

ANEXO 2 – Segundo eixo: Testes Clínicos de Desafio Humano Para Pandemias e pós pandemias.

Coordenador-Adjunto: Alcino Eduardo Bonella (UFU/CNPq)

Equipe específica: Alberto Giubilini; Brunello Souza Stancioli (jurista, professor da UFMG); Carlos Henrique Martins da Silva (médico e vice-reitor da UFU); Denilson Luís Werle (UFSC/CNPq); Flávio Guimarães da Fonseca; Helena Borges Martins da Silva Paro (UFU); Julian Savulescu (médico, PhD, Oxford CPE); Maria de Lourdes Alves Borges (filósofa, UFSC); Maximilian Kiener; Yara Cristina de Paiva Maia (UFU).

Os chamados “testes clínicos de desafio humano” (TDH) para a Covid-19 são uma forma de avaliar e desenvolver vacinas que envolvem, em um ambiente controlado, infectar intencionalmente (com uma versão do vírus SARS-COV-2, um vírus de "desafio"), uma ou duas centenas de voluntários plenamente informados e que consentam em participar. Eles durariam em torno de um a três meses de execução principal. Tais testes não são novos e foram realizados no passado, ajudando a desenvolver vacinas, por exemplo, para febre amarela, febre tifoide, cólera, influenza, malária e dengue. Entretanto, eles são considerados mais arriscados do que a forma usual de testar a segurança e eficácia de vacinas. O objetivo dos testes de desafio em situação pandêmica é apressar de forma rigorosa e ética o conhecimento da doença e de potenciais remédios e vacinas. Os TDHs forneceriam informações mais rápidas e precisas sobre candidatas a vacinas (e tratamentos visualizados desde o início de uma crise), bem como mais informações sobre o curso especial da doença. Mesmo no caso pós-Covid-19, poderíamos desenvolver mais vacinas, melhorar as vacinas de primeira geração, adaptá-las às novas variantes do vírus e também descobrir vacinas com plataformas de produção e distribuição mais adequadas para a vacinação em larga escala nos países em desenvolvimento. Os estudos tradicionais de Fase 3, ainda importantes, poderiam ser feitos com menos voluntários e com as candidatas mais promissoras, já em processo de certificação com os dados obtidos nos testes de desafio.

Nos estudos de fase 3, milhares de participantes voluntários recebem a candidata à vacina (ou o placebo) e voltam para casa, tomando as precauções habituais para não serem infectados. Na medida em que alguns deles naturalmente contraem o vírus, eles são então estudados pelos pesquisadores. Este método é mais demorado em termos de determinação de eficácia e segurança, mas produziu bons resultados em 2020 e 2021, no caso da Covid-19, com a intensa e qualificada atenção científica internacional. Temos várias vacinas já aprovadas para uso. A produção mundial, todavia, ainda é insuficiente e demorada. Há mais de 100 vacinas para Covid-19 em estudo no mundo, das quais o Brasil tem 17, algumas delas entrando agora na fase clínica, como a ButanVac, a Versamune e a Spintec.

Com o avanço da vacinação e conseqüente diminuição de casos, é mais difícil e demorado realizar os estudos de fase 3, e também mais difícil justificar o uso de placebo. Este cenário torna os TDHs ainda mais importantes, pois ajudam a superar essas

dificuldades. Em alguns países, como o Brasil, existem múltiplos sistemas que, quando coordenados, proporcionariam maior segurança aos participantes e à sociedade, os TDHs devem realmente ser utilizados. Para focalizar o Brasil em particular, há esses três sistemas: o Sistema Único de Saúde (SUS), um sistema de saúde pública, universal e gratuita; o sistema de avaliação e vigilância ética (CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa; e ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, duas instituições consolidadas de monitoração); e um sistema de excelência em pesquisa científica e tecnológica. Com esses sistemas e grupos de pesquisadores atuando coordenadamente, talvez em uma força-tarefa nacional, estarão presentes condições adequadas para garantir a integridade ética e metodológica para testes de desafio bem-sucedidos.

A razão mais importante contra os TDHs é o risco para os participantes, uma vez que não há nenhum medicamento totalmente eficaz para tratar os voluntários que adoecessem (há, entretanto, medicamentos parcialmente eficazes que, com o manejo clínico correto, mitigam significativamente os riscos); há também os efeitos colaterais a médio e longo prazo, às vezes graves, que poderiam afetar vários órgãos. Apesar de existirem propostas metodológicas que reduzem significativamente os riscos, ainda se sabe que alguns voluntários podem de fato adoecer e que alguns deles poderiam sofrer sérios danos (a morte seria, porém, bastante improvável). A própria candidata a vacina é um risco e os participantes estariam desistindo de uma opção já aprovada e disponível. Além disso, estes riscos são conscientemente produzidos pelos pesquisadores.

Contudo, nós já aceitamos que jovens enfrentem guerras, ou pratiquem esportes radicais, ou, se forem profissionais de saúde, que trabalhem corajosamente na linha de frente contra a Covid-19 e outras doenças perigosas. Além disso, se os testes de desafio fossem conduzidos eticamente, segundo nossa melhor tradição global e local de ética em pesquisa, e como defendido por organizações como a 1DaySooner, com ramificação no Brasil, haveria uma redução ainda mais substancial dos riscos, pois os participantes seriam voluntários mais jovens e saudáveis, e não de grupos vulneráveis da sociedade (tais como presidiários ou pessoas com transtornos mentais), com avaliação psicológica prévia de sua autonomia e altruísmo. Eles teriam assistência médica imediata e de alta qualidade se necessário, em instalações de cuidados especiais.

Uma razão de princípio em prol dos TDHs é que se os participantes (plenamente informados) são autenticamente altruístas, então devemos aceitar sua generosidade e respeitar sua vontade. Fazê-lo é levar a sério sua autonomia e seus direitos individuais e, ao mesmo tempo, buscar o maior bem para o maior número de pessoas. O paternalismo não deve ser aplicado neste caso, pois seria desrespeitoso para com os voluntários e produziria mais prejuízos para todos. Mesmo que o paternalismo se encaixe, até certo ponto, na pesquisa ordinária, estamos em uma situação extraordinária. Os testes de desafio são uma chance de gerar um benefício muito grande, atingindo milhões de indivíduos, em comparação com os riscos que afetam algumas centenas de pessoas, e com seu consentimento plenamente informado. Tal benefício potencial também deve ser levado em conta, juntamente com o risco. Os princípios de beneficência, autonomia e equidade, comumente invocados pelos comitês de ética em pesquisa, justificam suficientemente bem os TDHs. O raciocínio moral, como aquele baseado na regra de ouro (fazer aos outros o que gostaríamos que fizessem a nós, se estivermos na posição deles,

com suas preferências), torna injustificável para nós proibir os estudos de desafio. O altruísmo é outra razão a favor dos testes. A doação in vivo de um rim é um procedimento arriscado (1 morte em 3.400), mas é realizado pelo doador de forma autônoma e altruísta, visando fazer um bem significativo a outro indivíduo, e é considerado universalmente como eticamente aceitável; tal doação, entretanto, é muito mais arriscada do que ser parte de um teste de desafio humano na Covid-19, no qual o risco de morte foi estimado, em um estudo, como sendo 1 em cada 40.000 (MANHEIM et all. 2021), e em outro estudo como somente 1 em 125.000 (RAPEPORT et all. 2021). Além disso, os TDHs visam benefícios significativos para a vida, saúde e economia de milhares a milhões de pessoas. Por todas estas razões, a pesquisa detalhada sobre a teoria e a prática dos TDHs, especialmente com foco no sistema brasileiro de ética em pesquisa (Sistema CEP- CONEP) e saúde pública (SUS e ANVISA), se mostra como um foco relevante de problemas e perspectivas de ética em pesquisa relacionada a pandemias e a contextos pós- pandêmicos, e nossa hipótese é que há condições e limites em que os testes de desafio são éticos e deveriam ser realizados, especialmente no Brasil. O tema também merece divulgação responsável à comunidade, especialmente aos comitês de ética em pesquisa e grupos de pesquisa, ensino e extensão em saúde. Para que alguma prática consistente e boa de TDHs possa vingar, também se precisa pensar criteriosamente o funcionamento dos sistemas de vigilância sanitária. Estes aspectos estão integrados aos tópicos da linha 3 do edital de Humanidades, e os detalhes da pesquisa e produção sobre TDHs também estão conectados intimamente com os temas da medicina baseada em evidência, avaliação em saúde pública, populacional e clínica, questões relacionadas à emergência climática e ética médica.

Problemas enfrentados por este eixo do projeto: O principal é a demora em se conseguir vacinas e remédios, assim como conhecimento médico, em pandemias. Os TDHs são um instrumento a mais, e aparentemente muito eficaz, de se amenizar isso. Outro problema é se tal padrão dos TDHs - que valoriza e aceita o altruísmo esclarecido dos participantes de pesquisa, não deveria ser adotado em contextos pós-pandêmicos e mesmo de modo generalizado. Há riscos nisso. Outro problema é a maneira de viabilizar e realizar TDHs, pois pode ser por iniciativa privada, pública, ou mista, e todos têm problemas.

Objetivos mais específicos: detalhar e analisar a compreensão e as informações disponíveis sobre TDH no mundo; confrontar e avaliar as normas mundiais e nacionais relacionadas de algum modo aos TDHs; propor protocolos específicos para a realização de TDHs; propor projetos de leis e políticas sobre TDHs aos legisladores e agentes políticos do poder executivo; detalhar e analisar a relação das necessidades do SUS e da medicina populacional brasileira, que poderia ser atendida por TDHs; propor interpretações de normas a membros do poder judiciários; propor diálogo crítico com o Conselho Nacional de Saúde (CNS) e com o sistema CEP-CONEP do Brasil.