

A ÉTICA DOS TESTES DE DESAFIO HUMANO ¹

Alcino Bonella (UFU/CNPq) e Peter Singer (Princeton University)

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”), de cem a duzentos voluntários plenamente informados e que consentam em participar. Eles durariam em torno de um ou dois meses. 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.

No ano passado, a Organização Mundial da Saúde aprovou o uso potencial de testes de desafio, mas não estabeleceu quando ou sob que condições mínimas isso seria posto em prática, já que tais testes geralmente só são feitos se houver um tratamento eficaz para a doença, ou se for muito difícil fazer a pesquisa da maneira tradicional (no que é conhecido como “pesquisa clínica de fase 3”), ou no caso de escassez de vacinas. Ainda há uma falta de medicamentos eficazes para tratar aqueles que ficarem muito doentes nos testes. Entretanto, agora há conhecimento e manejo clínico para reduzir significativamente o risco de morte, e é cada vez mais difícil fazer o estudo clínico tradicional da fase 3.

Nos estudos de fase 3, milhares de participantes voluntários recebem a candidata a 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 no ano passado, com a intensa e qualificada atenção científica internacional. Temos várias vacinas já aprovadas para uso, mas a produção mundial 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.



Os TDHs forneceriam informações mais rápidas e precisas sobre essas vacinas candidatas (e tratamentos), bem como mais informações sobre o curso da doença. Poderíamos desenvolver mais vacinas, melhorar as vacinas de primeira geração, readaptá-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 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.

¹ Este texto sobre “Controlled Human Infection Models, CHIMs”, o nome atual para os Human Challenge Trials à época, foi publicado no jornal *Folha de São Paulo* em 31 de julho de 2021, com o conhecimento e situação pandêmica da época.

Com o avanço da vacinação e consequente 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. O Reino Unido iniciou neste ano testes de desafio: em março, um teste de dosagem, liderado pelo Imperial College; em abril, um teste de reinfecção, na Universidade de Oxford. Mas será esta forma de pesquisa eticamente aceitável? Argumentamos que sim, e também defendemos que a aprovação e o uso de tais estudos devem começar agora. Além disso, dado que 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 riscos), e há 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, talvez até mesmo a morte. 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. Além disso, se os testes de desafio fossem conduzidos como defendido pela organização internacional 1DaySooner, que tem uma ramificação no Brasil, haveria uma redução 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. Os voluntários, de certa forma, já correm sérios riscos de adoecer no seu dia-a-dia, dado o cenário pandêmico do Brasil.

Também defendemos 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.

Não se deveria dizer “sim, há benefícios e há sistemas de monitoramento, mas ainda há a questão ética”. A questão ética é respondida precisamente comparando imparcialmente as consequências previsíveis de decisões alternativas. Nosso raciocínio moral deve ser comparativo, levar em conta alternativas e ser baseado em uma variedade de princípios e argumentos, não apenas na preocupação com os riscos e danos assumidos pelos voluntários. Por exemplo, 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. Muitos membros do movimento internacional do Altruísmo Eficaz, com grupos no Brasil, apoiam estes testes. O Altruísmo Eficaz incentiva ações de solidariedade individual que têm uma capacidade cientificamente comprovada de ter um alto impacto na diminuição do sofrimento de seres humanos e outros animais. Compare os TDHs com 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 40.000², e em outro estudo como somente 1 em 125.000³. Além disso, os TDHs visam benefícios significativos para a vida, saúde e economia de milhares a milhões de pessoas.

Por todas estas razões, concluímos que os testes de desafio são éticos e deveriam ser realizados, especialmente no Brasil, que, além da potencial coordenação e proteção através do tríplice sistema mencionado acima, tem milhares de jovens voluntários, inscritos na 1DaySooner ou no Instituto Butantan, dispostos a participar de pesquisas clínicas: é, então, o momento de aceitar, com coragem e cuidado, o desafio.

Notas

2. Manheim, D., Więcek, W., Schmit, V., Morrison, J. and (2021), Exploring Risks of Human Challenge Trials For COVID-19. *Risk Analysis*, 41: 710-720. DOI: 10.1111/risa.13726

3. Rapeport, M.B., Smith, E., Gilbertt, A., Catchpole, A., McShane, H., Chiu, C. SARS-CoV-2 Human Challenge Studies — Establishing the Model during an Evolving Pandemic. *The New England Journal of Medicine*. N Engl J Med 2021; 385:961-964. DOI: 10.1056/NEJMp2106970