

Aspectos bioéticos envolvidos nos testes de vacinas contra o vírus SARS-COV-2

Bioethical aspects involved in vaccine testing against SARS-COV-2 virus

Aspectos bioéticos involucrados en las pruebas de vacunas contra el virus SARS-COV-2

Recebido: 24/11/2020 | Revisado: 01/12/2020 | Aceito: 12/12/2020 | Publicado: 14/12/2020

Gabriel Magalhães Cairo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0891-9439>

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil

E-mail: leirbag_@hotmail.com

Miucha Muniz Pereira Antonio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8055-0226>

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil

E-mail: miumuniz@hotmail.com

Vanessa Almeida Cardoso Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-1074>

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil

E-mail: vanessaacs@outlook.com

Charles Souza Santos

ORCID: 0000-0001-5071-0359

Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Brasil

E-mail: charlesss@uesb.edu.br

Resumo

Objetivo: analisar as produções científicas que discorrem sobre a relação entre a bioética e a realização de testes de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2. Metodologia: trata-se de uma revisão integrativa, onde o levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados MEDLINE, SCIELO e BVS, através dos descritores “*bioethics*”, “*COVID*” e “*vacinne*” associados por meio do operador booleano “AND”. A análise dos dados foi realizada de forma descritiva com base na leitura integral dos artigos, categorização, síntese, extração e interpretação dos dados. Resultado: a pesquisa mostrou que a população utilizada nos estudos foram: 68,2% estudos de desafio com seres humanos (HCS), 9,1% tratavam-se de pesquisa com a população em geral e 22,7% de pesquisas com populações específicas (gestantes,

negros, população encarcerada e crianças). Conclusão: nesse ponto é notório a falta de consenso entre os estudos analisados, embora a maior parte dos estudos argumentem em favor da realização dos estudos de desafio, outros são taxativos em afirmar que os testes não têm amparo bioético.

Palavras-chave: Infecções por coronavírus; Bioética; Doenças preveníveis por vacina.

Abstract

Objective: to analyze scientific productions that disagree about the relationship between bioethics and vaccine tests' performance against the SARS-CoV-2 virus. Methodology: This is an integrative review, where a bibliographic survey was carried out in the MEDLINE, SCIELO, and VHL databases, using two descriptors "bioethics", "COVID" and "vaccine" associated through the Boolean operator "AND". The analysis of two data was performed descriptively from the comprehensive reading of two articles, categorization, sitting, extraction, and interpretation of two data. Result: the research showed that the population used for our studies was: 68.2% of challenge studies with human beings (HCS), 9.1% of research with the general population and 22.7% of studies with specific populations (pregnant women, blacks, incarcerated population and children), Conclusion: not considered and notorious in the absence of consensus among the studies analyzed, two more studies argue in favor of carrying out two challenge studies, others are exhaustive in stating that the tests without bioethical protection .

Keywords: Coronavirus infections; Bioethics; Vaccine-preventable diseases.

Resumen

Objetivo: analizar las producciones científicas que discrepan sobre la relación entre la bioética y la realización de pruebas de vacunas contra el virus SARS-CoV-2. Metodología: se trata de una revisión integradora, en la que el estudio bibliográfico se realizó en las bases de datos MEDLINE, SCIELO y BVS, utilizando los descriptores "bioethics", "COVID" y "vaccine" asociados a través del operador booleano "AND". El análisis de dos datos se realizó de manera descriptiva, basándose en la lectura completa de los artículos, la categorización, la síntesis, la extracción y la e interpretación de dos datos. Resultado: la investigación demostró que la población utilizada em los estudios fue: 68,2% de estudios de desafío con seres humanos (HCS), 9,1% fueron investigaciones con población general, y 22,7% fueron de estudios con poblaciones específicas (mujeres embarazadas, negros, población encarcerada y niños), Conclusión: en este punto, la falta de consenso entre los estudios analizados es

notoria, aunque la mayoría de los estudios argumentan a favor de realizar estudios de desafío, otros son inflexibles en cuanto a que las pruebas no tienen apoyo bioético.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus; Bioética; Enfermedades prevenibles por vacunación.

1. Introdução

O início de 2020 ganhou destaque internacional em virtude do surto gerado por variação de um vírus, que causou uma pneumonia misteriosa, sendo o primeiro caso identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan na China, se alastrando para os demais continentes. Este surto foi caracterizado posteriormente como uma pandemia pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que declarou em março de 2020 situação de emergência em saúde pública de interesse internacional (Who, 2020).

Trata-se de um vírus isolado a princípio em 1937 e em 1965 identificado como coronavírus, em decorrência do seu perfil microscópico ser semelhante a uma coroa. Nos anos de 2002 e 2003, a OMS notificou 774 óbitos devido a síndrome respiratória aguda grave (SARS) e, em 2012, foram confirmadas 858 mortes causadas pela síndrome respiratória do oriente médio (MERS) (Chang, Yan e Wang 2020). Após oito anos, o mundo se depara com o RNA do vírus em mutação (SARS-CoV-2) causador da *Corona Virus Disease* no ano de 2019 (COVID-19), se propagando sobretudo de forma assintomática, sendo infecções emergentes, porém na maioria das vezes com sintomas mais leves do que a SARS e MERS, no entanto com uma maior transmissibilidade na população (Who, 2020).

A situação é caótica, tendo em vista que, a transmissão do vírus ocorre pelas vias respiratórias dos seres humanos em contato próximo, seja ela por intermédio de gotículas e/ou secreções. A literatura descreve a sintomatologia do coronavírus nos indivíduos sintomáticos como semelhantes aos da gripe, incluindo febre, tosse, dispneia, mialgia e fadiga. Sendo observado também perda de olfato (anosmia) e paladar (ageusia). Os casos graves são caracterizados por pneumonia, síndrome respiratória aguda grave, sepse e choque séptico (Ghebreyesus, 2020).

O número de casos confirmados, bem como a evolução da doença e o quantitativo dos óbitos no mundo, mostra uma associação entre as medidas de prevenção que foram implantadas pelo estado e governo através das autoridades de saúde com rigor na população, da mesma forma que, observou-se um impacto no enfrentamento e na progressão desses casos, com estas intervenções (Oliveira, Lucas, e Iquiapaza, 2020). No entanto, a medida mais

adequada seria o desenvolvimento e utilização de uma vacina contra o SARS-CoV-2 para conter a progressão da doença (Pang et al. 2020).

Estudos mostram que existem mais de 160 vacinas candidatas para testes clínicos em todo o mundo, onde várias plataformas moleculares foram identificadas e estão sendo experimentados e testados para a produção do imunobiológico. Tendo em vista que, essa doença é recente, o ciclo de desenvolvimento da vacina deve ser realizado em sua íntegra, sendo necessário incluir todas as fases de preparação, desde os ensaios clínicos com participantes, a fabricação, aprovação, licenciamento, distribuição e implementação. Esse processo geralmente pode levar anos (Kamble e Dubhashi 2020).

Contudo, em decorrência da crise global vivenciada atualmente, esse cronograma foi reduzido e deverá ser cumprido em alguns meses. Embora estejam sendo feitos diversos esforços para o desenvolvimento da vacina contra o vírus, existem vários desafios e questões éticas envolvidas (Kamble e Dubhashi 2020).

O ritmo acelerado da pesquisa para a vacina aconteceu desde o início dos ensaios em humanos com vacinas candidatas, acompanhados por campanhas informativas para considerar a significância dos estudos de desafio em seres humanos, modernamente referidos como “infecção controlada em seres humanos” conhecidos pela sigla inglês HCS (*Human infection challenge studies*) (Plotkin e Caplan 2020; Schaefer, Tam, Savulescu e Voo 2020).

Todavia, os estudos de desafios com humanos são eticamente sensíveis e levam em consideração várias questões controversas e mal resolvidas na ética da pesquisa, visto que envolve riscos elevados para voluntários saudáveis e para terceiros, além da incerteza sobre as consequências da infecção intencional, sem contar o curto período em que este foi produzido o que gera uma baixa confiança inicialmente da comunidade frente aos resultados obtidos (Spinola et al. 2020).

Neste cenário surgem as seguintes questões: Quais são as produções científicas que discorrem sobre a relação entre a bioética e a realização de testes de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2? Há consenso a respeito da realização dos testes ou a partir deles surgem dilemas bioéticos? Face ao exposto, este estudo tem como objetivo analisar as produções científicas que discorrem sobre a relação entre a bioética e a realização de testes de vacinas contra o novo coronavírus.

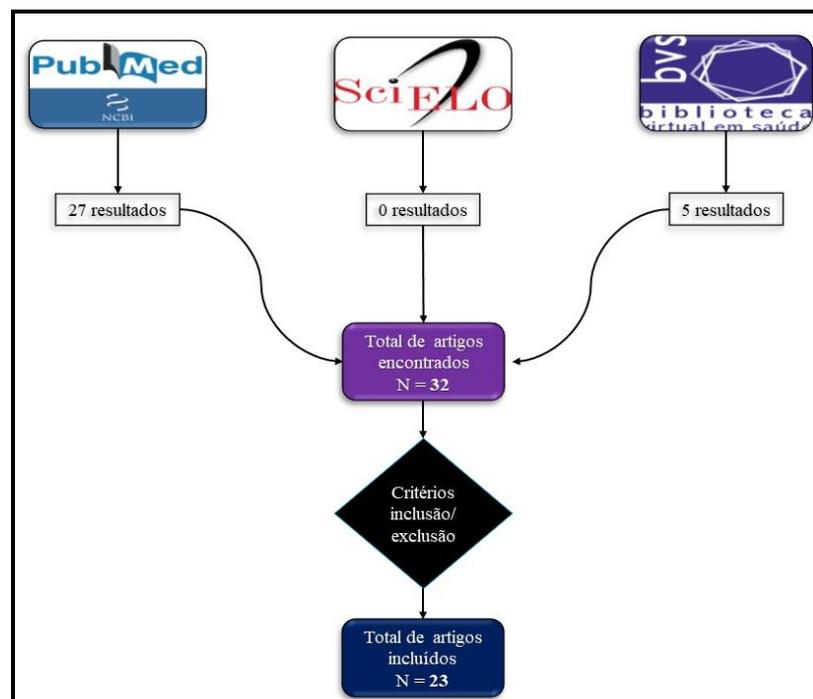
2. Metodologia

Este é um estudo de revisão integrativa da literatura que buscou melhor compreender e aprofundar-se nas discussões, do ponto de vista bioético, acerca dos testes de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados MEDLINE, SCIELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), através dos descritores “*bioethics*”, “*COVID*” e “*vacinne*” associados por meio do operador booleano “AND”.

Os critérios de inclusão definidos foram artigos completos publicados nos últimos 5 anos na língua inglesa, espanhola ou portuguesa que retratassem a temática do dilema bioético na testagem de vacinas contra o novo coronavírus em humanos. Os critérios de exclusão, foram artigos duplicados, incompletos, resumos, indisponíveis na íntegra e publicados antes do ano de 2016. Foram excluídos também artigos que não traziam a discussão sobre dilemas bioéticos relacionados aos testes clínicos de vacinas contra o vírus SARS-CoV-2.

Conforme observado no diagrama, representado pela figura 01, 32 artigos foram encontrados nas 3 bases de dados selecionadas. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 23 artigos foram selecionados. Lidos em sua íntegra, foram categorizados e sintetizados conforme o quadro em anexo, para análise e interpretação dos dados.

Figura 1. Diagrama demonstrando as bases de dados selecionadas resultados obtidos, seleção e quantitativo de artigos incluídos para análise.



Fonte: Autores.

A identificação dos artigos foi conduzida por três mestrandos autores desta pesquisa, simultaneamente e de modo independente, que elegeram inicialmente as referências nas bases de dados supracitadas. Em caso de discordância entre os autores foi realizada uma discussão para avaliar a necessidade de inclusão ou não. Para complementar o estudo ficou acordado consultar um quarto pesquisador externo com experiência em bioética. Em seguida, os autores selecionaram as publicações elegíveis para a revisão, mediante a leitura de seus títulos e resumos.

A análise dos dados foi realizada de forma descritiva com base na leitura integral dos artigos, categorização, síntese, extração e interpretação dos dados (Souza; Silva e Carvalho 2010).

3. Resultados e Discussão

Dos 23 estudos eleitos para análise nesta revisão, 15 (65,21%) abordaram estudos de desafio com seres humanos (HCS), 2 (8,69%) constituíram pesquisas com a população em geral e 6 (26,7%) foram pesquisas acerca de populações específicas (gestantes, negros, população encarcerada e crianças). Dos artigos que debateram os HCS a maioria são favoráveis ao teste de vacinas candidatas contra SARS-COV-2 por este desenho metodológico, sob justificativa da possibilidade de acelerar o processo de lançamento das vacinas candidatas de maneira eficaz (Eyal, Lipsitch, e Smith 2020a). Contudo, existe um risco de problemas de segurança significativos de médio e longo prazo após a licença da candidata, sendo um dano potencial, à confiança da vacina em geral seria incalculável (Spinola et al. 2020).

No Quadro 1 apresentado a seguir, pode-se verificar a síntese dos artigos incluídos neste estudo, autores e ano de publicação, local do estudo, tipo de estudo e desfecho da pesquisa.

Quadro 1. Distribuição dos estudos segundo autores/ ano de publicação, título do artigo, população/ local do estudo, tipo de estudo e desfecho da pesquisa (2000-2020).

Autores & data de publicação	Título do Artigo	Local Estudo	Tipo do Estudo	Desfecho
Jamrozik E, Heriot GS, Selgelid MJ. & 08/2020	Estudos de desafio de infecção humana por coronavírus: avaliando benefícios e riscos potenciais.	Reino Unido/ Europa	Revisão de Literatura	As avaliações éticas dos benefícios e riscos do SARS-CoV-2 para os estudos controlados de infecção humana, devem ser sistemáticos e devem levar em consideração o cenário de pandemia em que esses estudos podem ocorrer.
Kolber AJ. & 01-06/2020	Por que nós (provavelmente) devemos infectar deliberadamente.	EUA	Revisão de Literatura	Os ensaios clínicos (HCS) são eticamente obrigatórios, sujeitos a considerações difíceis de avaliar relacionadas às relações públicas. A ética dos HCS para o novo coronavírus é direta, não ignorando os fatores psicológicos e políticos que afetam os testes de vacinas.
Eyal N, Lipsitch M. & 07/2020	Opinião: É ético testar vacinas promissoras de coronavírus contra outras menos promissoras.	EUA	Revisão de Literatura	Os testes de eficácia, pelo menos antes da aprovação e implementação, podem e devem prosseguir sem demora.
Steel R, Buchak L, Eyal N. & 07/2020	Por que as contínuas incertezas não são razão para adiar os testes de desafio para vacinas contra o coronavírus.	EUA	Revisão de Literatura	É provável que haja adultos capacitados mais do que suficientes e dispostos a participar de um HCS, mesmo na incerteza atual.
Eyal N. & 07/2020	Hesitação desnecessária em testes de vacinas humanas.	EUA	Revisão de Literatura	Os riscos de um HCS conduzido adequadamente são baixos e o valor social do desenvolvimento rápido da vacina SARS-CoV-2 é alto o suficiente para que esses estudos conduzidos adequadamente com uma chance justa de acelerar esse desenvolvimento continuem sendo uma estratégia legítima.
Monrad JT & 05/2020	Considerações éticas para ensaios de vacinas epidêmicas.	EUA	Revisão de Literatura	Dilema ético surge quando uma vacina eficaz foi desenvolvida com sucesso contra uma doença epidêmica e os pesquisadores procuram testar a eficácia de outra vacina para o mesmo patógeno em ensaios clínicos envolvendo seres humanos.
Momtazmanesh S, OHCS HD, Uddin LQ, et al., & 06/2020	Todos juntos para luta contra COVID-19.	EUA/Portugal/Turquia/Brasil/Irã/Eslovênia/Kuwait/Hungria/Malásia/Alemanha/Rússia/Peru/Índia/Ucrânia	Revisão de Literatura	Quanto mais atrasa a implementação de ações adequadas contra o COVID-19, mais medidas extraordinárias precisam ser utilizadas aumentando o sofrimento humano.
Eyal N, Lipsitch M, Smith PG. & 05/2020	Estudos de desafio humano para acelerar a licença de vacina contra coronavírus.	EUA	Revisão de Literatura	Estudos de desafio da vacina SARS-CoV-2 controlados podem acelerar o processo de avaliação e licenciamento das vacinas, disponibilizando as vacinas mais

				cedo para distribuição generalizada.
Jaffe E, Lyerly AD, Goldfarb IT. & 10/2020	Percepções das mulheres grávidas sobre os riscos e benefícios ao considerar a participação em ensaios de vacinas.	EUA	Estudo Transversal	Algumas mulheres grávidas aceitam participar da pesquisa de vacinas durante surtos de doenças infecciosas. A incorporação de suas prioridades no desenho do estudo pode facilitar sua participação e geração de evidências para esta importante população.
Holm S. & 09/2020	Infecção humana controlada com SARS-CoV-2 para estudar vacinas e tratamentos COVID-19: bioética na utopia.	Noruega/Europa	Revisão de Literatura	O artigo discute que apesar de existirem diversos artigos informando que é eticamente aceitável a infecção humana controlada (HCS), sob análise de argumentos relativos à condição 3 'alto valor social' e à condição 5 'seleção justa de participantes' mostra que, embora possam ser válidos, não são sólidos. É improvável que realização de estudos éticos de HCS sejam atendidas. A maioria, senão todos, os estudos de HCS são bem-intencionados, mas antiéticos.
Farrell R, Michie M, Pope R. & 07/2020	Mulheres grávidas em ensaios de COVID-19: um momento crítico para considerar as estruturas éticas de inclusão em ensaios clínicos.	Mulheres Grávidas	Revisão de Literatura	O artigo informa a importância da gestante em participação em ensaios clínicos. No entanto, as pesquisas sobre o impacto do COVID-19 em mulheres grávidas estão atrasadas, e estas, são uma população "cientificamente complexa", cuja inclusão na pesquisa clínica deve ser feita levando-se em consideração o estado único da gravidez
Raabe VN, Lighter J, Caplan AL, et al. & 05/2020	Importância da Inclusão Pediátrica em Ensaios Terapêuticos COVID-19.	EUA	Ensaio Terapêutico	Os pacientes pediátricos são excluídos da maioria dos ensaios terapêuticos de doença coronavírus 2019 (COVID-19). O artigo refere que incluiu crianças de todas as idades em ensaios terapêuticos COVID-19 em uma instituição.
Eyal N. & 07/2020	Por que desafiar os ensaios de vacinas SARS-CoV-2 podem ser éticos, apesar do risco de eventos adversos graves.	EUA	Revisão de Literatura	Nas circunstâncias especiais da pandemia de COVID-19, os testes de desafio em humanos alcançam o teste correto melhor do que os testes de eficácia padrão.
Jamrozik E, Selgelid MJ. & 08/2020	Estudos de desafio humano COVID-19: questões éticas	Austrália	Revisão de Literatura	Estudos de desafio humano que envolvem a infecção intencional de participantes da pesquisa com vírus de baixa virulência podem acelerar ou melhorar o desenvolvimento de vacinas.
Spinola SM, Zimet GD, Ott MA, Katz BP.& 10/2020	É improvável que os estudos de desafio humano acelerem a licença da vacina contra o coronavírus devido a questões éticas e práticas.	EUA	Revisão Narrativa da Literatura	Problemas de segurança significativos de médio ou longo prazo na elaboração da vacina surgirem após a licença, o dano potencial à confiança da vacina em geral seria incalculável.

Grady C, Shah S, Miller F, Danis M, Nicolini M, Ochoa J, Taylor H, Wendler D, Rid A. & 09/2020	Tanto em jogo: compensações éticas na aceleração do desenvolvimento da vacina SARSCoV-2.	EUA	Revisão de Literatura	A ampla disseminação de uma vacina candidata após apenas dados preliminares de segurança e imunogenicidade é eticamente inaceitável e pode não servir à saúde pública nem atingir o objetivo de identificar uma vacina segura, eficaz e confiável para SARS CoV-2.
Strassle C, Jardas E, Ochoa J, Berkman BE, Danis M, Rid A, Taylor HA. & 10/2020	Testes de vacinas da COVID-19 e pessoas encarceradas – A ética da inclusão.	EUA	Ensaio Clínico	A pesquisa envolvendo populações encarceradas é ética, legal e logisticamente complexa inscrever pessoas encarceradas em testes de vacinas. Porém, teria que oferecer a eles acesso precoce a uma vacina potencialmente eficaz, proporcionar a opção de participar da pesquisa médica que será oferecida a pessoas não encarceradas e poder encurtar o tempo necessário para estudar a eficácia da vacina.
Warren RC, Forrow L, Hodge DA Sr, Truog RD. & 10/2020	Confiabilidade antes da confiança - Testes de vacinas COVID-19 e a comunidade negra.	EUA	Estudo transversal	O pagamento dos participantes do HCS é uma questão polêmica que envolve partes interessadas em ética, medicina e formulação de políticas, com alegações circulando sugerindo exploração, coerção e outras violações dos princípios éticos. Existem várias abordagens de pagamento: reembolso, pagamento de salário e pagamento ilimitado. Apresentamos um novo Modelo de Pagamento por Risco, que envolve o pagamento de tempo, dor e inconveniência e pelo risco associado à participação.
Bull S, Jamrozik E, Binik A, et al. & 09/2020	Estudos de desafios SARS-CoV-2: ética e minimização de riscos.	Austrália/Canadá/ Reino Unido	Ensaio Clínico	As avaliações éticas de HCS SARS-CoV-2 propostas devem ser informadas por abordagens rigorosas, consultivas e holísticas para avaliação de risco sistemática.
Kamble PH, Dubhashi SP. & 07/2020	Ensaio acelerado de vacinas COVID-19: uma corrida de ratos com desafios e questões éticas.	Índia	Revisão de Literatura	A corrida pela vacina tem vários desafios e questões éticas, como cronogramas comprimidos, geração e gestão adequada de recursos e finanças, riscos para os voluntários participantes devido a processos restritos de ensaios de pesquisa. Os princípios fundamentais da ética: autonomia, beneficência, não maleficência e justiça não devem ser violadas neste processo acelerado de desenvolvimento de vacinas.
Gunnarsdóttir HD, Sinha MS, Gerke S, et al. & 08/2020	Aplicando o princípio da proporcionalidade ao teste de anticorpos COVID-19.	Dinamarca/EUA	Estudo de caso	Tratamento diferencial de indivíduos com base nos resultados do teste de anticorpos COVID-19 pode ser justificado através do princípio da proporcionalidade que oferece uma linha divisória sólida entre uma resposta razoável e legítima e uma resposta injusta e discriminatória.
Concha V, Marcela, Gómez P, et al. & 05/2020	Bioética em tempos de pandemia COVID-19.	Chile	Revisão de Literatura	Recursos, leis e princípios éticos estão disponíveis, então, em caso de dúvida, recorre-se a especialistas, para evitar mais estresse emocional e psicológico que contribui para a

				gestão de pacientes com as demandas desta pandemia.
--	--	--	--	-----------------------------------------------------

Fonte: Autores.

3.1 Dilema envolvendo estudos de desafio com seres humanos

Os HCS envolvem infecção intencional de participantes de uma pesquisa com patógenos, a fim de estudar a história natural de uma doença e especificamente testar novas vacinas e/ou terapias. Esse tipo de estudo se apoia na promoção ou aceleração do desenvolvimento das vacinas eficazes e interrupção da progressão dos testes com vacinas ineficazes, gerando desta forma economia significativa de tempo e dinheiro aumentando muito a probabilidade do desenvolvimento de uma vacina eficaz (Bambery et al. 2016; Jamrozik e Selgelid 2020b).

Mais da metade dos artigos incluídos nesta revisão (65,21%) tratam de estudos de desafio de infecção humana pelo novo coronavírus (Bull et al. 2020; Eyal 2020a, 2020b; Eyal, Lipsitch, e Smith 2020b; Grady et al. 2020; Grimwade et al. 2020; Holm 2020; Jamrozik, Heriot, e Selgelid 2020; Jamrozik e Selgelid 2020a; Kolber 2020; Monrad 2020; Raabe et al. 2020; Spinola et al. 2020; Steel, Buchak, e Eyal 2020).

A maioria deles (80%) afirma que são bioeticamente justificáveis considerando a análise sistemática da avaliação ética dos riscos e benefícios do SARS-CoV-2 para os estudos, além do cenário da pandemia em que eles devem ocorrer. Kolber (2020) defende que os estudos de desafio de infecção humana são eticamente obrigatórios, embora sujeito a difíceis considerações do ponto de vista das relações públicas devido à maneira como fatores políticos e psicológicos influenciam na percepção da população a respeito desses testes. Eyal e Lipsitch (2020) afirmam que seria um absoluto equívoco qualquer eticista atuar como barreira para os testes de vacinas.

Eyal (2020a) no artigo intitulado "Hesitação desnecessária em testes de vacinas humanas" publicado em julho de 2020 na Revista Science traz que os riscos de um estudo de desafio conduzido adequadamente são baixos e que o valor social do rápido desenvolvimento de uma vacina contra o SARS-CoV-2 é alto o suficiente para ser utilizado como uma estratégia legítima na produção de vacinas.

Em contrapartida Shah et al. (2020), em resposta ao artigo supracitado, publicada na mesma revista, um artigo afirmando que as incertezas desses estudos foram subestimadas.

Shah et al. (2020) acreditam que os estudos de desafio com seres humanos podem demorar muito para produzir resultados importantes, e afirmam também que existe a chance dos estudos de desafio com seres humanos não serem bem compreendidos e comprometer o uso da vacina.

Nesse sentido Holm (2020), compondo corrente minoritariamente evidenciada nessa revisão, pondera que, apesar de existirem diversos artigos defendendo a infecção humana controlada sob a ótica do alto valor social e à condição de seleção justa de participantes, é improvável a realização de estudo éticos de infecção controlada com seres humanos. Afirmando ainda que a maioria, quiçá todos, os estudos de desafio apesar de bem intencionados são antiéticos.

3.2 Estudos envolvendo a população em geral

Esta pandemia é um desafio bioético para a saúde pública de todos os países do mundo. Os estados têm o dever ético de proteger a população do contágio, razão pela qual foram tomadas decisões fundamentais para prevenir a propagação da doença. Por outro lado, a população tem a obrigação moral de seguir as orientações das autoridades sanitárias, pois o bem comum deve prevalecer sobre os interesses privados (Concha et al. 2020).

Embora o tempo de avanço dessa pandemia seja curto, as etapas necessárias para a pesquisa e os princípios da bioética devem ser atendidos: não maleficência, beneficência, autonomia e justiça (Concha et al. 2020).

Quando a vacina estiver disponível, a Organização Mundial da Saúde vai priorizar a alocação de vacinas para profissionais de saúde, pessoas com mais de 65 anos e com comorbidades, contudo pode ser necessário excluir pacientes deste grupo que já foram acometidos pela COVID-19 (WHO, 2020). Isso dependerá da comprovação da existência de imunidade para a patologia e a duração e o grau desta imunidade (Gunnarsdóttir et al. 2020).

Um esforço conjunto para formular uma fundamentação científica definitiva por trás dos estudos de desafios com seres humanos é essencial, principalmente no contexto da compreensão da fisiopatologia da COVID-19 (Kamble e Dubhashi 2020).

3.3 Estudos envolvendo populações específicas

Pessoas encarceradas tem maior probabilidade que a população em geral de desenvolver complicações associadas ao COVID-19, devido a fatores como superlotação,

espaço confinado, saneamento precário e acesso precário a cuidados de saúde, associado a elevadas taxas de problemas de saúde subjacentes (Strassle et al. 2020).

Strassle et al., 2020 relatam que as consequências do surto de COVID-19 em penitenciárias são maiores em pessoas negras devido a injustiça estrutural, ou seja, elas têm maior probabilidade de serem encarceradas do que os indivíduos brancos e, conseqüentemente, morrerem por esta doença.

Além disso, nos Estados Unidos da América (EUA), dados recentes evidenciam que embora os negros constituem 13% da população, eles respondem por 21% das mortes causadas pelo COVID-19, mas apenas 3% dos inscritos nos testes de vacinas. Este problema ameaça a validade e a generalização dos resultados nos ensaios de vacina, nos quais as diferenças nas exposições ambientais ao longo da vida podem resultar em diferenças nas respostas imunológicas afetando a segurança e os efeitos (Warren et al. 2020).

Diante disso, esses autores consideram que as pessoas privadas de liberdade devem ser incluídas em ensaios de eficácia em locais que estão testando vacinas contra a COVID-19 depois que houver evidência da segurança de tais vacinas. Os argumentos para inscrever as pessoas encarceradas em testes de imunobiológicos são: acesso precoce a uma vacina eficaz, proporcionar a opção a esta população de participar de uma pesquisa médica e encurtar o tempo necessário para estudar a eficácia da vacina, se as taxas de transmissão continuarem altos nesses locais (Strassle et al. 2020).

Os autores afirmam que pesquisas envolvendo população encarcerada é legal, ética e logisticamente complexa, pois são consideradas vulneráveis para fins de pesquisa médica. Recentemente, tem havido um apelo para inclusão de presidiários em pesquisas com intuito de expandir o acesso aos benefícios potenciais da participação.

Todavia, Strassle et al., (2020) relata que expandir o acesso aos testes de vacina para os indivíduos encarcerados não garante benefícios, pois as vacinas experimentais têm mais chance de falhar do que de ter êxito. Além disso, o ambiente não possui recursos clínicos mínimos para os participantes da COVID-19 que apresentarem complicações ou efeitos adversos graves.

Realizar testes de vacinas contra o SARS-CoV-2 em presídios seria um desafio e exigiria a concessão de condições éticas atualmente não atendidas. Os locais de estudos teriam que atender aos padrões de cuidados clínicos e saúde pública necessários para reduzir o risco e garantir que os participantes das penitenciárias não sejam colocados em maior risco de danos que os participantes fora deste ambiente (Strassle et al. 2020).

Os estudos precisariam ser elaborados de maneira que os indivíduos encarcerados fossem inscritos em números proporcionais em comparação com sua representação na população geral, passariam por um robusto processo de consentimento informado e teriam acesso a uma vacina segura e eficaz (Strassle et al. 2020).

Além disso, os autores trazem que a realização de pesquisas de vacinas COVID-19 em presídios exigiria que os locais de estudo tivessem a infraestrutura e os suprimentos básicos necessários para o ensaio. Atender a essas condições exigiria mudanças de longo prazo nestes locais que, na prática, provavelmente não serão realizadas durante esta pandemia.

Para a população negra ganhar confiança dos pesquisadores que estão fazendo os testes de vacinas, segundo Warren et al., (2020), os patrocinadores dos estudos e as agências reguladoras devem garantir que o processo de consentimento informado seja exemplar, incluindo a garantia de que todos os aspectos relevantes do desenho e condução dos estudos clínicos sejam transparentes. Também, os participantes negros que concordam em se inscrever nestes ensaios têm o direito de esperar e confiar que as comunidades negras terão acesso justo às vacinas quando tiverem disponíveis.

Os participantes negros querem garantia de cuidados de saúde apropriados, caso necessário, após receber a vacina experimental, visto que os patrocinadores farmacêuticos nos EUA não são obrigados a pagar indenização a pessoas que sofrerem lesões relacionadas a pesquisa. Mesmo quando os participantes têm seguro, não há garantia de que eles terão cobertura para tais lesões (Warren et al. 2020).

Já na faixa etária pediátrica, de acordo com as estatísticas, a doença não se manifesta tão severamente como nos adultos, contudo deve-se considerar um grupo de crianças que requerem atenção especial, como os portadores de doenças crônicas, que exigem mais dedicação e cuidado (Concha et al. 2020).

Mas, estes pacientes devem ter oportunidades semelhantes para inscrição em ensaios terapêuticos COVID-19, pois eles têm diferenças biológicas inerentes que evoluem com a idade e podem se manifestar de maneira diferente do adulto (Raabe et al. 2020).

Então como princípio de justiça, as crianças afetadas pela COVID-19 devem ter oportunidades iguais de receber agentes terapêuticos de maneira segura, por meio dos ensaios clínicos terapêuticos estruturados e bem planejados. Visto que esta pandemia representa uma ameaça para um grande número de crianças no mundo, com isso, a demora para o início dos ensaios clínicos pediátricos enquanto aguarda os resultados dos ensaios dos adultos representam um problema de segurança evitável e conflita com o princípio bioético da beneficência (Raabe et al. 2020).

Não obstante, devem ser considerados para uso pediátrico apenas os agentes com evidências científicas, de baixa toxicidade, onde existam benefícios para o uso pediátrico até que dados adicionais de eficácia estejam disponíveis em adultos (Raabe et al. 2020).

Portanto, incluir crianças em ensaios terapêuticos para COVID-19 pode fornecer uma oportunidade ética para obter nível-ouro de eficácia para terapêutica neste grupo etário. Esses ensaios terapêuticos exigirão colaboração multicêntrica para obter dados adequados e as redes de ensaios devem ser mobilizadas para facilitar esta abordagem (Raabe et al. 2020).

Outro grupo que merece discussão sobre a inclusão nos testes da vacina contra o COVID-19 para testar sua eficácia e segurança são as gestantes, pois esta população “cientificamente complexa”, requer uma atenção especial, tendo em vista as mudanças fisiológicas e anatômicas que acompanham a gravidez. Essas modificações alteram as respostas deste grupo aos agentes farmacológicos podendo aumentar os riscos de morbidade e mortalidade por doenças infecciosas em comparação com a população em geral (Farrell, Michie, e Pope 2020).

Assim, é importante que os interesses das gestantes sejam priorizados permitindo que tomem decisões autônomas e bem informadas sobre a participação em ensaios clínicos. Negligenciar seus interesses pode resultar em danos para elas, os fetos, recém-nascidos e suas famílias (Farrell, Michie, e Pope 2020).

Em contrapartida, os processos de tomada de decisões das mulheres grávidas sobre a participação no ensaio da vacina não são bem compreendidos e é fundamental entender o que leva gestantes a participarem de ensaios de vacinas, suas percepções dos riscos e benefícios, além da sua tomada de decisão (Jaffe, Lyerly, e Goldfarb 2020).

Na gravidez a percepção de risco pode ser subjetiva e carregada de valores, com isso existe uma variação considerável quando se trata de participação em ensaios clínicos de vacina, considerando alguma ameaça ao feto (Jaffe, Lyerly, e Goldfarb 2020).

Existem poucos estudos disponíveis sobre COVID-19 em gestantes evidenciando a necessidade de mais pesquisas na área para esclarecer o impacto viral neste grupo etário e no feto, pois algumas mulheres grávidas experimentam a forma grave da COVID-19 com complicações que podem levar ao óbito do binômio mãe-filho (Farrell, Michie, e Pope 2020).

Historicamente, as gestantes são excluídas dos testes iniciais de vacinas, levando atrasos em seu acesso aos benefícios da imunização com doenças infecciosas que estão disponíveis para outras pessoas. Com os testes para a vacina do COVID-19 as mulheres grávidas não foram elegíveis para participar dos ensaios (Farrell, Michie, e Pope 2020).

Apesar de existirem legislações, nos Estados Unidos da América (EUA) desde 1994, permitindo testes com mulheres grávidas, a condução da pesquisa com esse grupo tem considerações logísticas e éticas que requerem tempo e esforço adicionais para serem resolvidas. No entanto, isso não deve desestimular os pesquisadores a conduzir estudos necessários para avançar a compreensão da COVID-19 nesta população (Farrell, Michie, e Pope 2020).

As mulheres devem receber informações que lhes permitam verificar o risco-benefício pois, são baseados em valores pessoais e dentro de parâmetros pré-aprovados determinados por comitês de ética. Isso pode incluir a consideração de maneiras como os processos de consentimento podem ser adaptados para garantir que essas complexidades sejam compreendidas e que as mulheres tenham apoio em suas tomadas de decisão (Jaffe, Lyerly, e Goldfarb 2020).

Vale ressaltar, a desproporcionalidade que pode ocorrer, visto que a gestante tem uma recomendação prolongada de distanciamento social, enquanto outros membros da sociedade têm acesso a vacinas e tratamentos experimentais. Isso pode levar a dificuldades econômicas e sociais no contexto da gravidez (como risco de violência doméstica), além do distanciamento social pós-parto podendo levar a depressão. Podendo ser agravada por puérperas com infecção ativa por COVID-19, provavelmente, serão afastadas temporariamente dos bebês após o parto para reduzir a transmissão para o recém-nascido (Farrell, Michie, e Pope 2020).

Em contrapartida, uma das razões para exclusão das gestantes nos estudos são os interesses maternos-fetais que estão interrelacionados, associados a preocupação com o comprometimento da saúde fetal demonstrando que tais decisões são carregadas de valores pessoais (Jaffe, Lyerly, e Goldfarb 2020).

4. Considerações Finais

Conforme abordagem frente aos artigos analisados, buscando o valor social e científico, têm-se que a maioria dos estudos encontrados na literatura até o presente momento visa aprofundar os conhecimentos sobre os estudos de desafio da infecção humana pelo novo coronavírus. Nesse ponto é notório a falta de consenso entre os estudos analisados, embora a maior parte dos estudos argumentem em favor da realização dos estudos de desafio, outros são taxativos em afirmar que os testes não têm amparo bioético.

Além de trazer uma abordagem sobre a população geral, os estudos focam também em populações específicas como as crianças, gestantes, população negra e os indivíduos privados de liberdade, fazendo uma análise sobre os efeitos que estas pessoas possam vir a sofrer em consequência da exposição intencional a um patógeno virulento que é o vírus SARS-CoV-2. Os artigos que tratam de estudos envolvendo populações específicas priorizam essas populações para a realização dos testes, tendo em vista que após a exposição os mesmos serão monitorados por equipes da saúde. Abrindo um adendo às gestantes, pois o risco benefício existente nessa parcela da população é bastante elevado e envolve tanto a genitora, como o feto. O recrutamento de uma população variada pode permitir o avanço nos testes adicionais de segurança da vacina e sua eficácia no lançamento de um imunobiológico universal. No entanto, deve-se levar em consideração as particularidades e questões éticas de cada indivíduo, deve-se também destacar a importância da avaliação sistemática dos riscos do estudo e a necessidade de que estes determinados riscos sejam proporcionais, razoáveis e minimizados o tanto quanto possível.

Referências

Bamberg, B., Selgelid, M., Weijer, C., Savulescu, J., & Pollard, A. J. (2016). Ethical Criteria for Human Challenge Studies in Infectious Diseases. *Public Health Ethics*, 9(1), 92-103. <https://doi.org/10.1093/phe/phv026>.

Bull, S., Jamrozik, E., Binik, A., & Parker, M. J. (2020). SARS-CoV-2 challenge studies: ethics and risk minimization. *Journal of Medical Ethics*. <https://doi.org/10.1136/medethics-2020-106504>.

Chang, L., Yan, Y., & Wang, L. (2020). Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety. *Transfusion medicine reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>.

Concha, M., Gómez, P., Tuteleers, F., Arzola, M., & Duffau, G. (2020). Bioética en tiempos de pandemia COVID-19. *Neumol. pediátr. (En línea)*, 358-361. Recuperado de: <https://www.neumologia-pediatria.cl/wp-content/uploads/2020/05/2020-15-2-11-es.pdf>.

Eyal, N., Lipsitch, M., & Smith, P. G. (2020). Human Challenge Studies to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(11), 1752–1756. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa152>.

Eyal, N. (2020). Why Challenge Trials of SARS-CoV-2 Vaccines Could Be Ethical Despite Risk of Severe Adverse Events. *Ethics & Human Research*, 42: 24–34. <https://doi.org/10.1002/eahr.500056>.

Eyal, N., & Lipsitch, M. (2020). Opinion: It’s ethical to test promising coronavirus vaccines against less-promising ones. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(32), 18898-18901. <https://doi.org/10.1073/pnas.2014154117>.

Eyal, N., Lipsitch, M., & Smith, P. G. (2020). Human challenge studies to accelerate coronavirus vaccine licensure. *The Journal of infectious diseases*, 221(11), 1752-1756. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa152>.

Farrell, R., Michie, M., & Pope, R. (2020). Pregnant Women in Trials of COVID-19: A Critical Time to Consider Ethical Frameworks of Inclusion in Clinical Trials. *Ethics & human research*, 42(4), 17-23. <https://doi.org/10.1002/eahr.500060>.

Ghebreyesus/ Director Geral da OMS, T. A. (2020, January 13). Home Perspectiva Global Reportagens Humanas. ONU News. Retrieved September 30, 2020, Recovered from <https://news.un.org/pt/story/2020/01/1700342>.

Grady, C., Shah, S., Miller, F., Danis, M., Nicolini, M., Ochoa, J. & Rid, A. (2020). So much at stake: Ethical trade-offs in accelerating SARS-CoV-2 vaccine development. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.017>.

Grimwade, O., Savulescu, J., Giubilini, A., Oakley, J., Osowicki, J., Pollard, A. J., & Nussberger, A. (2020). Payment in challenge studies: ethics, attitudes and a new payment for risk model. *Journal of Medical Ethics*. <https://doi.org/10.1136 / medethics-2020-106438>.

- Gunnarsdóttir, H. D., Sinha, M. S., Gerke, S., & Minssen, T. (2020). Applying the proportionality principle to COVID-19 antibody testing. *Journal of Law and the Biosciences*, 7(1), lsa058. <https://doi.org/10.1093/jlb/lsa058>.
- Holm, S. (2020). Controlled human infection with SARS-CoV-2 to study COVID-19 vaccines and treatments: bioethics in Utopia. *Journal of Medical Ethics*, 46(9), 569-573. <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106476>.
- Jaffe, E., Lyerly, A. D., & Goldfarb, I. T. (2020). Pregnant women's perceptions of risks and benefits when considering participation in vaccine trials. *Vaccine*, 38(44), 6922-6929. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.08.059>.
- Jamrozik, E., Heriot, G. S., & Selgelid, M. J. (2020). Coronavirus human infection challenge studies: assessing potential benefits and risks. *Journal of bioethical inquiry*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11673-020-10030-x>.
- Jamrozik, E., & Selgelid, M. J. (2020). COVID-19 human challenge studies: ethical issues. *The Lancet Infectious Diseases*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30438-2).
- Jamrozik, E., & Selgelid, M. J. (2020). Human infection challenge studies in endemic settings and/or low-income and middle-income countries: key points of ethical consensus and controversy. *Journal of Medical Ethics*.
- Kamble, P. H., & Dubhashi, S. P. (2020). Expedited COVID-19 vaccine trials: a rat-race with challenges and ethical issues. *The Pan African Medical Journal*, 36. doi: 10.11604/pamj.2020.36.206.23977.
- Kolber, A. J. (2020). Why We (Probably) Must Deliberately Infect. *Journal of Law and the Biosciences*, *Forthcoming*. doi:10.1093/jlb/lsa024.
- Monrad, J. T. (2020). Ethical considerations for epidemic vaccine trials. *Journal of Medical Ethics*. <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106235>.

Oliveira, A. C. D., Lucas, T. C., & Iquiapaza, R. A. (2020). What has the COVID-19 pandemic taught us about adopting preventive measures? *Texto & Contexto-Enfermagem*, 29. <https://doi.org/10.1590/1980-265x-tce-2020-0106>.

Pang, J., Wang, M. X., Ang, I. Y. H., Tan, S. H. X., Lewis, R. F., Chen, J. I. P., & Ng, X. Y. (2020). Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 623. <https://doi.org/10.3390/jcm9030623>.

Plotkin, S. A., & Caplan, A. (2020). Extraordinary diseases require extraordinary solutions. *Vaccine*, 38(24), 3987. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.039.

Raabe, V. N., Lighter, J., Caplan, A. L., & Ratner, A. J. (2020). Importance of Pediatric Inclusion in COVID-19 Therapeutic Trials. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa656>

Schaefer, G. O., Tam, C. C., Savulescu, J., & Voo, T. C. (2020). COVID-19 vaccine development: Time to consider SARS-CoV-2 challenge studies? *Available at SSRN 3568981*. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3568981>.

Shah, S. K., Miller, F. G., Darton, T. C., Duenas, D., Emerson, C., Lynch, H. F., & Kimmelman, J. (2020). Unnecessary hesitancy on human vaccine tests-Response. *Science (New York, NY)*, 369(6500). <https://doi.org/10.1126/science.abc9380>.

Spinola, S. M., Zimet, G. D., Ott, M. A., & Katz, B. P. (2020). Human Challenge Studies Are Unlikely to Accelerate Coronavirus Vaccine Licensure Due to Ethical and Practical Issues. *The Journal of infectious diseases*, 222(9), 1572-1574. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa457>.

Steel, R., Buchak, L., & Eyal, N. (2020). Why continuing uncertainties are no reason to postpone challenge trials for coronavirus vaccines. *Journal of Medical Ethics*. <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2020-106501>.

Strassle, C., Jardas, E., Ochoa, J., Berkman, B., Danis, M., Rid, A., & Taylor, H. (2020). COVID-19 Vaccine Trials and Incarcerated People - The Ethics of Inclusion. *The New England Journal of Medicine*, 383, 1897-1899. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2025955>.

Warren, R. C., Forrow, L., Hodge Sr, D. A., & Truog, R. D. (2020). Trustworthiness before Trust—COVID-19 Vaccine Trials and the Black Community. *New England Journal of Medicine*. doi: 10.1056/NEJMp2030033.

World Health Organization. (2020, September 13). *Estrutura de valores da OMS SAGE para a alocação e priorização da vacinação COVID-19*. Retrieved December 10, 2020, from <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-COVID-19-vaccination>.

World Health Organization. (2020, September 13). *Estrutura de valores da OMS SAGE para a alocação e priorização da vacinação COVID-19*. Retrieved December 10, 2020, from <https://www.who.int/publications/i/item/who-sage-values-framework-for-the-allocation-and-prioritization-of-COVID-19-vaccination>.

World Health Organization. (2020). *Considerations for quarantine of individuals in the context of containment for coronavirus disease (COVID-19): interim guidance, 19 March 2020* (No. WHO/2019-nCoV/IHR_Quarantine/2020.2). World Health Organization.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Gabriel Magalhães Cairo – 25%

Miucha Muniz Pereira Antonio – 25%

Vanessa Almeida Cardoso Silva – 25%

Charles Souza Santos – 25%