



**OPAS**

9

Americas





Catalisar a pesquisa ética em emergências. Orientação ética, lições aprendidas com a pandemia de COVID-19 e agenda pendente

OPAS/HSS/BIO/COVID-19/22-0019

© **Organização Pan-Americana da Saúde 2022**

Alguns direitos reservados. Esta obra está disponível nos termos da licença Atribuição-NãoComercial-CompartilhaIgual 3.0 OIG de Creative Commons; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo/deed.pt>.

De acordo com os termos desta licença, esta obra pode ser copiada, redistribuída e adaptada para fins não comerciais, desde que a nova obra seja publicada com a mesma licença Creative Commons, ou equivalente, e com a referência bibliográfica adequada. Em nenhuma circunstância deve-se dar a entender que a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) endossa uma determinada organização, produto ou serviço. O uso do logotipo da OPAS não é autorizado.

A OPAS adotou todas as precauções razoáveis para verificar as informações constantes desta publicação. No entanto, o material publicado está sendo distribuído sem nenhum tipo de garantia, seja expressa ou implícita. A responsabilidade pela interpretação e uso do material recai sobre o leitor. Em nenhum caso a OPAS será responsável por prejuízos decorrentes de sua utilização.

I	.....	1
IT L 1.	I -1 .....	3
IT L 2.	.....	11
2.1.	Ações das autoridades nacionais .....	13
2.2	Ações dos pesquisadores.....	15
2.3.	Ações dos comitês de ética em pesquisa.....	16
2.4	Ações das instituições de financiamento de pesquisa .....	16
IT L 3.	.....	17
3.1	Estratégias de organização.....	17
3.2	Procedimentos para o funcionamento dos comitês de ética em pesquisa.....	21
3.2.1	Organização interna do comitê de ética em pesquisa.....	21
3.2.2	Processo de revisão ética .....	22
3.2.3	Monitoramento ético.....	23
IT L 4.	.....	24
4.1	Recomendações operacionais para o monitoramento ético .....	25
4.2	Análise ética durante o monitoramento.....	27
IT L 5.	.....	30
5.1	Orientação ética para o uso emergencial de intervenções não comprovadas e fora do âmbito de uma pesquisa: quatro critérios éticos.....	31
5.1.1	Justificativa.....	31
5.1.2	Supervisão ética e regulatória.....	32
5.1.3	Processo de consentimento.....	32
5.1.4	Contribuição para a geração de evidências.....	33
5.2	Recomendações para o uso ético de intervenções não comprovadas e fora de pesquisa em situações de emergência .....	34
5.2.1	Recomendações gerais .....	34
5.2.2	Recomendações operacionais .....	35

<b>IT L 6.</b>	<b>3</b>
6.1 Os processos de consentimento livre e esclarecido amplo para a coleta de amostras ou dados para pesquisas futuras .....	39
6.2. Armazenamento, transferência e uso futuro de amostras e dados para pesquisas.....	41
<b>IT L 7.</b>	<b>44</b>
7.1. Recomendações para a ação.....	44
7.1.1. Para emergências de saúde .....	44
7.1.2 Para situações habituais, incluindo as emergências de saúde.....	45
7.2. Recomendações para a conceitualização .....	47
7.2.1 Para emergências de saúde .....	47
7.2.2 Para situações habituais, incluindo as emergências de saúde.....	47
.....	4
.....	52
Anexo 1. Modelo de procedimentos operacionais padrão para a supervisão ética das pesquisas relacionadas com emergências de saúde.....	52
Anexo 2. Perguntas de orientação para facilitar a análise ética do uso emergencial de intervenções não comprovadas e fora de uma pesquisa .....	59

## AGRADECIMENTOS

---

Esta publicação foi preparada pelo Programa Regional de Bioética, vinculado ao Departamento de Sistemas e Serviços de Saúde da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), sob a coordenação geral de Carla Saenz. As encarregadas da redação foram Sarah Carracedo, Ana Palmero e Carla Saenz.

A OPAS faz um agradecimento especial a todos os participantes das sessões de diálogos regionais, cujas reflexões e sugestões são um componente fundamental deste trabalho. Além disso, reconhece e agradece a assessoria do grupo de especialistas composto por Bernardo Aguilera, Florencia Luna, Sofía Salas, Sergio Surugi de Siqueira, Hans Vásquez e Argentina Ying. Inicialmente, também integrava o grupo Ricardo Palacios. A publicação beneficiou-se ainda da revisão e contribuição técnica de Ludovic Reveiz, Marcie Neil, Lionel Gresh e Ian Stein.

Esta publicação foi elaborada pela OPAS graças ao apoio financeiro do Wellcome Trust, nos termos da subvenção 220028/Z/19/Z.







## CAPÍTULO 1.

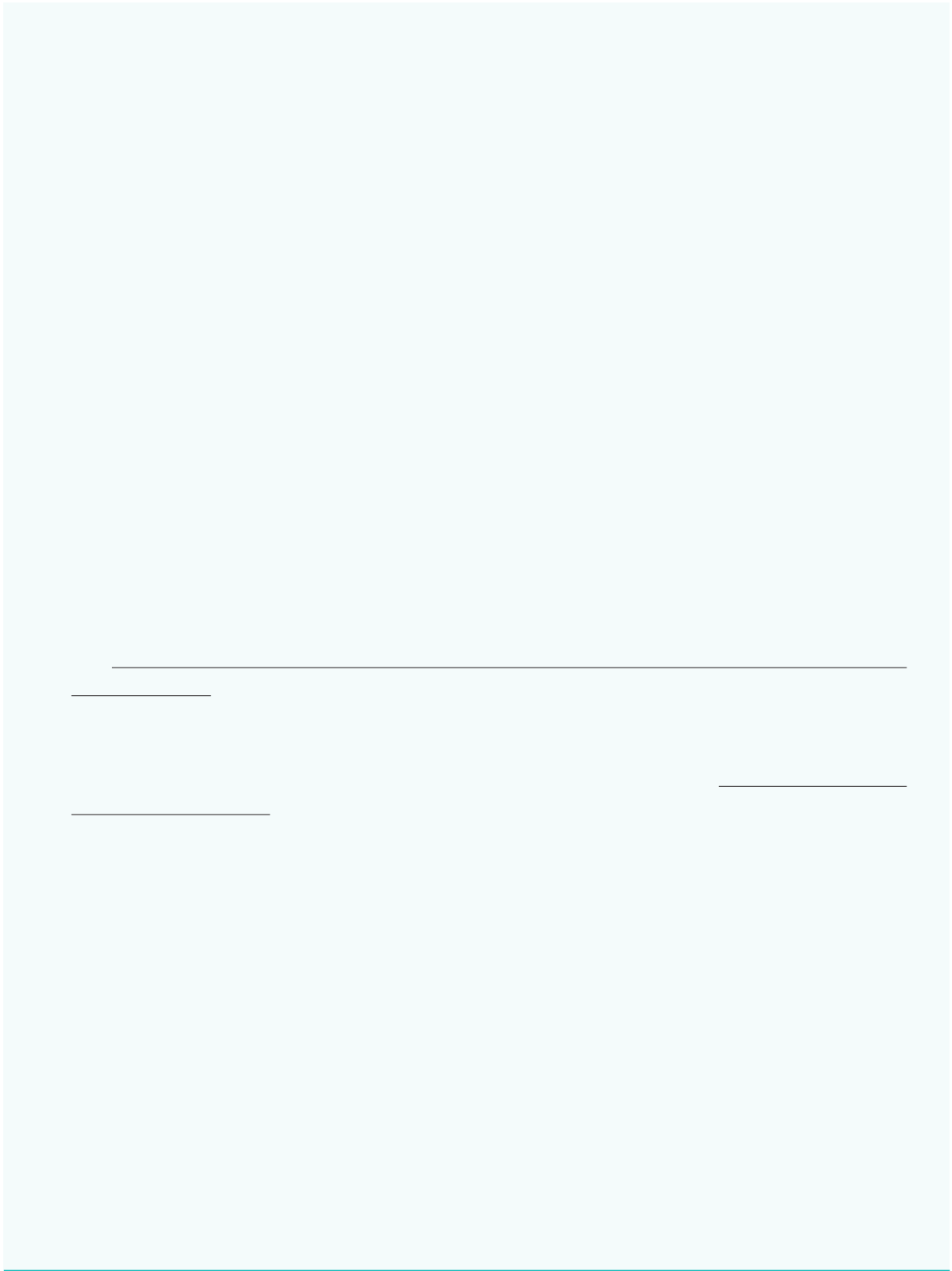
# LIÇÕES DO SURTO DE ZIKA E DESAFIOS DURANTE A PANDEMIA DE COVID-19

Em 2016, a Região das Américas passou por uma emergência de saúde pública de importância internacional: o surto do vírus causador da zika. Essa emergência impôs desafios semelhantes aos ocorridos em emergências anteriores, em virtude da falta de clareza sobre os padrões éticos que norteiam a pesquisa em situações de emergência. Surgiram dúvidas sobre a aceitabilidade ética da realização de pesquisas durante a emergência, se cabia deixar de lado os padrões éticos habituais (como a revisão ética prévia ou o processo de consentimento livre e esclarecido) ou se era aceitável modificar os processos de revisão ética a fim de acelerar a revisão. Graças ao desenvolvimento da orientação ética específica (8) e ao fortalecimento das capacidades regionais, foi possível elucidar essas questões, de modo que elas não foram objeto de discussão durante a pandemia de COVID-19.

A aprendizagem alcançada com o surto de zika permitiu obter consenso em relação aos seguintes pontos:

- a pesquisa é uma parte essencial da resposta às emergências de saúde;
- pesquisas realizadas em emergências devem seguir as diretrizes éticas internacionais, incluindo a aprovação prévia por um CEP e a obtenção do consentimento livre e esclarecido dos participantes; e
- em situações de emergência, os processos de revisão ética devem ser modificados para garantir revisões rápidas e rigorosas das pesquisas.

Essa aprendizagem também foi incentivada pela publicação de diferentes orientações que abordam as questões éticas surgidas quando se realizam pesquisas em emergências de saúde pública (1, 11, 12, 13). Além disso, uma reflexão regional subsequente levou a um compromisso dos Estados Membros da OPAS de melhorar sua preparação ética para as futuras emergências (9), incluindo surtos e desastres naturais. Para esse fim, os indicadores de ética na pesquisa da OPAS incluíram um indicador específico destinado a determinar o número de países que dispõem de procedimentos estabelecidos para a revisão ética acelerada da pesquisa durante emergências (14, 15). Em 2018, quando a OPAS e os Estados Membros deram início ao trabalho de delinear e formalizar esses procedimentos, não havia, no âmbito mundial, clareza sobre como deveriam ser exatamente esses processos de revisão ética acelerada (1), o que tornava necessário elaborar uma orientação ética detalhada e específica que pudesse orientar a adaptação das regulações relevantes. Essa situação explica por que as medidas adotadas na Região antes da pandemia da COVID-19, destinadas a



\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



País	Orientações e normas	Autoridade emissora
Costa Rica	<p>Comunicado nº 1, Considerações específicas para a pesquisa biomédica no contexto da pandemia de COVID-19 (abril de 2020).</p> <p>Comunicado nº 2, Recomendações para realizar pesquisa biomédica durante o período da emergência de saúde por COVID-19 na Costa Rica (agosto de 2020).</p> <p>Manual de procedimentos para agilizar a revisão e supervisão ético-científicas de pesquisas biomédicas relacionadas com a COVID-19 (17 de julho de 2020).</p>	<p>Conselho Nacional de Pesquisa em Saúde (CONIS, na sigla em espanhol)</p> <p>Caixa Costarriquense de Seguro Social</p>
Equador	<p>Acordo Ministerial nº 00003, Regulamento para o desenvolvimento de pesquisas em saúde realizadas durante a emergência sanitária (16 de abril de 2020). <i>Revogado.</i></p> <p>Acordo Ministerial nº 00104, Regulamento para a aprovação e o desenvolvimento de pesquisas em saúde relacionadas à COVID-19 (dezembro de 2020).</p>	Ministério de Saúde Pública
México	<p>Declaração, A bioética diante da pandemia de COVID-19 (12 de março de 2020).</p> <p>Comunicado nº 007 COVID-19, Funcionamento dos CEP durante a emergência de saúde e ampliação da suspensão de trâmites (4 de maio de 2020).</p> <p>Medidas extraordinárias em relação a estudos clínicos diante da pandemia de COVID-19 (21 de abril de 2020).</p>	<p>Comissão Nacional de Bioética (CONBIOÉTICA, na sigla em espanhol)</p> <p>Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários (COFEPRIS, na sigla em espanhol)</p>
Panamá	<p>Resolução nº 373, que estabelece o procedimento administrativo acelerado para o registro e seguimento de protocolos de pesquisa relacionados a situações de emergência de saúde, desastres ou surtos de doenças e autoriza o Comitê Nacional de Bioética em Pesquisa a administrar a revisão ética desses protocolos (13 de abril de 2020). <i>Revogada.</i></p> <p>Resolução nº 400, que regula o procedimento especial para o registro e seguimento de protocolos de pesquisa relacionados a situações de emergência de saúde, desastres ou surtos de doenças e autoriza o Comitê Nacional de Bioética em Pesquisa a administrar a revisão ética desses protocolos (7 de junho de 2021).</p> <p>PO-026, Procedimento operacional para a revisão acelerada de protocolos de pesquisa em resposta a emergências de saúde, desastres ou surtos de doenças, versão 1.3 (junho de 2021).</p>	<p>Ministério da Saúde</p> <p>Comitê Nacional de Bioética em Pesquisa (CNBI, na sigla em espanhol)</p>

País	Orientações e normas	Autoridade emissora
Perú	<p>Decreto Supremo nº 014-2020-SA, que estabelece medidas para assegurar o desenvolvimento adequado dos ensaios clínicos sobre COVID-19 no país (11 de abril de 2020).</p> <p>Resolução da Chefatura nº 096-2020-J-OPE/INS, que estabelece o Comitê Nacional Transitório de Ética em Pesquisa para a avaliação e supervisão ética dos ensaios clínicos sobre COVID-19 (13 de abril de 2020).</p> <p>Resolução da Chefatura nº 097-2020-J-OPE/INS, que aprova o procedimento para a revisão ética de ensaios clínicos sobre COVID-19 (13 de abril de 2020).</p> <p>Resolução da Diretoria nº 120-2020-OGITT/INS, que aprova os procedimentos operacionais do Comitê Nacional Transitório de Ética em Pesquisa para a avaliação e supervisão ética dos ensaios clínicos sobre COVID-19 (14 de abril de 2020).</p> <p>Resolução da Chefatura nº 139-2020-J-OPE/INS, que aprova o documento técnico: Diretrizes para a realização de ensaios clínicos durante a pandemia da COVID-19 (26 de junho de 2020).</p>	<p>Ministério da Saúde</p> <p>Instituto Nacional de Saúde (INS, na sigla em espanhol)</p>
República Dominicana	Comunicado: CONABIOS em tempos de COVID-19 (abril de 2020).	Conselho Nacional de Bioética em Saúde (CONABIOS, na sigla em espanhol)

CEP: comitê de ética em pesquisa.

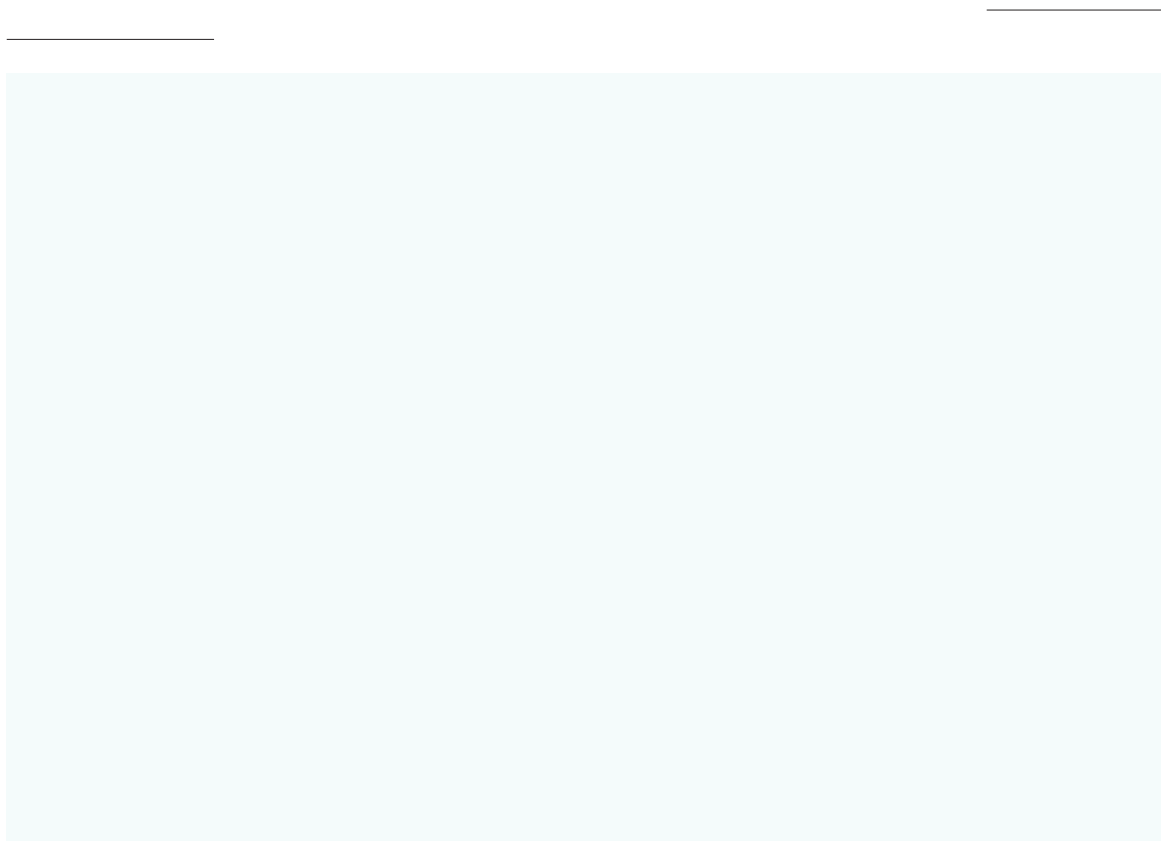
Fonte: Adaptado de Palmero A, Carracedo S, Cabrera N, Bianchini A. Governance Frameworks for COVID-19 Research Ethics Review and Oversight in Latin America: An Exploratory Study. BMC Med Ethics. 2021;22(147). Disponível em: <https://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12910-021-00715-2>.

Conseqüentemente, as pesquisas também foram realizadas com muita rapidez. Menos de seis meses após a declaração da pandemia, 285 das 5.213 entradas registradas na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios clínicos (ICTRP, na sigla em inglês) da Organização Mundial da Saúde (OMS) correspondiam à América Latina e ao Caribe, e 202 estavam descritas como *estudos de intervenção*. Desse último total, 170 eram ensaios clínicos com produtos para tratar ou prevenir a COVID-19 e 75% deles foram realizados no Brasil, no México e na Argentina, nessa ordem (21) (Tabela 2 e Quadro 3).

**Tabela 2.** Ensaios clínicos de países da América Latina e do Caribe registrados na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos, 19 de agosto de 2020

---

---



---

---

É muito positivo que a Região tenha conseguido responder rapidamente à pandemia de COVID-19 com a produção de um grande número de pesquisas e, especificamente, de ensaios clínicos (22, 23). No entanto, a tendência à realização de estudos pequenos, repetitivos e sem delineamentos capazes de levar a conclusões significativas sobre a segurança e eficácia das intervenções ainda é um grande desafio (21). Nesse sentido, é imprescindível aprender com a experiência da pandemia para assegurar que, em uma futura emergência de saúde, possam ser realizadas na Região pesquisas de grande valor social e científico, que permitam responder rapidamente às perguntas de pesquisa e orientar a resposta à emergência. Isso pressupõe o fortalecimento das capacidades locais de pesquisa e a criação de mecanismos para coordenar e colaborar no desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados dentro de um mesmo país, em nível sub-regional e como parte de iniciativas regionais e mundiais de pesquisa (21, 22, 23).

Além disso, uma resposta rápida em matéria de ética da pesquisa não significa que não tenha havido desafios. Ao contrário – esses desafios foram compartilhados e discutidos com as autoridades de saúde nos CEP e por pesquisadores de diferentes países da Região, em uma série de diálogos regionais (Quadro 1). Alguns desses desafios se deveram às medidas tomadas inicialmente para conter a propagação do vírus, que não só tiveram impacto nos processos de supervisão ética, mas



exposição com seres humanos, para os quais a OMS elaborou uma orientação ética geral durante a pandemia (24) e outra específica para a COVID-19 (25).

Esta publicação foi elaborada a partir da experiência regional que permitiu revisar e complementar as orientações éticas da OPAS para a COVID-19 com o objetivo de consolidar a aprendizagem atual e facilitar a implementação dessas orientações para catalisar a pesquisa ética em futuras emergências causadas por epidemias, surtos ou desastres naturais.



em seus resultados, bem como para exigir que todos os aspectos da resposta sejam respaldados por evidências científicas (Quadro 4). É preciso também informar com regularidade as populações sobre a importância da realização de pesquisas durante uma emergência e, caso durante a emergência se ofereça à população uma intervenção não comprovada anteriormente e fora de um protocolo de pesquisa, deve-se deixar claro que não se trata de uma pesquisa e que deverá ser seguida a orientação ética pertinente para esse cenário (Capítulo 5).

**Quadro 4. Exemplos de iniciativas das autoridades nacionais para fortalecer a comunicação transparente sobre as pesquisas em andamento durante a pandemia de COVID-19**

**Argentina**


Durante a realização do estudo e após sua conclusão, deve-se assegurar que tanto os participantes das pesquisas como as populações que acolhem os estudos sejam tratados de maneira respeitosa e justa. Isso pressupõe informar-lhes sobre os resultados do estudo e garantir que recebam o que foi estipulado como justo no início do estudo, por exemplo, o acesso em tempo razoável à intervenção resultante da pesquisa para a qual contribuíram. Caso não se dispense um tratamento respeitoso e justo aos participantes, e às comunidades ou sociedades das quais provêm, será impossível manter a confiança na pesquisa ao longo do tempo.

Em suma, é imprescindível adotar medidas para fortalecer a confiança na pesquisa e nas intervenções que essa pesquisa indicar como seguras e eficazes. A construção da confiança na pesquisa é um componente fundamental da preparação ética para emergências, além de um aspecto crucial da governança ética da pesquisa. Para alcançar esses objetivos, é necessário que os diferentes atores implementem uma série de medidas que não se limitam ao período das emergências de saúde.

- Para preencher e manter atualizadas as informações nesse *site*, pode-se solicitar que todos os CEP enviem a respectiva lista dos estudos aprovados à autoridade de saúde supervisora e que a atualizem periodicamente.
  - c. Exigir a inscrição das intervenções não comprovadas e excepcionalmente oferecidas fora do âmbito de uma pesquisa durante a emergência em um registro separado que permita distingui-las das intervenções oferecidas como parte de uma pesquisa. Essas informações devem ser colocadas à disposição da população mediante, por exemplo, publicação no *site* da autoridade de saúde competente e por outros tipos de canais apropriados para informar o público durante a emergência de saúde (Capítulo 5).
2. Manter as informações sobre as pesquisas revisadas e não aprovadas pelos CEP e compartilhá-las, se necessário, com outros CEP aos quais se solicite a revisão do mesmo protocolo.
    - a. Estabelecer mecanismos para a coleta periódica das informações dos CEP sobre as pesquisas revisadas e não aprovadas, bem como para seu compartilhamento (com o correspondente parecer) com outros CEP que as solicitem.
  3. Informar à sociedade como é realizada a pesquisa e quais são os mecanismos existentes para assegurar que seja ética.
    - a. Estabelecer estratégias de comunicação para informar o público em geral, por meio dos diferentes canais de comunicação (redes sociais, *sites*, anúncios em espaços públicos, etc.), sobre a importância de realizar pesquisas como parte da resposta a uma emergência, a maneira de realizar a pesquisa e as salvaguardas instituídas para garantir a proteção dos participantes e seu tratamento ético ao longo de todo o estudo, incluindo a supervisão ética



3. Compartilhar rapidamente os resultados das pesquisas para orientar a tomada de decisão (29, 30). Os pesquisadores, inclusive os que atuam em instituições governamentais, têm o dever de tornar públicos, sem demora, os resultados de suas pesquisas. Isso significa compartilhar rapidamente esses resultados com a autoridade de saúde, incluindo todas as informações relevantes, publicá-los em revistas de acesso aberto e inseri-los em um registro que alimente a ICTRP (28). Os pesquisadores também devem promover outras pesquisas, o que implica compartilhar com outros pesquisadores os dados e as amostras do estudo, desde que seja possível fazê-lo de maneira ética (Capítulo 6).

### 2.3. Ações dos comitês de ética em pesquisa

1. Publicar a lista de estudos revisados relacionados à emergência de saúde e suas decisões (aprovados ou não), bem como as intervenções não comprovadas que tenham sido revisadas, mesmo não fazendo parte de uma pesquisa (Capítulo 5).
2. Informar a sociedade (p. ex., por meio de seus *sites* ou das redes sociais) sobre a função dos CEP e o papel que desempenham durante uma emergência de saúde, e comunicar, conforme apropriado, os aspectos éticos da pesquisa com seres humanos que possam ser desafiadores em emergências ou considerados problemáticos (p. ex., por qual motivo poderia ser eticamente aceitável usar um placebo em uma pesquisa de produtos que já estão autorizados ou quando os participantes teriam possibilidade de acesso às intervenções em estudo) e as eventuais complicações que possam surgir durante os estudos.

### 2.4 Ações das instituições de financiamento de pesquisa

1. Exigir que todos os ensaios clínicos financiados sejam inscritos previamente em um registro que alimente a ICTRP e que seus resultados sejam oportunamente adicionados a esse registro.
2. Instar aqueles que recebem financiamento para pesquisa que publiquem a lista de pesquisas com seres humanos em que estão trabalhando, por exemplo, no *site* da instituição ou por meio de outros mecanismos determinados pela autoridade de saúde.
3. Exigir a publicação oportuna, em revistas de acesso aberto, dos resultados das pesquisas que financiam.

## CAPÍTULO 3.

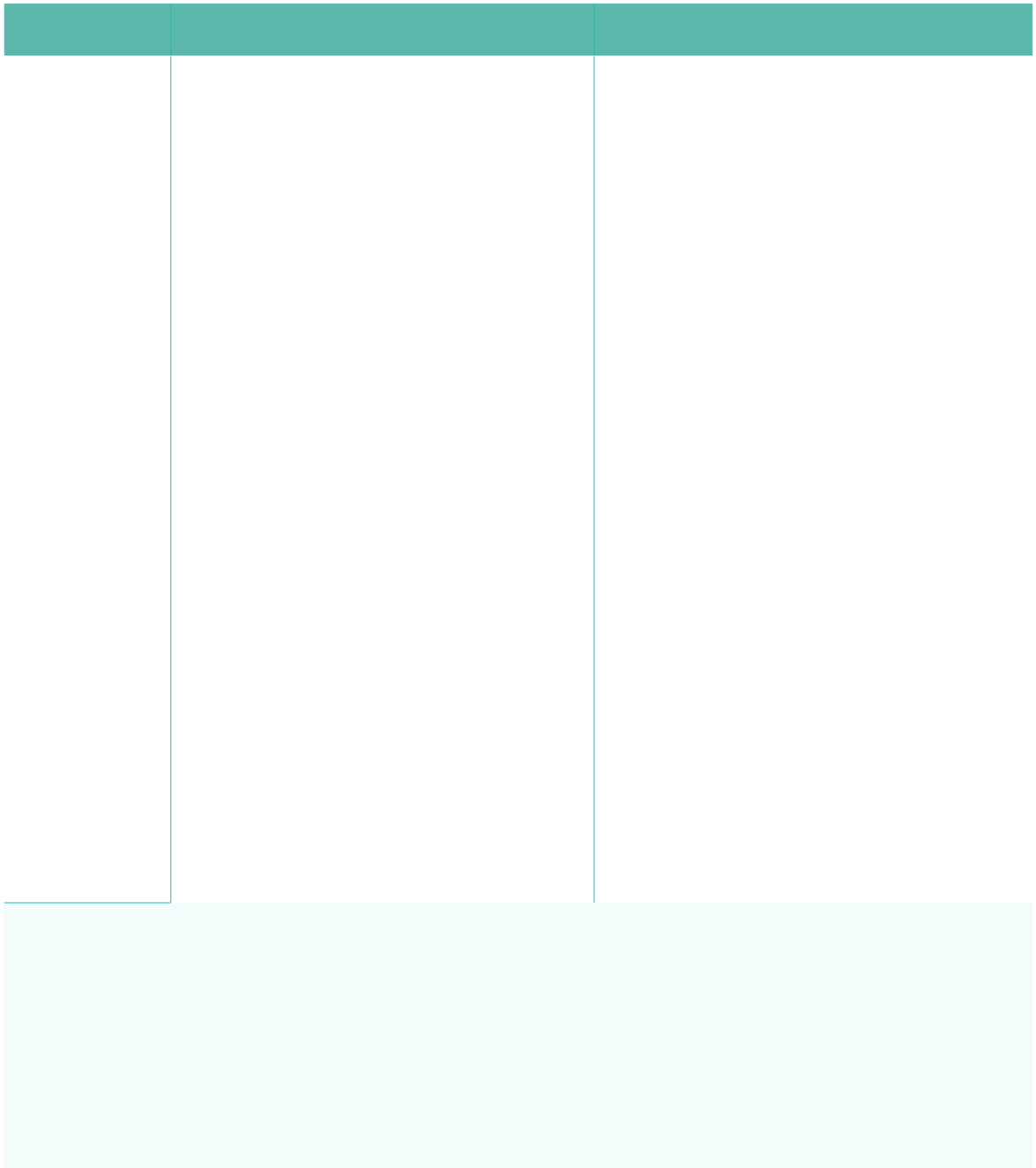
# COMO GARANTIR QUE A REVISÃO ÉTICA E O MONITORAMENTO DA PESQUISA REALIZADOS PELOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA SEJAM ÁGEIS, MAS RIGOROSOS EM EMERGÊNCIAS?

Tanto em emergências de saúde quanto em circunstâncias normais, todos os projetos de pesquisa com seres humanos devem ser submetidos a um CEP para revisão e aprovação antes do início da pesquisa. A pesquisa com seres humanos realizada em resposta a uma emergência deve estar em conformidade com os padrões éticos habituais e levar em conta as precauções adicionais que possam ser relevantes em uma emergência (1)



necessárias para que a implementação seja eficiente e contínua, como pela alocação dos recursos financeiros e humanos necessários.

Cabe ressaltar que não existe uma fórmula única para a supervisão ética da pesquisa em emergências, razão pela qual não há uma ordem de preferência das possíveis estratégias identificadas (Tabela 5). Além disso, o alcance de cada estratégia pode variar, aplicando-se a todas as pesquisas com



	Estratégia	Exemplo de uso
Comitês institucionais	<p>Estabelece-se que uns ou vários CEP institucionais serão responsáveis pela revisão ética e monitoramento das pesquisas com seres humanos relacionadas à emergência a serem realizadas no país, enquanto durar a emergência. A escolha de um ou vários CEP pode ser baseada em diversos critérios, como a experiência do CEP, sua capacidade de funcionamento, sua vinculação a uma instituição de saúde com alta incidência de pacientes afetados, o assunto da pesquisa e os riscos associados à pesquisa, entre outros.</p> <p>Pode-se estabelecer também que a revisão e a supervisão éticas das pesquisas com seres humanos relacionadas à emergência sejam realizadas por CEP institucionais existentes no país, como ocorre em situações normais.</p>	Na Argentina, a organização da supervisão



competentes. O ideal é que tanto as atividades dos CEP e das autoridades de saúde quanto as da autoridade reguladora nacional (ARN) responsável pela autorização dos ensaios clínicos sejam realizadas simultaneamente (31).

**Registro e arquivamento digital da documentação.** Recomenda-se o registro e arquivamento digital de toda a documentação elaborada. É importante que as plataformas e os programas usados permitam garantir a confidencialidade das informações.

### 3.2.2 Processo de revisão ética

**Comunicações e apresentação de documentação eletrônicas.**

membros do comitê e sua experiência e conhecimento relevantes para a revisão da pesquisa. Se alguns dos membros não puderem participar da reunião virtual, devem ser capazes de enviar seus comentários, perguntas ou revisões por meio eletrônico sendo, a partir de então, considerados para o quórum.

**Atas.** É importante que todas as ações e decisões do comitê fiquem registradas em atas, que podem ser elaboradas, compartilhadas e aprovadas eletronicamente. Uma vez finalizada a emergência, essas atas poderão ser juntadas aos registros ou livros de atas ordinários.

**Prazos curtos.** O objetivo da revisão rápida é a possibilidade de responder em tempo hábil, motivo

## CAPÍTULO 4.

# COMO GARANTIR QUE AS PESQUISAS CONTINUEM A SER ETICAMENTE ACEITÁVEIS DIANTE DA GERAÇÃO DE NOVAS EVIDÊNCIAS?

Após uma análise rigorosa, os CEP devem aprovar as pesquisas que estejam em conformidade com os padrões éticos e, como mencionado, monitorá-las até que terminem, uma vez que é possível que sua aceitabilidade ética varie ao longo de todo esse tempo. Por exemplo, um estudo pode perder seu valor social quando a pergunta que procura responder já tiver sido respondida por outro estudo que produza evidências de qualidade. Pode acontecer também de uma pesquisa deixar de ter uma relação risco/benefício favorável, seja porque se descobriu que a intervenção em estudo é mais arriscada do que se acreditava inicialmente, seja porque se encontrou um tratamento efetivo para a condição em estudo. Um terceiro exemplo de variação na aceitabilidade ética das pesquisas ocorre nas situações em que o processo de consentimento deixa de ser adequado por não informar sobre as alternativas de tratamento existentes na atualidade, mas que não estavam disponíveis no início do estudo (1).

Em situações de emergência, nas quais se produzem evidências com muita rapidez para melhorar a resposta, os protocolos de pesquisa eticamente aceitáveis em seu início podem logo deixar de sê-lo: as novas evidências científicas podem influenciar o valor social e científico das pesquisas em andamento, sua relação risco/benefício e outros aspectos da aceitabilidade ética. Por isso, o monitoramento dos estudos realizado pelos CEP durante as emergências impõe desafios adicionais, e tanto os pesquisadores quanto os comitês são os responsáveis por assegurar que as pesquisas continuem a ser eticamente aceitáveis à luz das evidências mais atualizadas disponíveis (Quadro 6). Nesse contexto, o presente capítulo tem como objetivo orientar a análise ética e os procedimentos a seguir para monitorar as pesquisas diante da rápida produção de evidências que ocorre nas emergências de saúde.

## Quadro 6. O caso da hidroxicloroquina

Durante o período inicial da pandemia, diversas pesquisas estudaram a hidroxicloroquina como possível tratamento da COVID-19. A partir dos resultados do ensaio clínico RECOVERY (sigla em inglês para *Avaliação randomizada do tratamento da COVID-19*), demonstrou-se a futilidade desse fármaco para o tratamento dos pacientes hospitalizados por COVID-19,<sup>1</sup> razão pela qual outros estudos em execução tiveram de ser suspensos ou revisados para analisar a possibilidade de modificá-los. Entre esses estudos estava o ensaio clínico *Solidarity*, da Organização Mundial da Saúde, que encerrou o braço de estudo da hidroxicloroquina<sup>2</sup>. O caso da hidroxicloroquina é um bom exemplo de ensaios clínicos que, no início da pandemia, eram eticamente aceitáveis, mas se tornaram inaceitáveis diante das novas evidências.

*Nota:* <sup>1</sup> Universidade de Oxford. RECOVERY: Randomised evaluation of COVID-19 therapy. 2022. Disponível em: <https://www.recoverytrial.net/>.

<sup>2</sup> Organização Mundial da Saúde. Ensayo clínico Solidaridad sobre tratamientos contra la COVID-19. 2022. Disponível em: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>.

O monitoramento das pesquisas em resposta às emergências deve ser realizado com maior frequência, em razão da grande velocidade com que se produzem novas evidências científicas nesse contexto. Além disso, os pesquisadores são responsáveis pela atualização constante de seus conhecimentos relacionados à pesquisa e, em especial, pela revisão das evidências disponíveis em intervalos de tempo apropriados. É fundamental que as decisões tomadas estejam sempre respaldadas por evidências científicas de qualidade, o que, por sua vez, dependerá do delineamento rigoroso dos estudos, da uniformidade dos resultados, da precisão resultante dos intervalos de confiança correspondentes e da ausência de vieses, entre outros aspectos (33). Para atualizar seus conhecimentos, os pesquisadores podem recorrer às últimas revisões sistemáticas e metanálises de evidências científicas de entidades como a Cochrane ou outras instituições reconhecidas que sintetizam as evidências, como a OPAS e a OMS (34), e, no caso da COVID-19, das instituições integrantes da Rede de Evidências para Apoiar a Tomada de Decisões na Covid-19, COVID-END (35). Os pesquisadores devem discriminar a qualidade das evidências (33) que avaliam e ter em mente que o valor das evidências disponíveis pode variar com muita rapidez. Não se deve esquecer das Lan4vmtivcidiam e ter em



evidências, se disponíveis. Caso haja novas evidências que afetem o desenvolvimento do estudo, os pesquisadores deverão indicar as medidas que serão tomadas.

Independentemente da apresentação periódica dos relatórios mencionados, se, em qualquer momento, os pesquisadores tomarem conhecimento de novas evidências que possam afetar o desenvolvimento do estudo, deverão informar esse fato ao CEP de imediato e justificar o procedimento em resposta a essas evidências. Caso o CEP tome conhecimento de novas evidências que questionem a realização de algum estudo, deverá solicitar aos pesquisadores um relatório que justifique o procedimento a ser adotado.

O relatório sobre as novas evidências apresentado ao CEP pelos pesquisadores deve incluir um resumo dos pontos mais importantes da revisão realizada e as referências consultadas. Com base nas novas evidências, os pesquisadores deverão justificar a conveniência de continuar, modificar, suspender ou cancelar a pesquisa (Tabela 6).

**Tabela 6.** Possíveis ações de monitoramento diante de relatórios sobre novas evidências apresentados pelos pesquisadores

Ação	Descrição
Continuação da pesquisa	Se os pesquisadores acreditarem que o estudo pode continuar conforme o planejamento original, deverão justificar que continua a haver um equilíbrio favorável entre benefícios e riscos e que continua a ser ético levá-lo a cabo sem modificações.
Modificação da pesquisa	Caso seja necessário modificar elementos do estudo (p. ex., os braços de intervenção ou de controle, os critérios de inclusão/exclusão ou os dados coletados), os pesquisadores deverão justificar essas modificações e indicar as medidas disponíveis para informar aos participantes sobre essas mudanças. É importante que as emendas propostas sejam apresentadas e revisadas pelo CEP com celeridade. Cabe recordar que as modificações necessárias, diante de um perigo iminente para a segurança dos participantes, devem ser implementadas imediatamente.
Suspensão da pesquisa	Se os pesquisadores decidirem suspender o estudo, por exemplo, para realizar uma avaliação mais exaustiva das evidências disponíveis, deverão justificar essa decisão e indicar quais serão as medidas adotadas em relação aos participantes: como eles serão informados das razões da decisão e o que acontecerá em seguida. Depois dessa pausa, a pesquisa pode prosseguir sem mudanças, necessitar de modificações ou ser cancelada.
Cancelamento da pesquisa	Se os pesquisadores decidirem cancelar o estudo, deverão justificar essa decisão e indicar as medidas que serão adotadas em relação aos participantes: como eles serão

Se o CEP decidir modificar, suspender ou cancelar a pesquisa, os pesquisadores serão responsáveis por comunicar essa decisão imediatamente às autoridades de saúde competentes. Além disso, deverão consignar essas mudanças introduzidas no estudo, assim que possível, nos respectivos registros de pesquisa, incluídos aqueles que fazem parte da ICTRP. No caso de suspensão ou cancelamento do estudo, os pesquisadores devem comunicar essa decisão à comunidade científica e ao público em geral. O CEP também deve divulgar a suspensão ou o cancelamento da pesquisa (p. ex., por publicação da informação em seu *site*) e comunicar essa decisão às instituições de pesquisa participantes e a outros CEP ou redes de CEP das quais participe.

Assim como ocorre em situações habituais, os pesquisadores devem incluir em seu plano de envolvimento da sociedade estratégias para a comunicação transparente das novas informações sobre a pesquisa. Além disso, diante da proliferação de informações sobre novas evidências nos meios de comunicação de massa e nas redes sociais, há uma urgência ainda maior de contar com mecanismos ágeis para manter os participantes e a população em geral sempre informados, pois esse é um elemento-chave para aliviar as preocupações e dissipar os mal-entendidos que possam gerar desconfiança na pesquisa (Capítulo 2).

## 4.2 Análise ética durante o monitoramento

Para justificar a continuidade, modificação, suspensão ou cancelamento da pesquisa, deve-se realizar uma análise ética à luz das novas evidências. Em condições normais, essa análise é feita durante o monitoramento dos estudos, mas a rapidez com que o conhecimento é produzido nas emergências de saúde impõe a necessidade de efetuar a análise com uma frequência maior. A seguir, são apresentadas algumas perguntas que ilustram essa análise ética (Tabela 7). Essas perguntas foram elaboradas a partir de um padrão existente para a revisão ética (37, 38, 39) e não constituem uma lista de verificação fechada nem incluem todas as perguntas que um CEP deve considerar ao monitorar uma pesquisa em andamento.

**Tabela 7.** Perguntas para orientar a análise ética da pesquisa durante o monitoramento do comitê, diante de novas evidências

Tema	Perguntas
Valor social	<p>Tendo em vista as novas evidências disponíveis, ainda é útil realizar o estudo para esse contexto específico?</p> <p>Qual é o benefício esperado desse estudo que seja diferente dos benefícios obtidos por estudos semelhantes já realizados?</p> <p>A pergunta científica do estudo já foi respondida (total ou parcialmente)?</p> <p>Em caso afirmativo, a resposta inclui os desfechos relevantes para a tomada de decisão?</p> <p>Deve-se considerar a mudança do objetivo do estudo?</p>
Validade científica	<p>Levando em consideração as novas evidências disponíveis, o delineamento metodológico ainda é adequado para responder à pergunta do estudo?</p> <p>O mecanismo de controle utilizado no estudo ainda é apropriado à luz das evidências disponíveis?</p> <p>Com base nas novas evidências existentes e no contexto atual (p. ex., o cenário epidemiológico), ainda é viável realizar o estudo?</p>



ao longo do tempo ou ao impacto das novas variantes de um vírus sobre a efetividade dos fármacos). Por um lado, a opção de não desmascarar o ensaio para oferecer a intervenção autorizada poderia afetar negativamente a percepção da população em relação à pesquisa, uma vez que essa decisão pode ser percebida como injusta. Por outro lado, o término prematuro do estudo poderia invalidar seus resultados e significar uma perda de recursos, esforços e oportunidade de gerar conhecimento (Quadro 7).

**Quadro 7. Perguntas para orientar o monitoramento dos ensaios clínicos controlados com placebo em andamento, após autorizado o uso emergencial de medicamentos e outras tecnologias sanitárias**

- Deve-se manter o grupo de controle que recebe placebo? Qual é o benefício ou o valor científico

## CAPÍTULO 5.

# NAS EMERGÊNCIAS DE SAÚDE, COMO ASSEGURAR O USO ÉTICO DE INTERVENÇÕES NÃO COMPROVADAS E FORA DO ÂMBITO DE UMA PESQUISA?

As pesquisas rigorosas são necessárias para comprovar a segurança e a eficácia das intervenções em saúde, e quando se fazem essas pesquisas — pois ainda não se sabe se as intervenções são seguras ou eficazes —, empregam-se mecanismos para proteger os participantes. Uma vez concluídos os estudos necessários e comprovada a segurança e eficácia das intervenções mediante processos rigorosos dirigidos por uma ARN, elas são finalmente autorizadas e podem ser oferecidas aos pacientes para tratar ou prevenir doenças. Uma vez comprovadas (ou seja, reconhecidamente seguras e eficazes), deixam de ser necessárias as salvaguardas exigidas durante a pesquisa.

No entanto, em emergências de saúde caracterizadas por alta mortalidade, grande morbidade e ausência de tratamentos seguros e eficazes, questiona-se se é eticamente aceitável oferecer, fora do âmbito de uma pesquisa, intervenções cuja segurança e eficácia ainda não tenham sido comprovadas. O desafio ético é claro: as intervenções não comprovadas oferecidas fora de um protocolo de pesquisa não contam com as salvaguardas necessárias para proteger as pessoas que as recebem. Além disso, nessas circunstâncias, não se produz o conhecimento necessário sobre a segurança e a eficácia dessas intervenções, o que é urgente em uma situação de emergência.

A OPAS e a OMS recomendam que as intervenções não comprovadas sejam oferecidas no contexto de protocolos de pesquisa, e especificamente no âmbito de ensaios clínicos randomizados que permitam avaliar rapidamente sua segurança e eficácia (31, 40, 41). No entanto, nas emergências existem situações excepcionais nas quais pode ser eticamente aceitável usar intervenções não comprovadas e oferecidas fora do âmbito de uma pesquisa. Para esses casos, há um marco ético específico que contém os critérios aos quais se deve aderir para assegurar o uso ético nesse contexto particular. Esse marco ético foi concebido pela OMS em resposta aos extraordinários desafios surgidos durante o surto de doença pelo vírus Ebola em 2014 e denominado *uso emergencial monitorado de intervenções experimentais e não registradas* (MEURI, na sigla em inglês) (12). O objetivo do marco ético MEURI é facilitar o acesso excepcional a essas intervenções em vista de seu possível benefício, assegurando que esse uso seja supervisionado para proteger os pacientes e contribuir com dados para a geração de evidências. No início da pandemia de COVID-19, a OPAS publicou uma revisão do marco MEURI que organiza as considerações éticas propostas pela OMS em quatro critérios centrais para a aceitabilidade ética do uso emergencial das intervenções não comprovadas e fora do âmbito de uma pesquisa (7). Posteriormente, em 2022, a OMS publicou uma orientação geral para o tema que adota esses quatro critérios éticos e recomendações da OPAS (42).

## 5.1 Orientação ética para o uso emergencial de intervenções não comprovadas e fora do âmbito de uma pesquisa: quatro critérios éticos

Sempre que, em uma emergência de saúde, se considere oferecer, fora do âmbito de uma pesquisa, uma intervenção cuja segurança e eficácia não tenham sido previamente comprovadas para a afecção em questão, deve-se assegurar que sejam seguidos os quatro critérios éticos relevantes. Esses critérios éticos permitem estabelecer: 1) se é eticamente justificável empregar essa intervenção e, em caso afirmativo, 2) como se deve proceder para garantir que esse uso seja ético (Tabela 8). Os critérios éticos dizem respeito à justificativa para oferecer essas intervenções fora do âmbito de pesquisa, à supervisão ética e regulatória para esse uso, ao processo de consentimento e à contribuição para a geração de evidências.

**Tabela 8.** Perguntas e critérios éticos em emergências para a utilização de intervenções não comprovadas e fora do âmbito de uma pesquisa

Pergunta	Critérios éticos
Há uma justificativa ética para usar essa intervenção fora de uma pesquisa?	1: Justificativa
Se o uso fora de uma pesquisa estiver justificado, como se deve proceder para que esse uso seja ético?	2: Supervisão ética e regulatória 3: Processo de consentimento livre e esclarecido 4: Contribuição para a geração de evidências

Esses critérios se aplicam a todas as intervenções não comprovadas consideradas para uso fora de um contexto de pesquisa em situações de emergência, como intervenções preventivas ou terapêuticas; intervenções com fármacos, dispositivos ou produtos do sangue; intervenções previamente autorizadas para outra doença e intervenções cuja segurança e eficácia não tenham sido comprovadas para nenhuma doença. Os critérios foram concebidos para emergências de saúde, de modo que não se destinam a servir de guia para situações que possam constituir uma urgência clínica que não faça parte de uma emergência de saúde pública. Além disso, como critérios éticos, deve-se considerar que podem ter uma correlação complexa com as nomenclaturas regulatórias existentes (como *uso compassivo* ou *uso expandido*, entre outras) e que, em alguns locais, pode não haver uma categoria regulatória apropriada para esse uso. O desenvolvimento ou a revisão das categorias e os processos regulatórios correspondentes deverão ocorrer à luz desses critérios éticos (9).

### 5.1.1 Justificativa

Nas situações de emergência em que não haja um tratamento comprovadamente eficaz e não seja possível o início imediato de pesquisas — de preferência, ensaios clínicos randomizados —, *poderia* ser eticamente aceitável oferecer à população uma intervenção não comprovada fora do âmbito de uma pesquisa, caso se disponha de evidências que respaldem preliminarmente sua segurança e eficácia. Para isso, um conselho científico devidamente qualificado (como um comitê científico nacional ou internacional, a OPAS ou a OMS) deverá avaliar as evidências mais atualizadas, com base em uma análise rigorosa dos riscos e possíveis benefícios da intervenção. Somente se for determinado que a intervenção tem um perfil favorável de risco/benefício é que seu uso pode ser justificado.



#### 5.1.4 Contribuição para a geração de evidências

Por fim, para que o uso emergencial de intervenções não comprovadas seja ético, é imprescindível que contribua para a geração de evidências. O motivo é que, embora o uso esteja fora do âmbito da pesquisa e com vistas a um







**Registro separado das intervenções não comprovadas usadas em uma emergência e fora de uma pesquisa.** Com o propósito de garantir a clareza sobre quais intervenções não comprovadas são usadas no âmbito de uma pesquisa e quais se dão nos termos do marco MEURI durante uma emergência de saúde, é fundamental que essas últimas também sejam registradas. Todos os registros de ensaios clínicos — a ICTRP, os registros que alimentam a ICTRP e outros registros nacionais que não o fazem — devem permitir a distinção entre os protocolos que são ensaios clínicos (ou pesquisa em geral) e as intervenções que ocorrem nos termos do marco MEURI.

### 5.2.2 Recomendações operacionais

Elaboração do protocolo para o uso emergencial de uma intervenção não comprovada e fora de uma pesquisa. A intervenção deve ser proposta com um protocolo que inclua, no mínimo, os seguintes elementos:

- os antecedentes;
- a justificativa científica com base nas recomendações do conselho científico;
- os objetivos;
- a população à qual se oferece a intervenção;
- os riscos e os possíveis benefícios;
- as medidas para minimizar os riscos;
- os dados científicos que devem ser obtidos para fornecer informações sobre a segurança e a eficácia da intervenção;

- O procedimento para o rápido compartilhamento dos dados com as autoridades de saúde e a comunidade científica nacional e internacional; e
- A proposta de transição para oferecer a intervenção como parte de uma pesquisa.

#### **O que o comitê de ética em pesquisa monitora?**

Por meio dos relatórios apresentados pelo profissional de saúde responsável pela intervenção, o CEP monitora se a intervenção desenvolvida no âmbito do marco MEURI continua justificada à luz das novas evidências que possam surgir. É possível que a análise dos dados coletados ou de outras pesquisas permita concluir que não é justificável oferecer a intervenção (p. ex., porque o perfil dos possíveis benefícios em relação aos riscos é diferente do estimado inicialmente ou porque se descobre outra intervenção segura e eficaz). Por isso, o CEP pode exigir modificações na intervenção ou na maneira como é oferecida, assim como sua suspensão ou finalização.

CEP: comitê de ética em pesquisa; MEURI: uso emergencial monitorado de intervenções experimentais e não registradas, na sigla em inglês.

**Envolvimento da autoridade de saúde.** A ARN e outras autoridades de saúde relevantes devem se informar sobre as intervenções oferecidas nos termos do marco MEURI no país, além de avaliá-las e autorizá-las antes de seu início. Recomenda-se que a autoridade de saúde colabore na elaboração do protocolo da intervenção oferecida nos termos desse marco para garantir a qualidade e a utilidade dos dados a serem coletados. Além disso, as autoridades de saúde devem:

- manter um registro das intervenções oferecidas no país nos termos do marco MEURI;
- estipular os prazos para reavaliar as evidências científicas que justificam o uso da intervenção nos termos do marco MEURI;
- estabelecer os mecanismos e procedimentos para apresentar os dados obtidos como parte de um protocolo apresentado nos termos do marco MEURI;
- estabelecer os mecanismos e procedimentos para supervisionar a intervenção, o que significa a possibilidade de solicitar modificações, suspender ou finalizar a intervenção; e
- avaliar a proposta de transição para o âmbito de uma pesquisa e verificar se ela é executada.

**Registro do protocolo apresentado nos termos do marco MEURI.** Para propiciar transparência sobre as intervenções propostas nos termos desse marco, é importante que, uma vez aprovadas, elas sejam incluídas nos registros que alimentam a ICTRP e em qualquer outro exigido localmente. Caso não tenham sido implementados mecanismos nos registros para distinguir as intervenções propostas nos termos do marco MEURI, o título do protocolo deverá indicar que não se trata de uma pesquisa, mas sim de uma intervenção proposta nos termos do marco MEURI.

**Eficiência e coordenação.** Em uma emergência de saúde, para realizar uma supervisão ética e regulatória adequada das intervenções nos termos do marco MEURI, as autoridades de saúde e os CEP devem dispor de mecanismos de comunicação e coordenação rápidos e eficientes. Do mesmo modo que foi proposto para o âmbito da pesquisa, as autoridades de saúde e os CEP deveriam atuar simultaneamente e evitar a duplicação de esforços (p. ex., a revisão do mesmo protocolo por vários CEP) (Capítulo 3). Além disso, as autoridades, os CEP e os profissionais de saúde responsáveis pelas intervenções no âmbito do marco MEURI devem trabalhar em estreita colaboração desde o início de suas atividades.

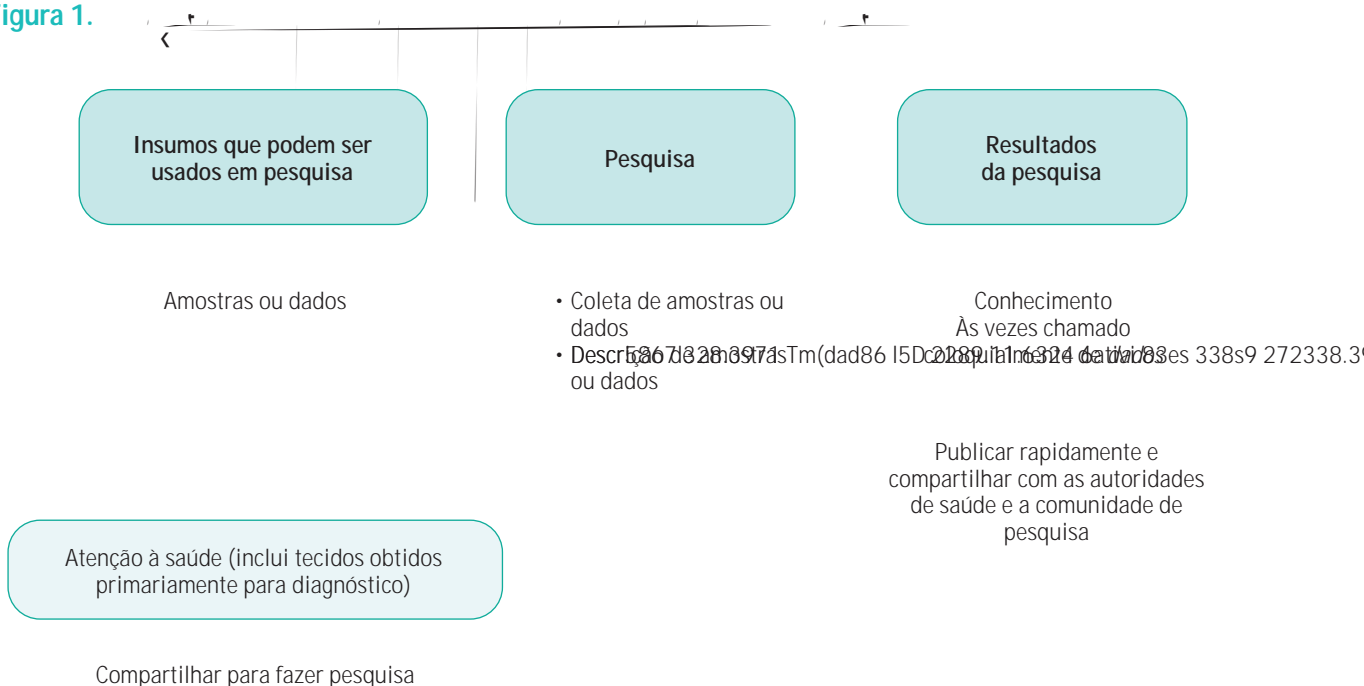
**Monitoramento da intervenção.** O CEP e a ARN (ou outra autoridade de saúde competente) devem monitorar a intervenção proposta nos termos do marco MEURI (Quadro 9). O profissional de saúde responsável pela intervenção deve reavaliá-la periodicamente à luz das novas evidências e comunicar as informações ao CEP e à ARN (ou outra autoridade de saúde competente), de acordo com os prazos e procedimentos estabelecidos por eles.

## CAPÍTULO 6.

# COMO GARANTIR O COMPARTILHAMENTO ÉTICO DAS AMOSTRAS E DOS DADOS PARA FUTURAS PESQUISAS?

Muitas amostras biológicas e dados de pessoas têm um grande potencial para a pesquisa, pois podem ser cruciais para desenvolver medidas de diagnóstico e intervenções preventivas ou terapêuticas ou ainda para entender melhor o patógeno em questão com o propósito de orientar as medidas de saúde pública. As amostras e os dados com potencial para realizar pesquisa não provêm somente de pesquisas, pois também são coletados em outras circunstâncias, como as atividades de vigilância sanitária e de atenção à saúde. Qualquer que seja a circunstância de coleta, é eticamente importante que as amostras e os dados sejam compartilhados para a realização de futuras pesquisas, ou seja, para facilitar pesquisas que não tenham sido planejadas no momento da coleta e possam ser realizadas a curto ou longo prazo por pesquisadores locais ou internacionais (Figura 1).

Figura 1.



Nas emergências de saúde, deve-se promover a coleta de amostras e dados com a finalidade de compartilhá-los para uso em pesquisas futuras. Algumas amostras e dados só estão disponíveis durante uma emergência, de modo que se não forem coletados e armazenados apropriadamente naquele momento, depois não se contará com os insumos necessários para fazer uma pesquisa com utilidade social; por exemplo, terminado o surto, o patógeno em questão já não estará em circulação e não será possível coletar determinadas amostras. Isso é válido tanto para amostras biológicas humanas quanto para amostras não humanas, como as amostras de vírus ou outros patógenos. A coleta de amostras e dados com o propósito de compartilhá-los com rapidez e eficiência no futuro permite acelerar as pesquisas e melhorar a resposta às emergências de saúde, além de reforçar e promover as colaborações entre grupos de pesquisa no âmbito nacional, regional e global.

Entretanto, o compartilhamento de amostras e dados para pesquisa impõe desafios. Como garantir

Assim como qualquer processo de consentimento livre e esclarecido realizado em um contexto de emergência de saúde, os processos usados para obter um consentimento livre e esclarecido amplo para pesquisas futuras devem se adequar às circunstâncias e necessidades da emergência em questão (Tabela 3). Além disso, como estipulam as diretrizes 11 e 12 do CIOMS (1), as pessoas devem receber, no mínimo, as seguintes informações:

- quem será responsável pelo armazenamento de suas amostras ou dados e por quanto tempo eles serão armazenados;
- as condições de usos futuros em pesquisas previsíveis (p. ex., se serão usados somente em pesquisas relacionadas com a emergência de saúde ou se estão planejadas pesquisas não relacionadas a essa emergência);
- que as pesquisas futuras serão previamente revisadas por um CEP;
- as medidas existentes para proteger a confidencialidade de suas informações;
- a possibilidade de serem contatadas e comunicadas sobre descobertas incidentais; e
- as opções disponíveis para revogar seu consentimento e retirar suas amostras ou dados, e a impossibilidade de fazê-lo caso se retirem todos os identificadores individuais ao armazená-los e não seja possível associar as pessoas com as amostras ou dados que forneceram.

Todos os estudos nos quais se utilizarão as amostras ou os dados individualmente identificáveis obtidos previamente por um processo de consentimento livre e esclarecido amplo devem ser revisados e aprovados por um CEP. O comitê deve assegurar que o uso proposto esteja de acordo com o que a pessoa autorizou ao dar seu consentimento e em conformidade com os padrões éticos. S0 deve astiiOs89 jp9zou.788k/el(.dqormuso pstr1.7889 11 C O. )IsdgEMCm14 T4/P eomit esteicos.







planeja armazenar as amostras e os dados por um longo período. Além disso, é necessário envolver a comunidade e fornecer informações fidedignas sobre as pesquisas aprovadas, seus resultados e benefícios, bem como sobre a importância de compartilhar amostras e dados para pesquisas futuras, e as salvaguardas necessárias para que essas pesquisas sejam realizadas de forma ética. Por fim, para concretizar um retorno justo e oportuno às populações que contribuíram para a realização da pesquisa, sobretudo em situações de emergência, é fundamental envolver as autoridades de saúde pública.

## CAPÍTULO 7.

### RECOMENDAÇÕES FINAIS

- a. Considerar a pertinência de combinar estratégias, conforme a duração da emergência. Pode-se estabelecer uma estratégia para emergências de curta duração, que contenha previsões para migrar para outra estratégia, com procedimentos diferentes, caso a emergência se prolongue ou se agrave.
  - b. Formalizar as estratégias escolhidas por meio dos instrumentos jurídicos cabíveis.
  - c. Alocar os recursos necessários para implementar a estratégia escolhida com eficiência e sustentabilidade enquanto durar a emergência de saúde.
  - d. Estabelecer mecanismos de comunicação rápida entre os CEP e as autoridades nacionais que possam ser ativados como parte da estratégia.
2. **A comunidade científica, as organizações internacionais e as autoridades de saúde** devem desenvolver protocolos de pesquisa genéricos para as eventuais emergências de saúde (também denominados *protocolos mestres*, como os desenvolvidos durante o surto de zika (43), que padronizem os principais aspectos metodológicos. Recomenda-se a inclusão de um especialista em ética por ocasião da elaboração dos protocolos e envio a um CEP para aprovação preliminar.

4. **Os CEP** devem exigir que os pesquisadores, ao apresentarem uma proposta para revisão, informem se esta já foi revisada por outros CEP (locais ou internacionais) e, em caso afirmativo, incluam uma cópia dos pareceres emitidos pelo(s) comitê(s).
5. **Os CEP** devem criar mecanismos de comunicação que possam usar se for necessário informar à sociedade sobre algum estudo que supervisionam (p. ex., pelas redes sociais).
6. **As instituições (públicas ou privadas) que realizam pesquisa** devem compensar os membros dos CEP financeiramente ou por outro mecanismo formal adequado (p. ex., contando como horas de trabalho aquelas destinadas ao CEP) por seu tempo e dedicação, assim como se reconhece o trabalho dos demais agentes envolvidos na pesquisa, como os pesquisadores e o pessoal da autoridade de saúde. Essas compensações significam o reconhecimento do papel fundamental dos CEP na realização ética da pesquisa e incentivam a execução de suas atividades com a rapidez e o rigor necessários, dando lugar a uma abordagem mais profissional dos trabalhos do CEP. Por isso, esses mecanismos de compensação deveriam ser levados em conta nos processos de registro e acreditação dos CEP pela autoridade de saúde.
7. **As autoridades de saúde** devem estabelecer mecanismos de informação e coordenação para obter informações sobre as pesquisas submetidas à revisão ética dos CEP e não aprovadas e, se necessário, compartilhá-las (com o parecer correspondente) com

## 7.2. Recomendações para a conceitualização

### 7.2.1 Para emergências de saúde

1. Criar e implementar mecanismos para a coordenação efetiva dos esforços de pesquisa iniciados nas emergências, que permitam saber, antes do registro dos estudos, que iniciativas estão em andamento e quem é o responsável por elas. Assim evitam-se duplicações e viabiliza-se a união de esforços (p. ex., pela realização de estudos em rede ou multicêntricos).
2. Planejar uma estratégia que gere colaborações dentro da Região para fazer pesquisa em emergências que inclua a abordagem dos desafios logísticos para realizar um ensaio clínico multicêntrico regional em uma emergência de saúde, bem como dos instrumentos legais necessários para sua implementação.
3. Desenvolver mecanismos para fazer a supervisão ética da pesquisa em âmbito (sub)regional (p. ex., por meio da estratégia de supervisão ética extraterritorial em emergências de saúde).



13. Nu ãeld Council on Bioethics. Research in Global Health Emergencies: Ethical Issues. Londres: Nu ãeld Council on Bioethics; 2020. Disponível em: <https://www.nu ãeldbioethics.org/publications/research-in-global-health-emergencies>.
14. Neil M, Saenz C. Advancing Research Ethics Systems in Latin America and the Caribbean: A Path for other LMICs? The Lancet Global Health. 2020;8(1):e23-e240. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2819%2930441-3>.
15. Organização Pan-Americana da Saúde. Indicadores para o fortalecimento dos sistemas nacionais de ética em pesquisa. Washington, D.C.: OPAS; 2021. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/55915>.
16. Aguilera B, Carracedo S, Saenz C. Research Ethics Systems in Latin America and the Caribbean: A Systemic Assessment Using Indicators. The Lancet Global Health. junho de 2022 (*on-line*). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214109X22001280#>.
17. Palacios R, Shah S.K. When Could Human Challenge Trials be Deployed to Combat Emerging Infectious Diseases? Lessons from the Case of a Zika Virus Human Challenge Trial. Trials. 2019;20:702. Disponível em: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3843-0>.
18. Shah SK, Kimmelman J, Drapkin A, Fernandez H, McCutchan F, Miller FG, Palacios R, Pardo-Villamizmar C, Zorrilla C. Ethical Considerations for Zika Virus Human Challenge Trials. Report and Recommendations. Seattle: National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); 2017. Disponível em: <https://www.niaid.nih.gov/sites/default/files/EthicsZikaHumanChallengeStudiesReport2017.pdf>.
19. Saenz C, Luna F, Salas SP, Canario JA, Chamorro JB, Palacios R, Quiroz E, Saidón P, Villela BM. La ética de los diseños y métodos alternativos de ensayos clínicos. Una reflexión sobre el Foro Global de Bioética en Investigación del 2017. Rev Panam Salud Publica. 2018;42:e38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5881927/>.
20. Hunt A, Saenz C, Littler K. The Global Forum on Bioethics in Research Meeting, “ethics of alternative clinical trial designs and methods in low- and middle-income country research”: Emerging Themes and Outputs. Trials. 2019;20(2):701. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6921436/>.
21. Carracedo S, Palmero A, Neil M, Hasan-Granier A, Saenz C, Reveiz L. El panorama de los ensayos clínicos sobre COVID-19 en América Latina y el Caribe: Evaluación y desafíos. Rev Panam Salud Publica. 2021;45:e33. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53321>.
22. Mansilla C, Herrera CA, Boeira L, Yearwood A, Lopez AS, Colunga-Lozano LE, et al. Characterising COVID-19 Empirical Research Production in Latin America and the Caribbean: A Scoping Review. PLoS ONE. 2022;17(2):e0263981. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0263981>.
- 23.





39. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What Makes Clinical Research in Developing Countries Ethical? The Benchmarks of Ethical Research. *J Infect Dis.* 2004;189(5):930-7. Disponível em: <https://academic.oup.com/jid/article/189/5/930/810459>.
  40. Organização Pan-Americana da Saúde. Seguridad de los pacientes con COVID-19 en relación con el uso de medicamentos sin evidencia científica sobre su beneficio. Washington, D.C.: OPAS; 2020. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52219>.
  41. Organização Mundial da Saúde. Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave ( IRAG) en caso de sospecha de COVID-19: orientaciones provisionales. Genebra: OMS; 2020. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331660>.
  42. Organização Mundial da Saúde. Emergency Use of Unproven Clinical Interventions Outside Clinical Trials: Ethical Considerations. Genebra: OMS; 2022. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240041745>.
  - 43.
-

## ANEXO 1. MODELO DE PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÃO PARA A SUPERVISÃO ÉTICA DAS PESQUISAS RELACIONADAS COM EMERGÊNCIAS DE SAÚDE

### 1. Organização interna dos comitês de ética em pesquisa

#### 1.1. Composição do comitê de ética em pesquisa

Para a supervisão ética das pesquisas relacionadas à emergência, o CEP deve contar com ..... (*número ampliado*) membros e incluir profissionais de saúde com conhecimentos relevantes na emergência de saúde, especialistas em metodologia, farmacologia e ética e representantes da comunidade, com garantia da multidisciplinaridade e da diversidade de gênero.

O presidente do CEP deve identificar e assegurar que os membros participantes da revisão de protocolos tenham a disponibilidade necessária para fazer uma revisão rápida e tenham conhecimentos básicos sobre os aspectos éticos da pesquisa em situações de emergência.

#### 1.2. Seleção de membros para a revisão de cada proposta

A escolha dos membros que revisarão cada proposta deve ser feita de acordo com seu conhecimento e experiência relevantes para o protocolo em questão. Antes da seleção, eles devem ser consultados sobre sua disponibilidade para uma revisão rápida por meios eletrônicos.

#### 1.3. Seleção e convocação de consultores independentes

O CEP pode ser assessorado por consultores independentes quando a especialidade ou complexidade da pesquisa assim exigir, ou quando o CEP não reunir os conhecimentos e a experiência necessários para a revisão. Caso se considere pertinente, os consultores poderão também atuar como membros *ad hoc*, com direito a voz e voto.

O CEP dispõe de uma lista de consultores independentes, nacionais ou internacionais, previamente identificados por sua experiência e conhecimento em relação à emergência e por sua disponibilidade de tempo. O presidente (ou quem assumir essa função) deve convocá-los, a pedido do CEP, por meios eletrônicos. Antes do envio da documentação correspondente, os consultores devem assinar uma declaração de conflito de interesses e um acordo de confidencialidade.

#### **1.4. Registro e arquivamento digital da documentação**

O arquivamento digital da documentação do CEP será feito em ..... (*serviço seguro de armazenamento na nuvem ou outro mecanismo eletrônico*) e é responsabilidade da Secretaria. Todos os membros do CEP terão acesso a esse arquivo.

No arquivo digital, devem-se manter a documentação recebida pelo CEP, as atas eletrônicas ou digitalizadas e os relatórios, bem como qualquer outra informação gerada nos processos de revisão e monitoramento.

#### **1.5. Responsabilidades dos membros**

São responsabilidades dos membros:

1. Fornecer um endereço de e-mail e um número de telefone celular e comprometer-se a verificar diariamente as mensagens ou a plataforma eletrônica utilizada.
2. Responder em tempo hábil às solicitações do presidente.
3. Revisar os protocolos nos prazos determinados e enviar os relatórios correspondentes.
4. Participar das reuniões virtuais ou, na falta delas, enviar suas observações, com as justificativas pertinentes, por e-mail ou por meio da plataforma usada pelo CEP.
5. Realizar o monitoramento ético, conforme decidido pelo CEP.
6. Revisar os protocolos para o uso emergencial de uma intervenção não comprovada e fora de uma pesquisa.
7. Tudo o que for necessário para o bom funcionamento do CEP durante a emergência.

#### **1.6. Responsabilidades da Secretaria**

São responsabilidades da Secretaria:

1. Fornecer informações sobre os POP do CEP durante a emergência (requisitos para a apresentação de solicitações e processos internos do CEP, entre outros aspectos) aos pesquisadores, patrocinadores e autoridade de saúde.
2. Registrar a documentação enviada ao CEP por meios eletrônicos e coordenar seu gerenciamento com o presidente.
3. Administrar o progresso oportuno das revisões dos protocolos de pesquisa mediante a comunicação permanente com os membros e pesquisadores.
4. Preparar as reuniões do CEP, o que inclui distribuir a documentação pertinente aos membros, programar as reuniões e garantir o quórum.
5. Em coordenação com o presidente (ou quem assumir essa função), preparar as atas do CEP, os pareceres e qualquer outra documentação necessária.
6. Solicitar a inscrição dos estudos em um registro que alimente a ICTRP.
7. Manter os registros e o arquivo da documentação, garantindo a confidencialidade das informações.
8. Tudo o que for necessário para o bom funcionamento do CEP durante a emergência.

## 1.7. Responsabilidades dos pesquisadores

São responsabilidades dos pesquisadores:

1. Fornecer um endereço de e-mail e um número de telefone celular e comprometer-se a verificar diariamente as mensagens e atender aos telefonemas do CEP.
2. Apresentar as solicitações de revisão inicial, relatórios de progresso, relatórios de eventos adversos, emendas e qualquer outra informação, conforme determinar o CEP.
3. Responder às solicitações do CEP nos prazos estabelecidos e em conformidade com os POP do CEP.

## 2.2. Documentos para a revisão inicial

Para a revisão inicial de uma pesquisa relacionada à emergência, o pesquisador deve apresentar ao CEP, além dos requisitos habituais, a seguinte documentação no idioma do país:

- um resumo do estudo com duas páginas no máximo, em linguagem não técnica;
- evidências



## **2.9. Protocolos para o uso emergencial de uma intervenção não comprovada e fora de uma pesquisa.**

Todo uso emergencial de intervenções não comprovadas e oferecidas fora do âmbito de uma pesquisa deve ser revisto pelo CEP antes de seu início. O uso será proposto por meio de um protocolo que contenha, no mínimo, os seguintes elementos:

-



### **3. Monitoramento ético**

#### **3.1. Monitoramento das pesquisas**

O monitoramento ético pode ser feito com maior frequência por meio de relatórios apresentados pelo pesquisador, de maneira remota ou forma diferida, dentro dos prazos estipulados e protegendo a confidencialidade das informações.

O presidente pode atribuir a responsabilidade pelo monitoramento de um protocolo de pesquisa específico a um membro ou grupo do CEP.

#### **3.2. Monitoramento diante do surgimento de novas evidências**

Uma vez aprovadas as pesquisas, o CEP deve garantir que continuem a ser eticamente aceitáveis durante sua implementação, à luz das evidências mais atualizadas disponíveis.

Os pesquisadores devem fazer a revisão periódica e oportuna das evidências científicas disponíveis a fim de atualizar seus conhecimentos relacionados à pesquisa. Caso surjam novas evidências que possam afetar a realização de sua pesquisa, os pesquisadores devem avaliá-las e enviar prontamente ao CEP um relatório com os pontos mais importantes da revisão realizada, as referências consultadas e a justificativa de seu procedimento (se o estudo será continuado, suspenso, modificado ou cancelado).

O CEP revisa o protocolo à luz das novas evidências e aprova, quando apropriado, as medidas propostas pelos pesquisadores. A despeito dessas medidas, o CEP pode solicitar outras complementares e até mesmo determinar a suspensão temporária ou o cancelamento do estudo.

O CEP comunica sua decisão imediatamente às autoridades sanitárias competentes e a publica em seu site. Além disso, solicita ao pesquisador que consigne as modificações do estudo, logo que possível, nos respectivos registros de pesquisa, incluindo aqueles que fazem parte da ICTRP.

#### **3.3. Monitoramento do uso emergencial de uma intervenção não comprovada e fora de uma pesquisa**

Para monitorar o uso emergencial de uma intervenção não comprovada e oferecida fora de uma pesquisa, o CEP solicita ao profissional de saúde responsável pela intervenção que apresente relatórios periódicos para avaliar se a intervenção oferecida continua a ser justificada à luz das novas evidências. O CEP pode exigir modificações na intervenção ou na forma como ela é oferecida, assim como sua suspensão ou término.



3.

