

Panorama de pesquisas com seres humanos sobre covid-19 no Brasil

Igor Iuco Castro-Silva¹, Jacques Antonio Cavalcante Maciel²

Resumo

A pandemia de covid-19 desafia instituições de pesquisa pela urgência de responder à morbimortalidade provocada pelo vírus. O objetivo deste estudo foi traçar panorama das pesquisas com humanos sobre essa doença no primeiro trimestre de 2020 no Brasil. Dados oficiais de saúde da população e de protocolos de pesquisa sobre a covid-19, distribuídos por estados brasileiros, subsidiaram a análise temporal. Houve crescimento exponencial da incidência do vírus, principalmente nas regiões Norte e Nordeste, apesar da difusão discreta, lenta e assimétrica das pesquisas, concentradas no Sudeste. Os poucos ensaios clínicos entraram na Fase II. A distribuição geográfica de comitês de ética em pesquisa, instituições de ensino superior, investimentos em ciência e tecnologia e unidades assistenciais básicas e hospitalares gera vulnerabilidades estaduais para enfrentar a doença. Acompanhamento longitudinal atento deve ser realizado diante das iniquidades regionais, em defesa dos preceitos bioéticos e da vida humana.

Palavras-chave: Coronavírus. Vírus da Sars. Bioética. Experimentação humana. Ensaio clínico.

Resumen

Panorama de investigaciones con seres humanos sobre covid-19 en Brasil

La pandemia de covid-19 desafía a las instituciones de investigación en la urgencia de responder a la morbilidad y mortalidad causadas por el virus. El objetivo de este estudio fue esbozar una visión general de la investigación con humanos sobre esta enfermedad en el primer trimestre de 2020 en Brasil. Los datos oficiales sobre salud, población y protocolos de investigación sobre covid-19 distribuidos por la unidad federativa brasileña respaldaron un análisis temporal. Hubo un crecimiento exponencial en la incidencia de covid-19, especialmente en las regiones del Norte y Nordeste, a pesar de la diseminación discreta, lenta y asimétrica de la investigación, concentrada en el Sudeste. Los pocos ensayos clínicos estaban en Fase II. La distribución geográfica de los comités de ética de la investigación, las instituciones de educación superior, las inversiones en ciencia y tecnología y las unidades de atención desde la red básica hasta el hospital identificaron los potenciales y vulnerabilidades estatales para hacer frente a la enfermedad. Se debe llevar a cabo un monitoreo longitudinal atento ante las desigualdades regionales, en defensa de los preceptos bioéticos y de la vida humana.

Palabras clave: Coronavirus. Virus del SRAS. Bioética. Experimentación humana. Ensayo clínico.

Abstract

Covid-19 research with humans in Brazil

The Covid-19 pandemic challenges research institutions with the urgent need of responding to the morbidity and mortality caused by the virus. This study aimed to overview studies with humans on this disease in the first three months of 2020, in Brazil. Official data of the population and research protocols on Covid-19, distributed by Brazilian states, supported this temporal analysis. The incidence of the virus has grown exponentially, especially in the North and Northeast regions. Despite the discrete, slow, and asymmetric diffusion of studies, they are concentrated in the Southeast, and few clinical trials have entered Phase II. The geographical distribution of research ethics committees, higher education institutions, investments in science and technology, health centers and hospitals generate state vulnerabilities when addressing the disease. Close longitudinal follow-up should be carried out in the face of regional inequities, to defend bioethical principles and human life.

Keywords: Coronavirus. SARS virus. Bioethics. Human experimentation. Clinical trial.

1. **Doutor** igor.iuco@sobral.ufc.br – Universidade Federal do Ceará (UFC) 2. **Doutor** jacques.maciel@sobral.ufc.br – UFC, Sobral/CE, Brasil.

Correspondência

Igor Iuco Castro-Silva – Universidade Federal do Ceará. Av. Comandante Maurocélvio Rocha Pontes, 100, bloco da pós-graduação CEP 62042-280. Sobral/CE, Brasil.

Declararam não haver conflito de interesse.

Com a doença causada pelo novo coronavírus (covid-19), o mundo moderno enfrenta crise de saúde pública e civilizatória não vista desde a gripe espanhola de 1918, com desafiadora demanda por parte dos contaminados, mesmo com os esforços de governos e instituições de pesquisa¹. O cenário geopolítico global no contexto pandêmico acirra desigualdades econômicas e sociais, assim como a divergência entre países e a Organização Mundial da Saúde (OMS)^{2,3}. A notória cobrança presidencial dos Estados Unidos, no início da pandemia, pela vacina contra a covid-19 em curto tempo mostra o descrédito nas etapas da ciência, que requer diversas fases e estudos pré-clínicos e clínicos⁴. O contágio acelerado, a alta morbimortalidade e a ausência de tratamento farmacológico tornaram o distanciamento social e a biossegurança as únicas armas eficazes contra a covid-19 até o momento⁵.

Após três meses, a pressão política no Brasil se agravou, com discursos dicotômicos sobre o impacto da covid-19, descaso com a alta taxa de letalidade da doença^{6,7} ou subtração de dados epidemiológicos de *sites* oficiais⁸. A manifestação pública de repúdio da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência, da Academia Brasileira de Ciências e de mais 70 entidades⁹ e as ações de secretarias estaduais de saúde buscaram manter a publicação íntegra dos dados em *sites* paralelos e a confiabilidade para tomadas de decisão⁸. É importante desenvolver base de evidências que possibilite melhores padrões de atendimento, novas intervenções e que oriente a gestão da saúde coletiva¹⁰.

Em 2016, a OMS publicou o *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*¹¹ para garantir a validade científica dos direitos e a segurança de participantes em estudos conduzidos durante surtos. A diretriz ressaltava a obrigação moral de realizar pesquisas oportunas, respeitando princípios éticos básicos de estudos com seres humanos¹², dentre os quais se destacam autonomia, beneficência, não maleficência e justiça¹³. Esse principialismo é essencial para pesquisas clínicas, e sua percepção deve ser parcimoniosa para evitar equívocos em condições extremas¹⁴.

Os ensaios incluem processos de supervisão e podem ser realizados rapidamente, sem comprometer a segurança de pesquisas humanas, e os ensaios clínicos randomizados são considerados ideais para fundamentar a inferência causal, apesar de seus limites epistêmicos para abordar a saúde da população e analisar danos e benefícios diretos aos seus participantes¹⁵.

No cenário de estudos sobre a covid-19, há múltiplas controvérsias éticas. O braço placebo das pesquisas abrange riscos físicos individuais, como dor adicional, sofrimento ou morte, e na randomização do braço de tratamento ativo o benefício é incerto, podendo ainda existir danos não reconhecidos¹⁰. Dessa forma, decisões sobre a priorização do tratamento acentuam ainda mais as discussões na mídia e no debate público¹⁶.

Com recursos limitados na pandemia, o benefício coletivo tem precedência sobre o individual, ainda que a solicitação de um paciente por atendimento deva ser respeitada, não se negando sua autonomia. A distribuição imparcial de cuidados críticos de suporte respiratório, como é o caso de ventiladores mecânicos, é regida por valores normalmente não considerados¹⁷. A égide da justiça fica sob tensão, ao permitir que pacientes com covid-19 com melhores resultados sejam priorizados em detrimento de quantidade substancial de cuidados não urgentes, o que terá reflexo negativo em longo prazo¹⁶.

Dessa forma, a pandemia desafia os sistemas de saúde com afluxo de pacientes críticos de magnitude sem precedentes. As medidas para minimizar a lacuna entre necessidades e recursos dependem da redução da transmissão viral e do aumento da capacidade de tratamento, o que pode ser viabilizado por estudos científicos pautados em requisitos éticos¹⁸. Assim, este estudo objetivou traçar panorama inicial das pesquisas sobre a covid-19 realizadas com seres humanos durante o primeiro trimestre da pandemia e de potenciais fatores de inovação e assistência para enfrentar a doença no Brasil, discutidos à luz das normativas bioéticas vigentes.

Material e métodos

Trata-se de estudo de abordagem quantitativa, com análise documental de dados do Ministério da Saúde¹⁹⁻²⁴, Ministério da Educação²⁵ e Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações²⁶ disponibilizados entre março e maio de 2020, durante o primeiro trimestre da pandemia de covid-19 no Brasil. Uma vez que são usados dados secundários oficiais e públicos, foram adotados os princípios bioéticos da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 510/2016²⁷.

Para dimensionar geograficamente o impacto da doença e dos estudos com seres humanos em andamento, a quantidade total de protocolos de pesquisa e a subcategoria de ensaios clínicos aprovados em cada estado e no Brasil foram associadas ao coeficiente de incidência de covid-19 obtido em

distintos momentos. Os dados públicos mensais disponibilizados pelo Ministério da Saúde foram coletados a partir dos boletins epidemiológicos da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), com base em três períodos: T1 (boletim 1, de 23 de março de 2020 ou 13ª semana epidemiológica)¹⁹, T2 (boletim 10, de 24 de abril de 2020 ou 17ª semana epidemiológica)²⁰ e T3 (boletim 19, de 26 de maio de 2020 ou 22ª semana epidemiológica)²¹.

Para determinar o coeficiente de incidência de covid-19 em cada estado e no país, o número de casos confirmados da doença²² foi dividido pela população residente²³ e multiplicado pela base populacional de 100 mil habitantes. Adotou-se análise descritiva simples para a frequência absoluta do número de protocolos de pesquisa e de ensaios clínicos aprovados em cada estado e no Brasil¹⁹⁻²¹.

Os ensaios clínicos registrados no T3²¹ e detalhados na Plataforma Brasil²⁴ foram categorizados de acordo com título do protocolo, quantidade de centros participantes e número de voluntários em Fase I (fase inicial, com voluntários saudáveis, em dezenas), Fase II (estudo terapêutico piloto, com população-alvo, em centenas), Fase III (estudo terapêutico ampliado ou grandes estudos randomizados, multicêntricos, com centenas a milhares de participantes) ou Fase IV (estudo pós-registro, de farmacovigilância, com milhares a milhões de participantes). A frequência relativa das fases dos ensaios clínicos foi expressa em porcentagem na Figura 1.

Para relacionar este cenário à infraestrutura de combate ao vírus em cada estado e no país, foram

formulados dois grupos de análise: Categoria 1, pesquisa e inovação; e Categoria 2, pesquisa e assistência. A primeira contabilizou a frequência absoluta de comitês de ética em pesquisa (CEP) registrados na Plataforma Brasil²⁴, de instituições de ensino superior ativas no cadastro eletrônico do Ministério da Educação²⁵ e do coeficiente de investimentos em ciência e tecnologia (C&T). Este indicador foi calculado pelo total de milhões de reais investidos em C&T, referente à soma de pesquisa, desenvolvimento, atividades científicas e técnicas correlatas no último ano consolidado pelo Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações²⁶, dividido pela população residente²³ e multiplicado pela base populacional de 100 mil habitantes. A Categoria 2 registrou dados divulgados pelo Ministério da Saúde referentes à frequência absoluta de laboratórios de testagem públicos²², equipes de saúde da família²³ e hospitais de referência públicos²². Foi adotada análise descritiva simples para os dados absolutos.

Resultados

A Tabela 1 mostra que o coeficiente de incidência de covid-19 cresceu exponencialmente durante o primeiro trimestre da pandemia em todo o Brasil, principalmente nas regiões Norte e Nordeste. Esse panorama foi acompanhado pelo discreto aumento no número de protocolos de pesquisa sobre a doença, e os ensaios clínicos aprovados corresponderam a pequena parcela do total no Brasil (18,4%), concentrando-se em São Paulo.

Tabela 1. Coeficiente de incidência de covid-19, protocolos de pesquisa e ensaios clínicos aprovados no primeiro trimestre da pandemia, por estado brasileiro

UF	Coeficiente de incidência de covid-19*			Protocolos de pesquisa			Ensaos clínicos aprovados		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
RO	0,16	13,46	175,89	–	–	–	–	–	–
AC	1,27	26,19	519,26	–	1	2	–	–	1
AM	0,75	68,11	714,16	1	5	6	1	3	3
RR	0,37	54,31	459,69	–	–	–	–	–	–
PA	0,06	14,68	302,21	–	1	2	–	–	1
AP	0,12	65,01	781,10	–	–	–	–	–	–
TO	0,31	2,31	168,57	–	–	–	–	–	–
MA	0,03	24,67	319,98	–	–	–	–	–	–
PI	0,19	6,71	109,77	–	–	2	–	–	–
CE	1,78	50,10	394,24	–	1	7	–	1	1
RN	0,36	19,68	132,26	–	–	3	–	–	–
PB	0,05	8,42	195,61	–	2	5	–	–	–
PE	0,44	36,46	293,93	–	3	9	–	–	–
AL	0,20	9,47	195,40	–	1	3	–	–	–
SE	0,43	5,27	231,61	–	3	3	–	–	–

continua...

Tabela 1. Continuação

UF	Coeficiente de incidência de covid-19*			Protocolos de pesquisa			Ensaio clínico aprovado		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T1	T2	T3
BA	0,41	11,52	91,50	–	8	18	–	–	–
MG	0,60	6,10	32,45	–	13	29	–	2	4
ES	0,70	32,93	250,44	–	–	1	–	–	–
RJ	1,37	36,42	231,89	–	17	32	–	7	7
SP	1,62	36,34	181,54	4	89	150	1	18	32
PR	0,49	9,38	28,87	–	9	16	–	1	3
SC	0,94	15,35	94,62	–	2	5	–	–	–
RS	0,75	8,71	57,45	–	15	37	–	–	8
MS	0,75	6,64	36,53	–	1	2	–	–	–
MT	0,06	6,40	43,41	–	1	1	–	1	1
GO	0,33	6,46	35,80	–	2	4	–	–	–
DF	4,13	29,88	215,01	–	3	10	–	1	3
Brasil	0,89	23,34	176,77	5	177	347	2	34	64

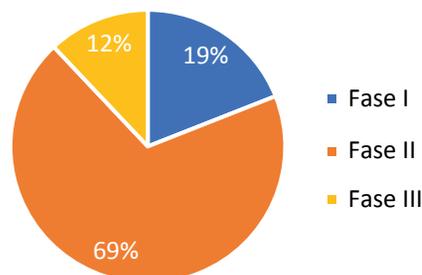
*Base populacional: 100 mil habitantes. T1=23/03/2020, T2=24/04/2020, T3=26/05/2020

Fonte: Brasil¹⁹⁻²³.

Segundo a Figura 1, dos 64 ensaios clínicos aprovados até maio de 2020, 69% encontravam-se na Fase II, não havendo pesquisas nacionais autorizadas em Fase IV. É importante destacar que houve suspensão total de um estudo em São Paulo e parcial de outro estudo no Amazonas, referente a um braço de maior dose, após aprovação dos protocolos.

A Tabela 2 apresenta informações sobre pesquisas com seres humanos relacionadas à inovação ou assistência. Equipes de saúde da família são fundamentais para o primeiro atendimento do paciente com suspeita da doença, e seu número supera o de outras unidades de diagnóstico ou tratamento especializado em todos os estados. Apesar disso, a região Norte apresentou menos equipes do que as demais. A região Sudeste, por sua vez, teve maior

concentração de CEP, instituições de ensino superior e coeficiente de investimentos em C&T, sendo polo de inovação para enfrentar a covid-19.

Figura 1. Ensaio clínico de covid-19 no Brasil, no primeiro trimestre da pandemia

Fonte: Brasil^{21,24}.

Tabela 2. Recursos físicos e financeiros envolvidos em pesquisa, inovação e assistência, por unidade federativa e no país

UF	Categoria 1 – Pesquisa e inovação			Categoria 2 – Pesquisa e assistência		
	Comitês de ética em pesquisa	Instituições de ensino superior	Coeficiente de investimentos em C&T (R\$)*	Laboratórios de testagem públicos	Equipes de Saúde da Família	Hospitais de referência públicos
RO	12	36	5,34 mi	1	355	2
AC	3	14	9,17 mi	1	183	1
AM	15	33	4,00 mi	1	692	6
RR	4	10	5,70 mi	1	134	2
PA	21	89	2,21 mi	2	1.494	11
AP	3	16	0,68 mi	1	180	1
TO	10	33	3,65 mi	1	519	1
MA	9	65	2,18 mi	1	2.082	2
PI	12	52	2,52 mi	1	1.297	1
CE	39	117	3,88 mi	1	2.530	1

continua...

Tabela 2. Continuação

UF	Categoria 1 – Pesquisa e inovação			Categoria 2 – Pesquisa e assistência		
	Comitês de ética em pesquisa	Instituições de ensino superior	Coefficiente de investimentos em C&T (R\$)*	Laboratórios de testagem públicos	Equipes de Saúde da Família	Hospitais de referência públicos
RN	6	34	6,19 mi	1	1.018	2
PB	16	54	6,56 mi	1	1.453	2
PE	32	145	3,01 mi	1	2.300	2
AL	5	36	0,88 mi	1	897	1
SE	4	26	3,63 mi	1	651	1
BA	49	179	4,13 mi	1	3.810	1
MG	96	370	5,29 mi	1	5.597	1
ES	15	85	4,35 mi	1	780	2
RJ	69	167	7,81 mi	2	2.295	1
SP	204	696	25,76 mi	1	5.241	1
PR	57	225	11,27 mi	1	2.327	7
SC	37	124	8,10 mi	1	1.825	2
RS	60	148	4,16 mi	1	1.929	2
MS	6	46	5,42 mi	1	629	1
MT	13	71	7,75 mi	1	730	1
GO	26	134	4,40 mi	1	1.541	2
DF	23	95	11,32 mi	1	454	1
Brasil	846	3.100	9,77 mi	29	42.943	58

*Base populacional: 100 mil habitantes; C&T: ciência e tecnologia

Fonte: Brasil²²⁻²⁶.

Discussão

As pesquisas com seres humanos no Brasil durante a pandemia são essenciais para gerar dados sobre a doença e devem primar pelos princípios éticos da Resolução CNS 466/2012²⁸. As demais normatizações vigentes no país estão em contínuo aprimoramento²⁹ e também podem contribuir nesse contexto. Podem ser citadas, por exemplo, a Resolução CNS 510/2016²⁷ para pesquisas em ciências humanas, a Resolução CNS 553/2017³⁰, que aborda direitos e deveres do usuário de saúde, e a Carta Circular CNS 166/2018³¹, com condutas para relatos de casos. Além disso, a Resolução CNS 580/2018³² discute pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS), e a Resolução CNS 588/2018³³ apresenta a Política Nacional de Vigilância em Saúde.

As representações máximas da autonomia em pesquisas clínicas são o termo de consentimento livre e esclarecido e o termo de assentimento – documento análogo para menor de idade ou legalmente incapaz²⁸. Em tempos de isolamento social como estratégia maior de mitigação da covid-19 no território brasileiro³⁴, obter a assinatura física dos participantes torna-se mais difícil, mas mesmo pesquisas com coleta remota de dados devem

atestar eletronicamente sua anuência ou justificar sua ausência, em caso de dados secundários^{35,36}.

A não maleficência se expressa na ideia de não expor indivíduos a tratamentos com efeitos nocivos. Aqui se reforça a cautela necessária para estudos clínicos e na Fase II, ainda escassos no Brasil, diferentemente de cenários com maior histórico de surtos, como a China, onde prevalecem pesquisas de intervenção¹². Não há até o momento agentes farmacológicos aprovados em todas as fases e isentos de riscos para o tratamento do vírus, mas já há relatos de efeitos adversos fatais em pacientes sob uso de drogas-teste³⁷⁻⁴⁰. Mesmo assim, a hidroxiquina e a cloroquina foram liberadas pelo Ministério da Saúde brasileiro para pacientes em estado grave no país⁴¹.

A controvérsia se estendeu ao âmbito científico internacional, já que estudo publicado na revista *The Lancet*⁴² concluiu equivocadamente que esses medicamentos eram eficazes. No entanto, os próprios editores⁴³ do periódico e 120 cientistas⁴⁴ de 26 países – em sua maioria asiáticos, europeus e africanos, alguns poucos da Oceania e das Américas, e nenhum do Brasil – se manifestaram contra os falsos resultados do artigo. Depois de 13 dias da publicação inicial, os próprios autores do estudo se retrataram⁴⁵,

revelando ser este período de intenso debate acadêmico global sobre a confiabilidade e repercussão das pesquisas para a proteção de participantes.

O coeficiente de incidência apresentado no presente estudo refuta a corrente negacionista da covid-19⁴⁶, comprovando ser grave problema de saúde pública, e a pesquisa clínica tem importante papel para auxiliar direta ou indiretamente a população²⁸. Contudo, a falta de benefícios claros em protocolos de pesquisa sobre a doença pode criar conflitos quando os riscos são altos, como foi observado na China em propostas para uso de interferon alfa e medicina tradicional, ou quando o nível de biossegurança é inadequado¹².

As decisões prioritárias baseadas em ensaios clínicos devem ser confiadas a médicos e equipes experientes, que aplicarão todos os recursos disponíveis². Na pandemia, diante do alto risco de contágio, os direitos individuais do paciente internado com covid-19 de ter acompanhante ou de seu familiar acompanhar seu funeral ou permitir a necropsia são limitados, e isso deve ser entendido como condição de exceção⁴⁷. À medida que surgem novas pesquisas sobre a eficácia de medicamentos, equipamentos de proteção individual e de suporte, mudanças práticas podem ser justificadas em benefício dos enfermos^{28,30,32,33}.

Ressalta-se o tímido avanço de protocolos de pesquisa no Brasil e a importância de investimentos contínuos em C&T, já que a escassez de recursos pode gerar decisões conflituosas relacionadas à beneficência e não maleficência¹⁶. As distribuições assimétricas de investimentos e polos de ensino, pesquisa e assistência verificadas neste estudo desvelam inequidades no combate à covid-19 no Brasil. O país tornou-se um dos epicentros da doença, cuja distribuição geográfica é marcada pela interiorização⁵, com regiões metropolitanas propagando o vírus para cidades mais carentes do interior⁴⁸.

A região Norte foi afetada mais tardiamente, porém a incidência da covid-19 foi crescente e preocupante, e houve maior risco de colapso hospitalar^{34,48}, o que corrobora os achados deste estudo. O acesso a diferentes serviços do SUS é direito universal e integral dos usuários³⁰ e deve ser preservado, independentemente da decisão pessoal de participar em pesquisas³². Protocolos com territórios, pessoas e grupos em situação de maior risco ou vulnerabilidade³³ e emergências de saúde pública têm caráter especial e de urgência de análise, com estratégias de redução de desigualdades sociais e de saúde como prioridades^{32,33}.

A previsão orçamentária é item importante em pesquisas de assistência na rede do SUS³² e para a vigilância sanitária³³, o que legitima a discussão sobre a sustentabilidade de recursos para o bem-estar da população brasileira. A covid-19 confronta profissionais de saúde com dilemas extremamente difíceis, e nenhum algoritmo isolado pode dar orientação completa ou aliviar o fardo médico da triagem individual, que pondera entre beneficência e justiça em situações exíguas⁴⁹.

O reconhecimento da apreciação ética em situações de emergência em saúde pública gera maior articulação entre instituições de pesquisa, sistemas de saúde e comunidade na priorização de pesquisas que melhorem o bem-estar e diminuam a mortalidade em curto prazo, especialmente em contextos de superlotação de hospitais^{2,49}.

A celeridade da avaliação de pesquisas sobre a covid-19 pode ser positiva, como verificado por comitês de ética na China, onde reuniões colegiadas antes mensais passaram a ser quase diárias, e pareceres começaram a ser liberados para decisão final direta, em média, em 2,13 dias, com 1,81 dia a mais em caso de nova submissão durante a pandemia¹². Este padrão é muito mais dinâmico que no Brasil, cujos prazos médios para emissão de pareceres variam de 30 dias, pelos CEP, a 60 dias, pela Conep²⁹.

Estudo multinacional envolvendo Alemanha, Itália, Espanha, França, Reino Unido, Bélgica, Países Baixos, Áustria, Dinamarca e Suécia mostrou que cada um desses países recebe mais de 200 ensaios clínicos de medicamentos por ano, com predomínio geral da Fase III sobre as Fases I, II e IV⁵⁰. Houve flutuações atribuídas às influências políticas e de patrocínio comercial na Europa Ocidental, com decréscimo de 4% nas propostas entre 2007 e 2011, estagnação entre 2012 e 2013 e aumento de 10% entre 2014 e 2015⁵⁰. Na Suíça, os ensaios clínicos randomizados custaram em média US\$ 72 mil, com intervalos de aprovação distintos em centro participante único na comparação entre os CEP (de 82 a 92 dias) e a agência regulatória Swissmedic (27 a 49 dias)³⁶.

No Brasil, esses ensaios dependem muito da infraestrutura dos centros participantes, sendo a participação multicêntrica recomendada para reduzir custos. Para se produzir novo fármaco, um dossiê de desenvolvimento clínico do medicamento é analisado paralelamente pelas instâncias éticas do sistema CEP/Conep e regulatórias da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Somente após aprovação de ambas o estudo pode ser iniciado *in loco*.

O tempo para a Anvisa se manifestar varia: é de 180 dias para as Fases I ou II e 90 dias para as demais. A questão do tempo é relevante nesses estudos, mas é preciso ponderar segurança dos voluntários e rapidez, resguardando-se as boas práticas de pesquisa²⁹. Essas considerações impactam as pesquisas nacionais sobre a covid-19, que majoritariamente testam cloroquina e hidroxicroquina, além de outras formas terapêuticas, como a associação com azitromicina, lopinavir/ritonavir, nitazoxanida, eculizumabe, tocilizumabe, sarilumabe, ivermectina, plasma convalescente e células-tronco mesenquimais²¹.

Casos de suspensão de ensaios em andamento no Brasil, mesmo em universo amostral ainda pequeno e recente, reforçam o debate da ética no decorrer do estudo. O “jeitinho brasileiro”, construto cultural usado como estratégia para resolver problemas, não pode abandonar critérios científicos e o comprometimento com a qualidade das pesquisas no país⁵¹.

Nesse sentido, a inteligência astuciosa ou *métis*, que remete ao pensamento grego antigo, nasce do encontro com novos desafios, e sua psicodinâmica flexível nos lembra que novas táticas operacionais sempre estiveram presentes na produção humana, mas não devem desqualificar ou subverter a qualidade do saber⁵². Considerando

a busca imediata por resultados durante a pandemia, deve-se reconhecer o papel do pesquisador de proteger pacientes e voluntários contra riscos ou danos significativos, que, caso ocorram, devem ser comunicados aos CEP para a readequação ou suspensão do estudo²⁸.

A limitação deste estudo está relacionada ao curto intervalo de tempo analisado, correspondente ao primeiro trimestre da pandemia em 2020. Entretanto, o panorama inicial das pesquisas com seres humanos e o dimensionamento de recursos de C&T no Brasil contribuem para a tomada de decisão no combate à doença.

Considerações finais

Apesar do crescimento exponencial da covid-19, pesquisas iniciais com seres humanos no Brasil tiveram difusão discreta, lenta e assimétrica nos estados, com ensaios clínicos concentrados na Fase II. A distribuição geográfica de recursos e assistência gera avanços e vulnerabilidades estaduais no enfrentamento da doença. Portanto, acompanhamento longitudinal deve ser realizado diante das iniquidades regionais, em defesa dos preceitos bioéticos e da vida humana.

Referências

1. Angelos P. Surgeons, ethics, and covid-19: early lessons learned. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];230(6):1119-20. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.03.028
2. Arora A, Arora A. Ethics in the age of covid-19. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];889-90. DOI: 10.1007/s11739-020-02368-2
3. Hiscott J, Alexandridi M, Muscolini M, Tassone E, Palermo E, Soultsioti M, Zevini A. The global impact of the coronavirus pandemic. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];53:1-9. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.010
4. Thorp HH. Do us a favor. *Science* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];367(6483):1169. DOI: 10.1126/science.abb6502
5. Maciel JAC, Castro-Silva II, Farias MR. Análise inicial da correlação espacial entre a incidência de covid-19 e o desenvolvimento humano nos municípios do estado do Ceará no Brasil. *Rev Bras Epidemiol* [Internet]. 2020 [acesso 22 jun 2020];23:E200057. DOI: 10.1590/1980-549720200057
6. Covid-19 in Brazil: “So what?” [editorial]. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso 23 jun 2020];395(10235):1461. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31095-3
7. Silva R, Pasti D. Da “gripezinha” ao “e daí?”: as falas de Bolsonaro em cada fase da pandemia. *Gazeta* [Internet]. Política; 7 jul 2020 [acesso 8 ago 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2FKMFKZ>
8. Rosário M. Covid-19: sites paralelos divulgam dados oficiais apagados pelo governo. *Veja* [Internet]. Saúde; 8 jun 2020 [acesso 8 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3j9jH56>
9. Mais de 70 entidades assinam nota contra ocultação de dados de covid-19 pelo governo. *Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência* [Internet]. 8 jun 2020 [acesso 8 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3jgW9eH>
10. Coelho MTP, Rodrigues JFM, Medina AM, Scalco P, Terribile LC, Vilela B *et al*. Exponential phase of covid-19 expansion is driven by airport connections. *MedRxiv* [Internet]. 6 maio 2020 [acesso 8 jun 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.02.20050773
11. World Health Organization. *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks* [Internet]. Geneva: WHO; 2016 [acesso 9 nov 2020]. Disponível: <https://bit.ly/37x8pp7>

12. Zhang H, Shao F, Gu J, Li L, Wang Y. Ethics committee reviews of applications for research studies at 1 hospital in China during the 2019 novel coronavirus epidemic. *JAMA* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];323(18):1844-6. DOI: 10.1001/jama.2020.4362
13. World Economic Forum. Code of ethics [Internet]. Geneva: WEF; 2018 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3dN4iWX>
14. Kirkpatrick JN, Hull SC, Fedson S, Mullen B, Goodlin SJ. Scarce-resource allocating and patient triage during the covid-19 pandemic: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];76(1):85-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.006
15. Meagher KM, Cummins NW, Bharucha AE, Badley AD, Chlan LL, Wright RS. Covid-19 ethics and research. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];95(6):1119-23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.019
16. Herreros B, Gella P, Real de Asua D. Triage during the covid-19 epidemic in Spain: better and worse ethical arguments. *J Med Ethics* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];46(7):455-8. DOI: 10.1136/medethics-2020-106352
17. Rawlings A, Brandt L, Ferreres A, Asbun H, Shaddock P. Ethical considerations for allocation of scarce resources and alterations in surgical care during a pandemic. *Surg Endosc* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020]. DOI: 10.1007/s00464-020-07629-x
18. Leclerc T, Donat N, Donat A, Pasquier P, Libert N, Schaeffer E *et al.* Prioritisation of ICU treatments for critically ill patients in a covid-19 pandemic with scarce resources. *Anaesth Crit Care Pain Med* [Internet]. 2020 [acesso 8 jun 2020];39(3):333-9. DOI: 10.1016/j.accpm.2020.05.008
19. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa: edição especial coronavírus (covid-19): relatório semanal 1 [Internet]. 23 mar 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/35hIFu3>
20. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa: edição especial coronavírus (covid-19): relatório semanal 10 [Internet]. 24 abr 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2FP5tc2>
21. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Boletim Ética em Pesquisa: edição especial coronavírus (covid-19): relatório semanal 19 [Internet]. 26 maio 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2T9JTBR>
22. Brasil. Ministério da Saúde. Coronavírus Brasil [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2Hhtitl>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Datasus: Tabnet [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3dPX58D>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Plataforma Brasil [Internet]. 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/35Z2gzC>
25. Brasil. Ministério da Educação. Cadastro Nacional de Cursos e Instituições de Educação Superior: Cadastro e-MEC [Internet]. 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/38clq7K>
26. Brasil. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovações. Recursos aplicados: governos estaduais: 2.3.4 Brasil: dispêndios dos governos estaduais em ciência e tecnologia (C&T) por região, unidade da federação e atividade, 2000-2017 [Internet]. 2019 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3kXsybT>
27. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 510, de 7 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em ciências humanas e sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 98, p. 44, 24 maio 2016 [acesso 29 maio 2020]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/31ONVJb>
28. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 12, p. 59, 13 jun 2013 [acesso 29 maio 2020]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3esS2LS>
29. Gouy CML, Porto TF, Penido C. Avaliação de ensaios clínicos no Brasil: histórico e atualidades. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2018 [acesso 29 maio 2020];26(3):350-9. DOI: 10.1590/1983-80422018263254
30. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 553, de 9 de agosto de 2017. Aprova a atualização da Carta dos Direitos e Deveres da Pessoa Usuária da Saúde. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 10, p. 41-4, 15 jan 2018 [acesso 29 maio 2020]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/34YM9CR>
31. Conselho Nacional de Saúde. Carta circular CNS nº 166, de 12 de junho de 2018 [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 21 jun 2018 [acesso 26 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3kTy2Em>
32. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 580, de 22 de março de 2018. Regulamenta o disposto no item XIII.4 da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece que as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) serão contempladas em resolução específica, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 135, p. 55, 16 jul 2018 [acesso 29 maio 2020]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3erWgmj>
33. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 588, de 12 de julho de 2018. Institui a Política Nacional de Vigilância em Saúde. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 155, p. 87-90, 13 ago 2018 [acesso 29 maio 2020]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/2JBy6ei>

34. Costa GS, Cota W, Ferreira SC. Metapopulation modeling of covid-19 advancing into the countryside: an analysis of mitigation strategies for Brazil. *MedRxiv* [Internet]. 13 maio 2020 [acesso 29 maio 2020]. DOI: 10.1101/2020.05.06.20093492
35. Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE *et al.* OpenSAFELY: factors associated with covid-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *MedRxiv* [Internet]. 7 maio 2020 [acesso 29 maio 2020]. DOI: 10.1101/2020.05.06.20092999
36. Speich B, Schur N, Gryaznov D, Von Niederhäusern B, Hemkens LG, Schandelmaier S *et al.* Resource use, costs, and approval times for planning and preparing a randomized clinical trial before and after the implementation of the new Swiss human research legislation. *PLoS ONE* [Internet]. 2019 [acesso 29 maio 2020];14(1):e0210669. DOI: 10.1371/journal.pone.0210669
37. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC *et al.* A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];383:517-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638.X
38. Lane JCE, Weaver J, Kostka K, Duarte-Salles T, Abrahao MTF, Alghoul H *et al.* Safety of hydroxychloroquine, alone and in combination with azithromycin, in light of rapid wide-spread use for covid-19: a multinational, network cohort and self-controlled case series study. *MedRxiv* [Internet]. 31 maio 2020 [acesso 8 jun 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.08.20054551
39. Borba MGS, Val FA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M *et al.* Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (Sars-CoV-2) infection: preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv* [Internet]. 16 abr 2020 [acesso 29 maio 2020]. DOI: 10.1101/2020.04.07.20056424
40. Rana DRSJB, Dulal S. Therapeutic application of chloroquine and hydroxychloroquine in clinical trials for covid-19: a systematic review. *MedRxiv* [Internet]. 10 abr 2020 [acesso 29 maio 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040964
41. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Novo coronavírus; 31 mar 2020 [acesso 8 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/32geeUf>
42. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020]. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
43. The Lancet Editors. Expression of concern: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];395(10240):E102. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31290-3
44. Watson J, Adler A, Agweyu A, Prieto-Alhambra D, Amaravadi R, Anaya J-M *et al.* Concerns regarding the statistical analysis and data integrity [Internet]. 2020 [acesso 6 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2U0vEzP>
45. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];395(10240):1820. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6
46. Covid-19: a human rights checklist. Human Rights Watch [Internet]. 2020 [acesso 12 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2IaSQJO>
47. Calmon M. Considerations of coronavirus (covid-19) impact and the management of the dead in Brazil. *Forensic Sci Int* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];100110. DOI: 10.1016/j.fsr.2020.100110
48. Cota W. Monitoring the number of covid-19 cases and deaths in Brazil at municipal and federative units level. *SciELO Preprints* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];e362. DOI: 10.1590/SciELOPreprints.362
49. Hulsbergen AFC, Eijkholt MM, Balak N, Brennum J, Bolger C, Boher A-M *et al.* Ethical triage during the covid-19 pandemic: a toolkit for neurosurgical resource allocation. *Acta Neurochir* [Internet]. 2020 [acesso 29 maio 2020];162:1485-90. DOI: 10.1007/s00701-020-04375-w
50. Dombrowsky T, Hædersdal M, Lassen U, Thomsen SF. Development in the number of clinical trial applications in Western Europe from 2007 to 2015: retrospective study of data from national competent authorities. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [acesso 29 maio 2020];7(7):e015579. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-015579
51. Farias SA. The Brazilian little way in academia. *BAR Braz Adm Rev* [Internet]. 2018 [acesso 29 maio 2020];15(1):e180035. DOI: 10.1590/1807-7692bar2018180035
52. Silva JTA, Muniz HP. Considerações sobre a méfis, a inteligência astuciosa. *Mnemosine* [Internet]. 2017 [acesso 29 maio 2020];13(2):309-31. Disponível: <https://bit.ly/3l65Azg>

Participação dos autores

Igor Iuço Castro-Silva concebeu o estudo e, com Jacques Antonio Cavalcante Maciel, coletou e analisou dados, redigiu o artigo e realizou sua revisão crítica.

Igor Iuço Castro-Silva

 0000-0003-4815-6357

Jacques Antonio Cavalcante Maciel

 0000-0002-2293-8433

Recebido: 13. 6.2020

Revisado: 24. 9.2020

Aprovado: 1.10.2020