados indicaram que a operação dos ensaios clínicos também teve um impacto negativo devido à COVID-19. A pesquisa realizada por Simón et al. (2020) apresentou que a maioria das atividades realizadas *on-site* pelos patrocinadores e CROs foram as mais afetadas, com destaque nas visitas de iniciação de centros (SIVs) e visitas de monitoria. O estudo relatou que 70%

das SIVs planejadas tiveram que ser adiadas e que 30% foram realizadas remotamente, por decisão dos patrocinadores. As visitas de monitoria tiveram um padrão semelhante, sendo que 73% foram adiadas e 27% foram realizadas remotamente, porém por decisão da instituição em 97% dos casos.

Waterhouse et al. (2020) analisou as políticas adotadas pelas instituições para reduzir o impacto na operação dos estudos. A pesquisa relatou que 64% das instituições participantes implementaram políticas específicas para a pandemia. Dessas instituições, 90,6% programaram interações virtuais com os pacientes para revisar os sintomas e 87,5% fizeram uso da telemedicina. A utilização das SIVs remotas também foi presente na maioria dos centros (65,5%), assim como nas monitorias remotas (71,9%).

As SIVs são visitas organizadas para discutir um novo protocolo, antes de o centro iniciar as atividades relacionadas com o estudo e recrutar os pacientes. Assim, pode ser considerada uma forma de garantir o treinamento da equipe e a qualidade ao longo da pesquisa (ICH GCP).

Em paralelo a isso, têm-se, também, as demais visitas de monitoria. De acordo com o GCP (*Guideline for Good Clinical Practice*), esses encontros ao longo de um ensaio clínico têm como objetivo garantir que a segurança e os direitos dos participantes estejam protegidos; que os dados do estudo estejam precisos, completos e verificáveis; e que a condução do estudo esteja em conformidade com o protocolo/emendas atualmente aprovados, com o GCP e com os requisitos regulatórios aplicáveis (ICH GCP 5.18). Assim sendo, o cancelamento e adiamento das SIVs e das visitas de monitoria possuem um impacto, não só na segurança do paciente, mas também na integridade do estudo.

Uma forma encontrada pelos centros para reduzir os riscos e realizar uma contenção de danos foi de realizar, tanto as SIVs, quanto as monitorias de forma remota. Os artigos selecionados citaram a importância da adaptação desses processos, além da importância de adequação, como o uso de prontuários eletrônicos.

De acordo com os achados relatados pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), ao longo de 2020, 71% e 64,5% dos investigadores e centros

analisados, respectivamente, identificaram que as SIVs e monitorias remotas são processos positivos para os pacientes e centros de pesquisa (WATERHOUSE et al, 2020). Sendo assim, pode ser uma oportunidade de aprimorar os processos, permitindo a qualidade da pesquisa e a segurança dos envolvidos.

4.2.3.2 *Turnover* e redução nas equipes dos centros

Outro impacto da pandemia foi o *turnover* alto nos centros de pesquisa, patrocinadores e CROs, sobrecarregando as equipes e dificultando o *oversight* correto dos procedimentos. Gongora et al. (2021) mostrou que 36% dos centros tiveram uma redução no tamanho de suas equipes. Já Simón et al. (2020) apresentou maior número, chegando a 59%. Dentre as causas analisadas, a mais predominante foi por políticas de contingência das instituições (88%).

Porém, os dados da ASCO, em 2020, também indicaram que, por meio de procedimentos mais ágeis e flexíveis, os centros poderiam aumentar a produtividade, apesar da rotatividade da equipe (WATERHOUSE et al, 2020).

5. CONCLUSÃO

Como conclusão deste Trabalho de Conclusão de Curso tem-se que a pandemia do COVID-19 causou impacto considerável nos ensaios clínicos randomizados de oncologia. Dentre os principais achados desta revisão bibliográfica, destacam-se o encerramento e suspensão de recrutamento, aumento de desvios de protocolo, disparidades no cenário ético e regulatório, atrasos e cancelamentos de SIVs e monitorias no centro, além da dificuldade de retenção nas equipes.

Apesar das incertezas e dos impactos negativos, a pandemia causada pelo SARS-COV-2 também chamou a atenção para oportunidades de melhoria dentro dos processos. Por conta do distanciamento social, os centros de pesquisa, patrocinadores e CROs tiveram que se reinventar para continuar garantindo segurança dos pacientes, bem como a qualidade e a integridade dos seus estudos. Algumas das formas encontradas foram as implementações de procedimentos remotos como SIVs, visitas de monitoria, processo de

consentimento e telemedicina. Ademais, o entendimento do impacto e da inclusão de mudanças são críticos para a melhoria contínua dos estudos, a fim de garantir evidências robustas e sólidas para novos tratamentos do câncer.

6. BIBLIOGRAFIA

ALI, J.K.; RICHES, J.C. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Oncology Care and Clinical Trials. **Cancers**, [S. l.], v. 13, p. 1-12, 25 nov. 2021. DOI 10.3390/cancers13235924. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/5924/htm>. Acesso em: 21 jul. 2022.

ASAAD, M.; HABIBULLAH, N.; BUTLER, C. The Impact of COVID-19 on Clinical Trials. **Wolters Kluwer Public Health Emergency Collection**, [S. l.], n. 2020 Sep; 272(3), p. e222–e223, 1 jun. 2022. DOI 10.1097/SLA.0000000000004113. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467053/>. Acesso em: 20 nov. 2021.

BAILEY, C.; BLACK, J.; SWANTON, C.. Cancer Research: The Lessons to Learn from COVID-19. **Cancer Discovery**, AACR Journals, v. 10, n. 9, p. 1263–1266, 1 set. 2020. DOI 10.1158/2159-8290.CD-20-0823. Disponível em: <https://aacrjournals.org/cancerdiscovery/article/10/9/1263/2796/Cancer-Research-The-Lessons-to-Learn-from-COVID-19>. Acesso em: 21 jul. 2022.

BOUGHEY, J. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on Cancer Clinical Trials. **Annals of Surgical Oncology**, [S. l.], v. 28, p. 7311–7316, 8 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10406-2>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1245/s10434-021-10406-2#citeas>. Acesso em: 8 jul. 2021.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Plano de ação de pesquisa clínica no Brasil [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos**

em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia-Brasília : Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acao_pesquisa_clinica_brasil.pdf ISBN 978-85-334-2753-2. Acesso em: 5 nov.2021.

BRASIL. **Resolução RDC** N° 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015. Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Órgão emissor: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: legis.anvisa.gov.br/leisref/public. Acesso em: 19 out. 2021.

DAINESI, S.; GOLDBAUM, M.. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Associação Médica Brasileira**, [S. l.], fev. 2012. DOI 10.1590/S0104-42302012000100002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jramb/a/pj4gTgDG4sGDKTcjtNLXYyj/?lang=pt> . Acesso em: 13 out. 2021.

DEPARTAMENTO TÉCNICO-CIENTÍFICO DA INVITARE. Utilização de TCLE eletrônico em pesquisas e ensaios clínicos. **Invitare Pesquisa Clínica**, [S. l.], dez. 2019. Disponível em: https://www.invitare.com.br/pub/eTCLE_pronto.pdf. Acesso em: 14 set. 2022.

GELINAS, L. et al. When Clinical Trials Compete: Prioritizing Study Recruitment. **JMED Ethics**, [S. l.], 20 jan. 2017. DOI <https://doi.org/10.1136%2Fmedethics-2016-103680>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519451/>. Acesso em: 14 set. 2022.

GOMES, R. et al. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, [S. l.], p. 1-8, 20 nov. 2021. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1504/2/A%20set.36_Ensaios%20cl%C3%ADnicos%20no%20Brasil.pdf . Acesso em: 8 nov. 2021.

GRYGIEL-GORNIK, B.; ODUAH, M. COVID-19: What Should the General Practitioner Know?. **US National Library of Medicine**, [S. l.], p. 1-2, 7 jan. 2021. DOI 10.2147/CIA.S268607. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7800435/> . Acesso em: 17 out. 2021.

GUOY, C.; PORTO, T.; PENIDO, C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. **Scielo Brasil**, 7 maio 2018. DOI 10.1590/1983-80422018263254. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bioet/a/Bhk4bDL8wYTZtPc6PrpWycQ/?lang=pt&format=html> . Acesso em: 20 out. 2021.

HOSSAIN, M. et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. **US National Library of Medicine**, [S. l.], p. 1-2, 23 jun. 2020. DOI 10.12688/f1000research.24457.1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549174/> . Acesso em: 17 out. 2021.

HUNNINGHAKE, D.B. PROBSTFIELD, D. Recruitment experience in clinical trials: literatura summary and annotated bibliography. **Controlled Clinical Trials**, 8 (2002). DOI: 10.1016/0197-2456(87)90004-3. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/0197245687900043?token=FAEA21897EDB6A1DDB482A3014E250C5D96B31B848DF2D7F9908612CD0C8DFE60FABC1CB64065903C603E3476D1EEBC2&originRegion=us-east-1&originCreation=20220723120118>. Acesso em: 21 jul 2022.

INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2). ICH **HARMONISED GUIDELINE**, [s. l.], 9 nov. 2016. Disponível em: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf . Acesso em: 21 jul. 2022.

LIMA, J. et al. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. **Revista da SOCERJ**, V.16(4), p. 228-229, out. 2003. Disponível em: http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2003_04/a2003_v16_n04_art01.pdf . Acesso em: 18 out. 2021.

MCINTOSH, K. COVID-19: Epidemiology, virology, and prevention. **UptoDate**, 1 out. 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-epidemiology-virology-and-prevention#H3784053209> . Acesso em: 17 out. 2021.

Ministério da Saúde (Brasil). Organização. Características Gerais Sobre A Doença Pelo Coronavírus 2019 (COVID-19): Modo de transmissão. *Em: Guia De Vigilância Epidemiológica: Doença Pelo Coronavírus 2019 – Covid-19*. [V3. p 7-10], 2021. Disponível em: https://www.conasems.org.br/wp-content/uploads/2021/03/Guia-de-vigilancia-epidemiologica-da-covid_19_15.03_2021.pdf . Acesso em: 17 out. 2021.

Ministério da Saúde (Brasil). Organização. Organização Mundial de Saúde declara pandemia do novo Coronavírus. **UNA SUS**. 11 mar. 2020. Disponível em: <https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus>. Acesso em: 17 out. 2021.

MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk. *In: AROMATARIS, E.; MUNN, Z (editores). JBI MANUAL FOR EVIDENCE SYNTHESIS*. [S. l.: s. n.], 2021. cap. 7, p. 218-270. Disponível em: https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4685874/Downloadable+PDF+-+current+version?attachment=/rest/api/content/4685874/child/attachment/att4691824/download&type=application/pdf&filename=JBIMES_2021April. Acesso em: 15 mar. 2022.

OHRI, N. et al. Radiotherapy Protocol Deviations and Clinical Outcomes: A Meta-analysis of Cooperative Group Clinical Trials. **Journal of the National Cancer Institute**, [V 105.6], p. 387-393, 5 mar. 2013. DOI 10.1093/jnci/djt001. Disponível em: <https://academic.oup.com/jnci/article/105/6/387/1021035?login=false> . Acesso em: 21 jul. 2022.

OLIVEIRA, M.A.; PARENTE, R. Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados. **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, V3, n.4., p. 176-180, jul. 2010. Disponível em: https://www.sobracil.org.br/revista/jv030304/bjvs030304_176.pdf. Acesso em: 17 out. 2021.

OLIVEIRA, R; VIANA, A.L.D. Global expansion of clinical trials: innovation and interaction. **Cadernos de Saúde Pública**, V.35, n.11, p. 1-5, 2019. DOI 10.1590/0102-311X00063518. Disponível em: <https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/34500> . Acesso em: 12 out. 2021.

ROY, P.S; SAIKIA, B.J. Cancer and cure: A critical analysis. **Indian J Cancer**. V.53(3), p. 441-442, 2016. DOI: 10.4103/0019-509X.200658. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28244479/> . Acesso em: 10 jan. 2022.

SATHIAN, B. et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: A systematic review. **Nepal Epidemiology**, V.10, n.3, p. 878-887, 30 set. 2020. DOI 10.3126/nje.v10i3.31622. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7538012/> . Acesso em: 20 nov. 2021.

SCHILLING, I. et al. Patient involvement in clinical trials: motivation and expectations differ between patients and researchers involved in a trial on urinary tract infections. **Research Involvement and Engagement**, V.5 n.15, 1 abr. 2019. Disponível em: <https://researchinvolvement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40900-019-0145-3> . Acesso em: 14 set. 2022.

VAN DORN, A. COVID-19 and readjusting clinical trials. **The Lancet**, V.396, p. 523-524, 22 ago. 2020. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2931787-6> . Acesso em: 20 nov. 2021.

WATERHOUSE, D. et al. Early Impact of COVID-19 on the Conduct of Oncology Clinical Trials and Long-Term Opportunities for Transformation: Findings From an

American Society of Clinical Oncology Survey. **JCO Oncology Practice**, V.16 n.7, p. 417-412, 12 maio 2020. DOI 10.1200/OP.20.00275. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/OP.20.00275> . Acesso em: 20 nov. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Organização. **WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard**, 2020. Disponível em: <https://covid19.who.int/> . Acesso em: 12 out. 2021.

WRIGHT, J. et al. Factors that influence the recruitment of patients to Phase III studies in oncology. **ASC Journals**, V.95, n.7, p. 1598-1591, 17 set. 2002. DOI 10.1002/cncr.10864C. Disponível em: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.10864> . Acesso em: 21 jul. 2022.

Data e assinatura do aluno(a)

Isabella Isolica

Data e assinatura do orientador(a)

Jeanine Giarolla Vargas

TCC_ Isabella.docx (2).pdf

Documento número #4100aee1-efc4-4d29-ab2d-b3d33c32b05e

Hash do documento original (SHA256): 52b311749f4e6c95d8511f1f0b52fe56e3ac4b1a2211700e633bb28b79ed4406

Assinaturas



Isabella Isolica

CPF: 388.069.128-28

Assinou em 04 out 2022 às 18:11:31



Jeanine Giarolla Vargas

CPF: 294.928.428-07

Assinou em 05 out 2022 às 10:34:43

Log

- 04 out 2022, 18:09:39 Operador com email isabella.isolica@usp.br na Conta 8b90e675-c37e-46b6-a225-554709200bc4 criou este documento número 4100aee1-efc4-4d29-ab2d-b3d33c32b05e. Data limite para assinatura do documento: 03 de novembro de 2022 (18:02). Finalização automática após a última assinatura: habilitada. Idioma: Português brasileiro.
- 04 out 2022, 18:10:00 Operador com email isabella.isolica@usp.br na Conta 8b90e675-c37e-46b6-a225-554709200bc4 adicionou à Lista de Assinatura:
isabella.isolica@gmail.com para assinar, via E-mail, com os pontos de autenticação: Token via E-mail; Nome Completo; CPF; endereço de IP. Dados informados pelo Operador para validação do signatário: nome completo Isabella Isolica.
- 04 out 2022, 18:10:01 Operador com email isabella.isolica@usp.br na Conta 8b90e675-c37e-46b6-a225-554709200bc4 adicionou à Lista de Assinatura:
jeanineg@usp.br para assinar, via E-mail, com os pontos de autenticação: Token via E-mail; Nome Completo; CPF; endereço de IP. Dados informados pelo Operador para validação do signatário: nome completo Jeanine Giarolla Vargas.
- 04 out 2022, 18:11:31 Isabella Isolica assinou. Pontos de autenticação: Token via E-mail isabella.isolica@gmail.com. CPF informado: 388.069.128-28. IP: 177.140.133.46. Componente de assinatura versão 1.376.0 disponibilizado em <https://app.clicksign.com>.
- 05 out 2022, 10:34:44 Jeanine Giarolla Vargas assinou. Pontos de autenticação: Token via E-mail jeanineg@usp.br. CPF informado: 294.928.428-07. IP: 143.107.6.191. Componente de assinatura versão 1.376.0 disponibilizado em <https://app.clicksign.com>.
- 05 out 2022, 10:34:44 Processo de assinatura finalizado automaticamente. Motivo: finalização automática após a última assinatura habilitada. Processo de assinatura concluído para o documento número 4100aee1-efc4-4d29-ab2d-b3d33c32b05e.

**Documento assinado com validade jurídica.**

Para conferir a validade, acesse <https://validador.clicksign.com> e utilize a senha gerada pelos signatários ou envie este arquivo em PDF.

As assinaturas digitais e eletrônicas têm validade jurídica prevista na Medida Provisória nº. 2200-2 / 2001

Este Log é exclusivo e deve ser considerado parte do documento nº 4100aee1-efc4-4d29-ab2d-b3d33c32b05e, com os efeitos prescritos nos Termos de Uso da Clicksign, disponível em www.clicksign.com.