



Revista Bioética

ISSN: 1983-8042

ISSN: 1983-8034

Conselho Federal de Medicina

Castro-Silva, Igor Iuco; Maciel, Jacques Antonio Cavalcante
Panorama de pesquisas com seres humanos sobre covid-19 no Brasil
Revista Bioética, vol. 28, núm. 4, 2020, Octubre-Diciembre, pp. 655-663
Conselho Federal de Medicina

DOI: <https://doi.org/10.1590/1983-80422020284429>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361570653010>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

UAEH
redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

INVESTIGACIÓN

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

Igor Iuço Castro-Silva¹, Jacques Antonio Cavalcante Maciel¹

1. Universidade Federal do Ceará, Sobral/CE, Brasil.

Resumen

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.

Resumo

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

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.

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.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Con la enfermedad causada por el nuevo coronavirus (covid-19), el mundo moderno se enfrenta a una crisis de salud pública y civilizatoria no vista desde la gripe española de 1918, con una demanda desafiante de contaminantes incluso con los esfuerzos de gobiernos e instituciones de investigación¹. El escenario geopolítico global en el contexto de la pandemia incrementa las desigualdades económicas y sociales, así como la divergencia entre los países y la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{2,3}. La notoria demanda presidencial de los Estados Unidos al inicio de la pandemia por la vacuna contra la covid-19 en corto tiempo muestra el descrédito en las etapas de la ciencia, que requiere de varias fases y estudios preclínicos y clínicos⁴. El contagio acelerado, la alta morbilidad y mortalidad y la ausencia de tratamiento farmacológico han hecho de la distancia social y la bioseguridad las únicas armas efectivas contra la covid-19 hasta el momento⁵.

Después de tres meses, la presión política en Brasil se agravó, con discursos dicotómicos sobre el impacto de la covid-19, descaso con la alta tasa de letalidad de la enfermedad^{6,7} o sustracción de datos epidemiológicos de sitios web oficiales⁸. La manifestación pública de repudio de la Sociedad Brasileña para el Progreso de la Ciencia, de la Academia Brasileña de Ciencias y de más 70 entidades⁹ y las acciones de secretarías estatales de salud buscaron mantener la publicación íntegra de los datos en sitios web paralelos y la confiabilidad para tomas de decisión⁸. Es importante desarrollar una base de evidencias que posibilite mejores estándares de atención, nuevas intervenciones y que oriente la gestión de la salud colectiva¹⁰.

En 2016, la OMS publicó el *Guidance for managing ethical issues in infectious disease outbreaks*¹¹ para garantizar la validez científica de los derechos y la seguridad de los participantes en estudios realizados durante los brotes. La directriz enfatizó la obligación moral de realizar investigaciones oportunas, respetando los principios éticos básicos de los estudios con seres humanos¹², entre los cuales se destacan autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia¹³. Este principio es esencial para investigaciones clínicas, y su percepción debe ser parsimoniosa, para evitar equívocos en condiciones extremas¹⁴.

Los ensayos incluyen procesos de supervisión y pueden llevarse a cabo rápidamente, sin comprometer la seguridad de la investigación humana, y los ensayos clínicos aleatorios se consideran ideales para fundamentar la inferencia causal, a pesar de sus límites epistémicos para abordar la salud de la población y analizar el daño y los beneficios directos a sus participantes¹⁵.

En el escenario de estudios sobre la covid-19, hay múltiples controversias éticas. El brazo placebo de las investigaciones abarca riesgos físicos individuales, como dolor adicional, sufrimiento o muerte, y en la aleatorización del brazo de tratamiento activo el beneficio es incierto y aún pueden haber daños no reconocidos¹⁰. De esta forma, las decisiones sobre la priorización del tratamiento acentúan aún más las discusiones en los medios y en el debate público¹⁶.

Con recursos limitados en la pandemia, el beneficio colectivo prevalece sobre el individual, aunque se debe respetar la solicitud de atención del paciente y no se niega su autonomía. La distribución imparcial de cuidados críticos de soporte respiratorio, como es el caso de ventiladores mecánicos, se rige por valores normalmente no considerados¹⁷. La égida de la justicia está en tensión, al permitir que los pacientes con covid-19 con mejores resultados sean priorizados sobre una cantidad sustancial de atención no urgente, lo que tendrá un impacto negativo a largo plazo¹⁶.

Por lo tanto, la pandemia desafía a los sistemas de salud con una afluencia de pacientes críticos de una magnitud sin precedentes. Las medidas para minimizar la brecha entre necesidades y recursos dependen de la reducción de la transmisión viral y del aumento de la capacidad de tratamiento, lo que se puede posibilitar por estudios científicos basados en requisitos éticos¹⁸. Así, este estudio tuvo como objetivo delinear el panorama inicial de la investigación sobre la covid-19 realizada con seres humanos durante el primer trimestre de la pandemia y de los potenciales factores de innovación y asistencia para enfrentar la enfermedad en Brasil, discutidos a la luz de las normativas bioéticas vigentes.

Material y métodos

Se trata de un estudio de abordaje cuantitativo, con análisis documental de datos del Ministerio de Salud¹⁹⁻²⁴, Ministerio de Educación²⁵ y Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovaciones²⁶ disponibles entre marzo y mayo de 2020, durante el primer trimestre de la pandemia de covid-19 en Brasil. Dado que se utilizan datos secundarios oficiales y públicos, se adoptaron los principios bioéticos de la resolución del Consejo Nacional de Salud (CNS) 510/2016²⁷.

Para dimensionar geográficamente el impacto de la enfermedad y de los estudios con seres humanos en marcha, se asoció el número total de protocolos de investigación y la subcategoría de ensayos clínicos aprobados en cada estado y en Brasil con el coeficiente de incidencia de la covid-19 obtenido en diferentes momentos. Los datos públicos mensuales

puestos a disposición por el Ministerio de Salud se recolectaron a partir de los boletines epidemiológicos de la Comisión Nacional de Ética en Investigación (Conep), con base en tres períodos: T1 (boletín 1, de 23 de marzo de 2020 o 13.ª semana epidemiológica)¹⁹, T2 (boletín 10, de 24 de abril de 2020 o 17.ª semana epidemiológica)²⁰ y T3 (boletín 19, de 26 de mayo de 2020 o 22.ª semana epidemiológica)²¹.

Para determinar el coeficiente de incidencia de covid-19 en cada estado y país, el número de casos confirmados de la enfermedad²² se dividió por la población residente²³ y se multiplicó por la base poblacional de 100 mil habitantes. Se adoptó un análisis descriptivo simple para la frecuencia absoluta del número de protocolos de investigación y de ensayos clínicos aprobados en cada estado y en Brasil¹⁹⁻²¹.

Los ensayos clínicos registrados en el T3²¹ y detallados en la Plataforma Brasil²⁴ se categorizaron de acuerdo con título del protocolo, cantidad de centros participantes y número de voluntarios en Fase I (fase inicial, con voluntarios sanos, en decenas), Fase II (estudio terapéutico piloto, con población objetivo, en cientos), Fase III (estudio terapéutico ampliado o grandes estudios aleatorios, multicéntricos, con cientos a miles de participantes) o Fase IV (estudio posregistro, de farmacovigilancia, con miles a millones de participantes). La frecuencia relativa de las fases de los ensayos clínicos se expresó como porcentaje en la Figura 1.

Para relacionar este escenario con la infraestructura de combate al virus en cada estado y país, se formularon dos grupos de análisis: Categoría 1,

investigación e innovación; y Categoría 2, investigación y asistencia. La primera contabilizó la frecuencia absoluta de comités de ética en investigación (CEP) registrados en la Plataforma Brasil²⁴, de instituciones de educación superior activas en el registro electrónico del Ministerio de Educación²⁵ y del coeficiente de inversiones en ciencia y tecnología (C&T). Este indicador fue calculado por el total de millones de reales invertidos en C&T, referido a la suma de investigación, desarrollo, actividades científicas y técnicas afines en el último año consolidado por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovaciones²⁶, dividido por la población residente²³ y multiplicado por la base poblacional de 100 mil habitantes. La categoría 2 registró datos divulgados por el Ministerio de la Salud referentes a la frecuencia absoluta de laboratorios de pruebas públicos²², equipos de salud de la familia²³ y hospitales públicos de referencia²². Se adoptó un análisis descriptivo simple para los datos absolutos.

Resultados

La Tabla 1 muestra que el coeficiente de incidencia de covid-19 creció exponencialmente durante el primer trimestre de la pandemia en todo Brasil, principalmente en las regiones Norte y Nordeste. Ese panorama fue acompañado por el leve aumento en el número de protocolos de investigación sobre la enfermedad, y los ensayos clínicos aprobados correspondieron a una pequeña parte del total en Brasil (18,4%), concentrándose en São Paulo.

Tabla 1. Coeficiente de incidencia de covid-19, protocolos de investigación y ensayos clínicos aprobados en el primer trimestre de la pandemia, por estado brasileño

UF	Coeficiente de incidencia de covid-19*			Protocolos de investigación			Ensayos clínicos aprobados		
	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	—	—	—

continúa...

Tabla 1. Continuación

UF	Coeficiente de incidencia de covid-19*			Protocolos de investigación			Ensayos clínicos aprobados		
	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 poblacional: 100 mil habitantes. T1=23/03/2020, T2=24/04/2020, T3=26/05/2020

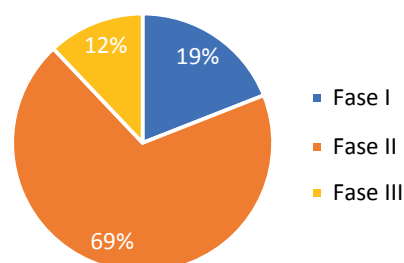
Fuente: Brasil¹⁹⁻²³.

Según la Figura 1, de los 64 ensayos clínicos aprobados hasta mayo de 2020, el 69% se encontraba en la Fase II, sin investigaciones nacionales autorizadas en Fase IV. Es importante destacar que hubo suspensión total de un estudio en São Paulo y parcial de otro estudio en el Amazonas, referente a un brazo de mayor dosis, después de la aprobación de los protocolos.

La Tabla 2 presenta informaciones sobre investigaciones con seres humanos relacionadas a la innovación o asistencia. Los equipos de salud de la familia son fundamentales para la primera atención de los pacientes con sospecha de la enfermedad, y su número supera al de otras unidades de diagnóstico o tratamiento especializado en todos los estados. A pesar de eso, la región Norte presentó menos equipos que los demás. La región

Sudeste, a su vez, tuvo mayor concentración de CEP, instituciones de educación superior y coeficiente de inversiones en C&T, siendo polo de innovación para enfrentar la covid-19.

Figura 1. Ensayos clínicos de covid-19 en Brasil, en el primer trimestre de la pandemia



Fuente: Brasil^{21,24}.

Tabla 2. Recursos físicos y financieros involucrados en investigación, innovación y asistencia, por unidad federativa y en el país

UF	Categoría 1 – Investigación e innovación			Categoría 2 – Búsqueda y asistencia		
	Comités de ética en investigación	Instituciones de educación superior	Coeficiente de inversiones en C&T (R\$)*	Laboratorios de pruebas públicos	Equipos de Salud de la Familia	Hospitales públicos de referencia
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

continúa...

Tabla 2. Continuación

UF	Categoría 1 – Investigación e innovación			Categoría 2 – Búsqueda y asistencia		
	Comités de ética en investigación	Instituciones de educación superior	Coefficiente de inversiones en C&T (R\$)*	Laboratorios de pruebas públicos	Equipos de Salud de la Familia	Hospitales públicos de referencia
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 poblacional: 100 mil habitantes; C&T: ciencia y tecnología

Fuente: Brasil ²²⁻²⁶.

Discusión

Las investigaciones con seres humanos en Brasil durante la pandemia son esenciales para generar datos sobre la enfermedad y deben primar por los principios éticos de la Resolución CNS 466/2012²⁸. Las demás normativas vigentes en el país se encuentran en mejora continua²⁹ y también pueden contribuir en este contexto. Por ejemplo, se puede citar la Resolución CNS 510/2016²⁷ para la investigación en humanidades, la Resolución CNS 553/2017³⁰, que aborda los derechos y deberes del usuario de la salud, y la Carta Circular CNS 166/2018³¹, con conductas para informes de casos. Además de eso, la Resolución CNS 580/2018³² discute investigaciones de interés estratégico para el Sistema Único de Salud (SUS), y la Resolución CNS 588/2018³³ presenta la Política Nacional de Vigilancia Sanitaria.

Las representaciones máximas de la autonomía en investigaciones clínicas son el término de consentimiento libre y esclarecido y el término de asentimiento –documento similar para menores o incapaces legales–²⁸. En tiempos de aislamiento social como estrategia para mitigar la covid-19 en territorio brasileño³⁴, la obtención de la firma física de los participantes se vuelve más difícil, pero incluso las encuestas con recolección remota de datos deben certificar

electrónicamente su consentimiento o justificar su ausencia, en caso de datos secundarios^{35,36}.

La no maleficencia se expresa en la idea de no exponer a las personas a tratamientos con efectos nocivos. Aquí se refuerza la precaución necesaria para estudios clínicos y en la Fase II, aún escasos en Brasil, a diferencia de escenarios con mayor histórico de brotes, como China, donde prevalecen investigaciones de intervención¹². No hay hasta la fecha agentes farmacológicos aprobados en todas las etapas y libres de riesgos para el tratamiento del virus, pero ya hay informes de efectos adversos fatales en pacientes bajo consumo de medicamentos de prueba³⁷⁻⁴⁰. Aun así, la hidroxiquina y la cloroquina fueron liberadas por el Ministerio de Salud brasileño para pacientes en estado grave en el país⁴¹.

La controversia se extendió al ámbito científico internacional, ya que un estudio publicado en el *Lancet*⁴² concluyó erróneamente que estos medicamentos eran efectivos. Sin embargo, los propios editores⁴³ de la revista y 120 científicos⁴⁴ de 26 países –en su mayoría asiáticos, europeos y africanos, algunos pocos de Oceanía y de las Américas, y ninguno de Brasil– se manifestaron en contra de los falsos resultados del artículo. Después de 13 días de la publicación inicial, los propios autores del estudio se retrataron⁴⁵, revelando ser este período de intenso

debate académico global sobre la confiabilidad y repercusión de las investigaciones para la protección de participantes.

El coeficiente de incidencia que se aborda en el presente estudio refuta la corriente negacionista de la covid-19⁴⁶, comprobando ser un grave problema de salud pública, y la investigación clínica tiene un importante papel para auxiliar directa o indirectamente a la población²⁸. Sin embargo, la falta de beneficios claros en los protocolos de investigación sobre la enfermedad puede crear conflictos cuando los riesgos son altos, como se observó en China en las propuestas para el uso de interferón alfa y la medicina tradicional, o cuando el nivel de bioseguridad es inadecuado¹².

Las decisiones prioritarias basadas en ensayos clínicos deben confiarse a médicos y equipos experimentados, que aplicarán todos los recursos disponibles². En la pandemia, ante el alto riesgo de contagio, los derechos individuales del paciente internado con covid-19 de tener acompañante o de que su familiar acompañe su funeral o de permitir la necropsia son limitados, y esto se debe entender como una condición de excepción⁴⁷. A medida que surgen nuevas investigaciones sobre la eficacia de los medicamentos, el equipo de protección personal y el apoyo, se pueden justificar cambios prácticos en beneficio de los enfermos^{28,30,32,33}.

Se resalta el tímido avance de protocolos de investigación en Brasil y la importancia de inversiones continuas en ciencia y tecnología, ya que la escasez de recursos puede generar decisiones conflictivas relacionadas a la beneficencia y no maleficencia¹⁶. Las distribuciones asimétricas de inversiones y polos de enseñanza, investigación y asistencia verificadas en este estudio revelan inequidades en la lucha contra la covid-19 en Brasil. El país se ha convertido en uno de los epicentros de la enfermedad, cuya distribución geográfica está marcada por la interiorización⁵, con regiones metropolitanas propagando el virus a ciudades más necesitadas del interior⁴⁸.

La región Norte se vio afectada posteriormente, pero la incidencia de la covid-19 fue creciente, preocupante y hubo mayor riesgo de colapso hospitalario^{34,48}, lo que corrobora los hallazgos de este estudio. El acceso a diferentes servicios del SUS es derecho universal e integral de los usuarios³⁰ y se debe preservar, independientemente de la decisión personal de participar en encuestas³². Los protocolos con territorios, personas y grupos de mayor riesgo o vulnerabilidad³³ y emergencias de salud pública tienen un carácter especial y urgente de análisis, con estrategias para reducir las desigualdades sociales y sanitarias como prioridades^{32,33}.

La previsión presupuestaria es un punto importante en investigaciones de asistencia en la red del SUS³² y para la vigilancia sanitaria³³, lo que legitima la discusión sobre la sostenibilidad de los recursos para el bienestar de la población brasileña. La covid-19 enfrenta a profesionales de la salud con dilemas extremadamente difíciles y ningún algoritmo aislado puede dar orientación completa o aliviar la carga médica de la detección individual, que pondera entre beneficencia y justicia en situaciones pequeñas⁴⁹.

El reconocimiento de la apreciación ética en situaciones de emergencia en salud pública genera mayor articulación entre instituciones de investigación, sistemas de salud y comunidad en la priorización de investigaciones que mejoren el bienestar y disminuyan la mortalidad en corto plazo, especialmente en contextos de hacinamiento de hospitales^{2,49}.

La velocidad de evaluación de la investigación sobre covid-19 puede ser positiva, como lo verificaron los comités de ética en China, donde las reuniones colegiales anteriormente mensuales se volvieron casi diarias y las opiniones comenzaron a publicarse para una decisión final directa, en promedio, en 2,13 días, con 1,81 días más en caso de nueva presentación durante la pandemia¹². Este estándar es mucho más dinámico que en Brasil, cuyos plazos medios para emitir dictámenes varían de 30 días por CEP a 60 días por Conep²⁹.

Un estudio multinacional con Alemania, Italia, España, Francia, Reino Unido, Bélgica, Países Bajos, Austria, Dinamarca y Suecia mostró que cada uno de estos países recibe más de 200 ensayos clínicos de medicamentos al año, con predominio general de la Fase III sobre las Fases I, II y IV⁵⁰. Hubo fluctuaciones atribuidas a las influencias políticas y de patrocinio comercial en Europa Occidental, con una disminución del 4% en las propuestas entre 2007 y 2011, estancamiento entre 2012 y 2013 y un aumento del 10% entre 2014 y 2015⁵⁰. En Suiza, los ensayos clínicos aleatorios costaron un promedio de US\$ 72,000, con intervalos de aprobación distintos en un solo centro participante en la comparación entre los CEP (entre 82 y 92 días) y la agencia reguladora Swissmedic (27 a 49 días)³⁶.

En Brasil, esos ensayos dependen mucho de la infraestructura de los centros participantes y se recomienda la participación multicéntrica para reducir costos. Para desarrollar un nuevo fármaco, se analiza en paralelo un dossier de desarrollo clínico del fármaco por las instancias éticas del sistema CEP/Conep y los órganos reguladores de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa). Solo después de que ambas aprueben el estudio puede iniciarse *in situ*.

El tiempo para que Anvisa se manifieste varía de 180 días para las Fases I o II o 90 días para las demás.

La cuestión del tiempo es relevante en esos estudios, pero es necesario ponderar rapidez y seguridad de los voluntarios, resguardándose las buenas prácticas de investigación²⁹. Estas consideraciones impactan la investigación nacional sobre la covid-19, y la mayoría analiza cloroquina e hidroxiclороquina, además de otras formas terapéuticas, como la asociación con azitromicina, lopinavir/ritonavir, nitazoxanida, eculizumab, tocilizumab, sarilumab, ivermectina, plasma convalescente y células madre mesenquimales²¹.

Los casos de suspensión de ensayos en curso en Brasil, incluso en un universo muestral todavía pequeño y reciente, refuerzan el debate de la ética en el transcurso del estudio. El “modo brasileño”, constructo cultural usado como estrategia para resolver problemas, no puede abandonar criterios científicos y el comprometimiento con la calidad de las investigaciones en el país⁵¹.

En ese sentido, la inteligencia astuta o *métis*, que remite al pensamiento griego antiguo, nace del encuentro con nuevos desafíos, y su psicodinámica flexible nos recuerda que nuevas tácticas operacionales siempre están presentes en la producción humana, pero no deben descalificar o subvertir la calidad del saber⁵². Considerando la búsqueda inmediata de

resultados durante la pandemia, se debe reconocer el papel del investigador en la protección de los pacientes y voluntarios frente a riesgos o daños significativos, los cuales, caso ocurran, se deben comunicar a los CEP para el reajuste o suspensión del estudio²⁸.

La limitación de este estudio está relacionada al corto intervalo de tiempo analizado, correspondiente al primer trimestre de la pandemia de 2020. Sin embargo, el panorama inicial de las investigaciones con seres humanos y el dimensionamiento de recursos de ciencia y tecnología en Brasil contribuyen para la toma de decisión en el combate a la enfermedad.

Consideraciones finales

A pesar del crecimiento exponencial de la covid-19, la investigación inicial con seres humanos en Brasil tuvo una difusión discreta, lenta y asimétrica en los estados, con ensayos clínicos concentrados en la Fase II. La distribución geográfica de recursos y asistencia genera avances y vulnerabilidades estatales en el enfrentamiento de la enfermedad. Por lo tanto, el acompañamiento longitudinal se debe realizar ante las inequidades regionales, en defensa de los preceptos bioéticos y de la vida humana.

Referencias

1. Angelos P. Surgeons, ethics, and covid-19: early lessons learned. J Am Coll Surg [Internet]. 2020 [acceso 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 [acceso 8 jun 2020];889-90. DOI: 10.1007/s11739-020-02368-2
3. Hiscott J, Alexandridi M, Muscolini M, Tassone E, Palermo E, Soultioti M, Zevini A. The global impact of the coronavirus pandemic. Cytokine Growth Factor Rev [Internet]. 2020 [acceso 8 jun 2020];53:1-9. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.010
4. Thorp HH. Do us a favor. Science [Internet]. 2020 [acceso 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 [acceso 22 jun 2020];23:E200057. DOI: 10.1590/1980-549720200057
6. Covid-19 in Brazil: “So what?” [editorial]. Lancet [Internet]. 2020 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 8 jun 2020];323(18):1844-6. DOI: 10.1001/jama.2020.4362
13. World Economic Forum. Code of ethics [Internet]. Geneva: WEF; 2018 [acceso 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, Shadduck 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/3lONVJb>
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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 29 maio 2020]. DOI: 10.1101/2020.03.22.20040964
41. Entenda a liberação de cloroquina e hidroxiclороquina. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Novo coronavírus; 31 mar 2020 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 29 maio 2020];395(10240):E102. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31290-3
44. Watson J, Adler A, Agwey A, Prieto-Alhambra D, Amaravadi R, Anaya J-M et al. Concerns regarding the statistical analysis and data integrity [Internet]. 2020 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 12 jun 2020]. Disponível: <https://bit.ly/2laSQJ0>
47. Calmon M. Considerations of coronavirus (covid-19) impact and the management of the dead in Brazil. Forensic Sci Int [Internet]. 2020 [acceso 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 [acceso 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 [acceso 29 maio 2020];162:1485-90. DOI: 10.1007/s00701-020-04375-w
50. Dombernowsky 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 [acceso 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 [acceso 29 maio 2020];15(1):e180035. DOI: 10.1590/1807-7692bar2018180035
52. Silva JTA, Muniz HP. Considerações sobre a métiс, a inteligência astuciosa. Mnemosine [Internet]. 2017 [acceso 29 maio 2020];13(2):309-31. Disponível: <https://bit.ly/3l65Aaz>

Participación de los autores

Igor Iuco Castro-Silva concibió el estudio y, con Jacques Antonio Cavalcante Maciel, recopiló y analizó datos, redactó el artículo y realizó su revisión crítica.

Correspondencia

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

Igor Iuco Castro-Silva – Doctor – igor.iuco@sobral.ufc.br

 0000-0003-4815-6357

Jacques Antonio Cavalcante Maciel – Doctor – jacques.maciел@sobral.ufc.br

 0000-0002-2293-8433

Recibido: 13. 6.2020

Revisado: 24. 9.2020

Aprobado: 1.10.2020