**DESAFIOS NO RECRUTAMENTO DE VOLUNTÁRIOS EM UM ENSAIO CLÍNICO FASE I DE DESENVOLVIMENTO DE VACINA CONTRA COVID-19**

**Anne Kettley Lacerda de Lima Gonzaga1**; Camila Oliveira Valente2; Bruna Machado2

1 Especialista em Pesquisa Clínica, Bolsista de Desenvolvimento Tecnológico Industrial do CNPq – Nível A; Centro Universitário SENAI CIMATEC; Salvador-BA. anne.gonzaga@fbter.org.br

2 Centro Universitário SENAI CIMATEC; Salvador-BA; brunam@fieb.org.br

**RESUMO**

Em março de 2020, foi declarada pela OMS a pandemia por COVID-19, neste cenário, o desenvolvimento de vacinas seguras, eficazes e acessíveis para a proteção da população foi essencial. No processo de condução de um estudo clínico o recrutamento de voluntários é uma das fases mais desafiadoras, sendo fundamental para o sucesso do estudo. Assim, objetivou-se relatar a experiência de enfermeiras pesquisadoras sobre os desafios do recrutamento de voluntários saudáveis para um estudo clínico fase I, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, para desenvolvimento de uma vacina contra COVID-19, em Salvador-BA entre janeiro de 2022 a março de 2023. Os desafios encontrados no recrutamento foram: ausência de conscientização da população sobre testes clínicos, elegibilidade restrita, conflitos de agenda e distância do centro de pesquisa. Adotar estratégias de conscientização e educação em saúde sobre a importância dos estudos clínicos para a população, podem incentivar a participação de voluntários saudáveis em estudos clínicos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Estudos clínicos; Vacinas contra COVID-19; Seleção de Pacientes.

**1. INTRODUÇÃO**

Os primeiros relatos de infecção por SARS-CoV-2 se iniciaram no final de dezembro de 2019, quando um novo coronavírus causou um surto de pneumonia com origem desconhecida que se espalhou na cidade de Wuhan, província de Hubei na China, representando grande ameaça à saúde pública 1,2. A Organização Mundial da Saúde (OMS) nomeou a doença causada pelo SARS-CoV-2 como COVID-19, e com o crescente aumento do número de casos de forma global, o estado de pandemia foi declarada pela OMS em 11 de março de 2020.1,2

 Em um ritmo sem precedentes iniciou-se uma corrida para o desenvolvimento de teste clínicos de vacinas contra COVID-19, e no primeiro semestre de 2021 viu-se o lançamento de vacinas em muitos países. 3 Acredita-se que a COVID-19 se torne uma doença sazonal tal como a influenza, e tal perspectiva exige uma adequada disponibilidade e distribuição de vacinas. Desta forma, o avanço de pesquisas científicas nesta área aumenta as possibilidades de imunizantes efetivos para combater o SARS-CoV-2 e as variantes do vírus. Neste cenário, em janeiro de 2022, após a aprovação ética e regulatória, foi iniciado o Estudo de Fase I para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da Vacina RNA MCTI CIMATEC HDT contra SARS-CoV-2, nova vacina baseada em RNA replicante (repRNA) e formulada por nanopartículas inorgânicas lipídicas (LION - do inglês Lipid-Inorganic Nanoparticle).4

No contexto global, até o mês de março de 2023, foram registrados 895 estudos de vacinas contra COVID-19 em diferentes fases de desenvolvimento e em diversos países.5 Pesquisadores identificaram motivações e barreiras no recrutamento de ensaios clínicos de vacinas preventivas, a principal motivação para a participação foi o altruísmo, enquanto o medo dos efeitos colaterais esteve na vanguarda das barreiras, o reforço do altruísmo e a qualidade da informação prestada sobre o estudo são alicerces na aceitação da participação de voluntários nesses estudos.6

Na condução desses tipos de ensaios clínicos, a fase de recrutamento de voluntários é uma das mais desafiadoras. Alcançar o número-alvo de participantes dentro do prazo estabelecido acordado com o tempo de financiamento da pesquisa continua sendo um desafio comum na conclusão de um ensaio clínico bem-sucedido. 7,8

 Portanto, o presente estudo objetivou relatar a experiência de enfermeiras pesquisadoras sobre os desafios do recrutamento de voluntários saudáveis para um estudo clínico fase I, randomizado, duplo-cego controlado por placebo, para desenvolvimento de uma vacina contra COVID-19.

**2. METODOLOGIA**

Parte superior do formulário

Trata-se de um relato de experiência de enfermeiras pesquisadoras sobre os desafios do recrutamento de voluntários saudáveis para o estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo, de fase I de desenvolvimento de vacina contra COVID-19 (Estudo de fase 1 para avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade da Vacina RNA MCTI CIMATEC HDT contra SARS-CoV-2)4, na cidade de Salvador-BA no período de janeiro de 2022 a março de 2023. O relato de experiência é um tipo de estudo descritivo que utiliza uma abordagem qualitativa baseada nas vivências do pesquisador no campo de pesquisa. A coleta dos dados foi realizada por meio da observação participante e registro em diário de campo, sendo realizada uma análise de conteúdo dos dados obtidas. Primeiramente, foram identificados os principais temas e categorias que emergiram dos dados coletados. Em seguida, foi feita uma análise interpretativa dessas categorias, considerando as experiências vivenciadas no campo e buscando compreender os significados subjacentes a elas. Para tanto, foram utilizados dados da literatura cientifica, a fim de contextualizar e fundamentar as interpretações. Parte inferior do formulário

**3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

 O estudo clínico supracitado tem como objetivo primário: avaliar a segurança e tolerabilidade de um cronograma de duas doses e de dose única da Vacina RNA MCTI CIMATEC HDT baseada em repRNA com a formulação LION em grupos de indivíduos adultos saudáveis. Foi estabelecido como meta de recrutamento, a inclusão de 90 indivíduos adultos de ambos os sexos com idades entre 18-55 anos. De acordo com o plano de recrutamento do estudo seriam adotadas as seguintes estratégias de captação de voluntários: divulgação em veículos de comunicação (sites de notícias, rádios e telejornais, além das plataformas digitais do SENAI CIMATEC) e em redes sociais, bem como ações de recrutamento em locais públicos com pesquisadores treinados com a finalidade de abordar e informar aos possíveis participantes sobre o estudo, e assim realizar o cadastro deste possível voluntário em formulário eletrônico para pré-triagem. Ressaltado que este mesmo formulário de captação de voluntários também foi disponibilizado em rede sociais, e caso as respostas obtidas estivessem dentro dos critérios de elegibilidade previstos, esse possível candidato era previamente contatado e convidado por telefone para realizar uma triagem no centro de pesquisa.

Diante dos atrasos envolvendo as aprovações regulatórias necessárias para início do estudo o primeiro voluntário do ensaio clínico fase I foi randomizado apenas em janeiro de 2022. Entretanto, naquele novo cenário epidemiológico somado aos avanços das vacinações contra COVID-19 pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) observou-se uma dificuldade no processo de recrutamento de voluntários, tal realidade ficou mais evidente em junho de 2022, onde a queda nas inclusões do estudo forma mais acentuadas, assim em julho de 2022 iniciou-se ações semanais de educação em pesquisa clínica e saúde, com a divulgação do estudo para recrutamento de voluntários em universidades, rodoviária e estações de metrô de Salvador. Os desafios para o recrutamento de novos voluntários foram similares aos encontrados por outros pesquisadores na literatura científica 6,9-12, destacando-se:

1. Ausência de conscientização da população sobre testes clínicos: falta de entendimento sobre a pesquisa clínica e seus processos de aprovação. Consequentemente há uma desmotivação em participar, talvez por medo de eventos adversos da vacina experimental e dos procedimentos que podem causar algum tipo de desconforto, nestes casos coletas de sangue e swab nasal para teste de COVID-19.
2. Elegibilidade restrita: os critérios de elegibilidade para os estudos clínicos podem ser bastante restritivos e limitar o número de voluntários. Neste cenário, encontrar pessoas que não tivessem sido vacinadas ou que tivessem recebido duas doses de vacinas de vírus inativo era algo bem difícil diante do avanço da vacinação pelo PNI , uma vez que houve intensificação das campanhas das doses de reforços e a oferta de quatro vacinas diferentes em esquema heterólogo: Covishield(Oxford/AstraZeneca/Fiocruz), Janssen (Johnson & Johnson), Comirnaty (Pfizer/BioNTech), CoronaVac (Sinovac/Butantan). Dentre as vacinas apresentadas, apenas a última utiliza a tecnologia de vírus inativo.
3. Conflitos de agenda: pessoas saudáveis na maioria das vezes possuem vidas laborais e sociais ativas, dessa forma, podem ter dificuldade em encontrar disponibilidade em suas agendas pessoais, especialmente porque inicialmente o protocolo requisita várias visitas ao centro de pesquisa.
4. Distância do centro de pesquisa: algumas pessoas podem não estar localizadas perto dos centros de pesquisa que conduzem os estudos clínicos, o que pode tornar difícil a participação. Mesmo com o reembolso das despesas com deslocamento e alimentação nos dias das visitas, a o desgaste decorrentes de viagens frequentes não são muitos convidativos.

Frente à disseminação de *fake news* e desconfianças sobre as vacinas de COVID-19, promover ações de captação em locais de grande circulação de pessoas tornou-se um desafio, entretanto necessárias para a promoção de informação. Divulgar a veracidade e a relevância social dessas pesquisas e sua destinação sócio humanitária, é fundamental e um compromisso para nós pesquisadores.13 Assim como, esclarecer o papel do voluntário de pesquisa pode facilitar a adesão das pessoas em ensaios clínicos.

Estudos mostram que utilizar estratégias de recrutamento que se concentram em conscientização dos potenciais participantes sobre a relevância do tema pesquisado no estudo clínico e o seu impacto potencial na saúde, realizando um engajamento dessas pessoas pode impactar de forma positiva o recrutamento de estudos clínicos.6,14Após ações de recrutamento citadas neste relato, percebeu-se um aumento importante na inclusão de novos participantes, assim em março de 2023 atingiu-se 98% da meta de recrutamento previsto para o estudo.

**4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os desafios encontrados no recrutamento do estudo clínico em questão, foram: ausência de conscientização da população sobre testes clínicos, elegibilidade restrita, conflitos de agenda e distância do centro de pesquisa. Adotar estratégias de conscientização e educação em saúde, facilitar o processo de participação, como o uso de tecnologias remotas para visitas virtuais e coletas domiciliares, consequentemente podem incentivar a participação de voluntários saudáveis em estudos clínicos.

**5. REFERÊNCIAS**

1. LU, H.; STRATTON, C. W.; TANG, Y. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Journal of Medical Virology, vol. 92, no. 4, p. 401–402, 12 Apr. 2020. DOI 10.1002/jmv.25678.
2. Li JY, You Z, Wang Q, Zhou ZJ, Qiu Y, Luo R, Ge XY. The epidemic of 2019-novel-coronavirus (2019-nCoV) pneumonia and insights for emerging infectious diseases in the future. Microbes Infect. 2020 Mar;22(2):80-85. doi: 10.1016/j.micinf.2020.02.002. Epub 2020 Feb 20. PMID: 32087334; PMCID: PMC7079563.
3. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. Nat Rev Immunol. 2021 Oct;21(10):626-636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1. Epub 2021 Aug 9. PMID: 34373623; PMCID: PMC8351583.
4. SENAI CIMATEC. Study to Assess Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of the VACCINE RNA MCTI CIMATEC HDT (HDT-301) Vaccine Against COVID-19. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04844268. Registered on April 8, 2021. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04844268. Accessed on April 8, 2023.
5. World Health Organization. Clinical Trials Registry Platform [Internet]. Geneva: World Health Organization; c2023 [acesso em 8 de abril de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform>.
6. Detoc M, Launay O, Dualé C, Mutter C, Le Huec J-C, Lenzi N, Lucht F, Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E. Barriers and motivations for participation in preventive vaccine clinical trials: Experience of 5 clinical research sites. Vaccine. 2019 Nov 4;37(44):6633-6639. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.048. PMID: 31623835.
7. Kearney A, Harman NL, Rosala-Hallas A, Beecher C, Blazeby JM, Bower P, Clarke M, Cragg W, Duane S, Gardner H, Healy P, Maguire L, Mills N, Rooshenas L, Rowlands C, Treweek S, Vellinga A, Williamson PR, Gamble C. Development of an online resource for recruitment research in clinical trials to organise and map current literature. Clin Trials. 2018 Dec;15(6):533-542. doi: 10.1177/1740774518796156. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30165760; PMCID: PMC6236587.
8. Harrington L, Van Damme P, Vandermeulen C, Mali S. Recruitment barriers for prophylactic vaccine trials: A study in Belgium. Vaccine. 2017 Dec 4;35(48 Pt B):6598-6603. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.10.041. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29074202.
9. Liang W, Sha F, Xu X, Zhang L, Liu Y, Gao J, et al. Challenges in the recruitment of research participants. Adv Nutr. 2020 Jul 1;11(4):703-710. doi: 10.1093/advances/nmaa094. PMID: 32515819.
10. Shah SK, Miller FG, Darton TC, Duenas D, Emerson C, Lynch HF, et al. The COVID-19 pandemic highlights disparities in clinical research. J Clin Transl Sci. 2020 Oct 30;5(5):e363. doi: 10.1017/cts.2020.424. PMID: 33748279.
11. Ward JK, Alleaume C, Peretti-Watel P, Seror V, Cortaredona S, Launay O, et al. Vaccine hesitancy in the era of COVID-19. Am J Prev Med. 2020 Aug;59(2):298-301. doi: 10.1016/j.amepre.2020.04.016. PMID: 32553553.
12. Bartsch YC, Wang C, Zohar T, Fischinger S, Atyeo C, Burke JS, et al. Disruptions in cancer care in the era of COVID-19 pandemic. Front Oncol. 2020;10:1375. doi: 10.3389/fonc.2020.01375. PMID: 32983958.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diário Oficial da União [Internet]. 13 jun 2013 [acesso em 8 abr 2023]; Seção 1:59. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html>.
14. Caldwell PH, Hamilton S, Tan A, Craig JC. Strategies for increasing recruitment to randomised controlled trials: systematic review. PLoS Med. 2010 Nov 9;7(11):e1000368. doi: 10.1371/journal.pmed.1000368. PMID: 21085696; PMCID: PMC2976724