

TESTES DE DESAFIO HUMANO: IDENTIFICANDO E SOPELANDO RISCOS E BENEFÍCIOS

HUMAN CHALLENGE TRIALS: IDENTIFYING AND WEIGHTING RISKS AND BENEFITS

LUCAS COSTA DE OLIVEIRA¹
(UFJF-GV/Brasil)

RESUMO

Testes de desafio humano são caracterizados pela infecção intencional de voluntários, em um ambiente em que os riscos são controlados e minimizados, com a finalidade de estudar e analisar doenças, bem como desenvolver e testar medicamentos e vacinas, em um pequeno número de participantes que aceitem, de maneira livre e esclarecida, fazer parte da pesquisa. Embora a prática exista, com variações, há séculos, a pandemia de covid-19 tornou o debate em torno do assunto mais evidente, especialmente diante da urgente necessidade de se desenvolver vacinas. Por um lado, os testes de desafio humano permitem a compreensão da doença e a produção de vacinas em uma velocidade mais célere, engendrando benefícios à saúde pública e à coletividade. Por outro, levantam diversos questionamentos éticos, principalmente em relação à causação intencional de danos aos participantes, o que parece atentar contra os princípios da beneficência e não maleficência, além de remeter a experiências traumáticas. A partir desse contexto, o presente artigo busca apresentar as premissas para o debate ético acerca dos testes de desafio humano. Utilizando-se o método de revisão bibliográfica, por meio da análise de conteúdo, o artigo busca, inicialmente, situar historicamente a referida prática, em conexão com as suas recentes aplicações. Ainda, são apresentados e analisados criticamente os principais benefícios e riscos de se utilizar os estudos de infecção humana controlada. Ao final, confirma-se a hipótese de que os estudos de desafio humano podem ser realizados de maneira ética, desde que se enquadrem em rígidos padrões regulatórios, com base em parâmetros ético-normativos.

Palavras-chave: Testes de desafio humano; Estudos de desafio humano; Infecção humana controlada; Pesquisa com seres humanos; Pandemia.

ABSTRACT

Human challenge trials are characterized by the intentional infection of volunteers, in an environment in which risks are controlled and minimized, for the purpose of studying and analyzing diseases, as well as developing and testing medicines and vaccines, on a small number of participants who accept, in a free and informed way, to take part in the research. Although the practice has existed, with variations, for centuries, the Covid-19 pandemic has made the debate around the subject more evident, especially given the urgent need to develop vaccines. On the one hand, human challenge tests allow the understanding of the disease and the production of vaccines at a faster speed, generating benefits for public health

and the community. On the other hand, they raise several ethical questions, mainly in relation to the intentional causing of harm to participants, which seems to violate the principles of beneficence and non-maleficence, in addition to referring to traumatic experiences. From this context, this paper seeks to present the premises for the ethical debate regarding human challenge trials. Using the bibliographic review method, through content analysis, this paper initially seeks to historically situate the practice, in connection with its recent applications. Furthermore, the main benefits and risks of using controlled human infection are presented and critically analyzed. In the end, the hypothesis is confirmed: human challenge studies can be carried out ethically, as long as they comply with strict regulatory standards, based on ethical-normative parameters.

Keywords: Human challenge trials; Human challenge studies; Controlled human infection; Research with human beings; Pandemic.

Introdução: do conceito ao problema

Os testes de desafio humano, também conhecidos como estudos de desafio humano ou estudos de infecção humana controlada, estão presentes na comunidade científica há séculos. Todavia, a pandemia de covid-19 tornou o debate em torno desse assunto mais evidente e urgente, especialmente diante da necessidade de se compreender a doença e desenvolver vacinas em tempo recorde.

Testes de desafio humano são caracterizados pela infecção intencional de voluntários, em um ambiente em que os riscos são controlados e minimizados, com a finalidade de estudar e analisar doenças, bem como desenvolver e testar medicamentos e vacinas, em um pequeno número de participantes que aceitem, de maneira livre e esclarecida, fazer parte da pesquisa (JAMROZIK; SELGELID, 2020, 198).²

Assim, podem ser entendidos como uma metodologia de pesquisa com seres humanos na qual se estabelece uma doença como objeto de estudo, buscando produzir vacinas capazes de combater seu patógeno causador. Após a testagem e a seleção de voluntários, os candidatos são separados entre aqueles que receberão a vacina e os que receberão placebo. Em sequência, o patógeno (v.g. uma versão atenuada do vírus SARS-CoV-2) é introduzido nos candidatos da pesquisa para avaliar (*rectius* desafiar) a eficácia da vacina produzida (SEKHAR; KANG, 2020, 2).

Sem os estudos de infecção controlada, os voluntários também são divididos em dois grupos: um que receberá a vacina candidata e outro que receberá placebo. Contudo, posteriormente, os participantes voltam às suas rotinas e são acompanhados pelos pesquisadores, de forma que o desenvolvimento da vacina dependerá da eventual contaminação natural dos participantes e a comparação dos resultados obtidos (v.g. taxa de contaminação, gravidade da doença). Por essa razão, o desenvolvimento de vacinas necessita da participação de milhares de voluntários, haja vista

a possibilidade de muitos não serem contaminados naturalmente. Assim, o resultado tende a ser mais demorado. Em média, vacinas levam cerca de dez anos para serem desenvolvidas na fase clínica. Até a pandemia de covid-19, a vacina com a produção mais rápida havia sido para a caxumba, a qual levou cerca de quatro anos (BONELLA, 2020, 16).

A partir desse contexto, o presente artigo busca apresentar as premissas para o debate ético acerca dos testes de desafio humano. Utilizando-se do método de revisão bibliográfica, por meio da análise de conteúdo, o artigo busca, inicialmente, situar historicamente a referida prática, em conexão com as suas recentes aplicações. Ainda, são apresentados e analisados criticamente os principais benefícios e riscos de se utilizar a infecção humana controlada, especialmente em contextos pandêmicos. Ao final, confirma-se a hipótese de que os estudos de desafio humano podem ser realizados de maneira ética, desde que se enquadre em rígidos padrões regulatórios, com base em parâmetros ético-normativos.

Uma breve história dos estudos de desafio humano

Ao final do século XVIII, Edward Jenner, um naturalista e médico britânico, observou que algumas vacas tinham feridas iguais às provocadas pela varíola no corpo humano. Os animais apresentavam uma versão mais leve da doença, a varíola bovina. Em 1796, resolveu testar uma tese popular na época, no sentido de que quem lidava com gado não contraía varíola, ou, ao menos, desenvolvia uma versão menos grave da doença. Jenner, então, inoculou o líquido extraído de feridas de vacas contaminadas, sobre arranhões que ele provocou no braço de James Phipps, o filho de um jardineiro com apenas oito anos de idade. O garoto teve febre e algumas lesões leves, tendo uma recuperação rápida. Em seguida, Jenner tentou, reiteradas vezes, infectar o garoto com a versão mais grave da varíola, contudo, Phipps nunca chegou a contrair a doença. Dois séculos mais tarde, a vacina contra varíola, a qual teve origem no experimento de Edward Jenner, erradicou o vírus da população humana (COHEN, 2016, 883).

Embora Jenner seja considerado o pioneiro da vacinação moderna, especialmente por ter conduzido o experimento de maneira mais sistemática, há relatos anteriores, inclusive na Ásia e no Mediterrâneo, de variolização ou inoculação, compreendida como a prática de injetar ou inocular material contaminado para produzir infecções mais brandas e, assim, atenuar ou evitar a doença em sua versão mais grave (JAMROZIK; SELGELID, 2021, 9).

Ao longo do século XIX, houve significativos desenvolvimentos na compreensão microbiológica de doenças infecciosas. Os testes de desafio

humano se tornaram mais sistemáticos, contudo, ainda sem qualquer tipo de preocupação ética. Entre 1800 e 1880, por exemplo, médicos irlandeses, alemães e russos injetaram material infectado de pacientes com gonorreia e sífilis em crianças e bebês, com, ao menos, um relato de morte. Outra prática que se tornou difundida na experimentação com seres humanos foi a autoexperimentação, o que afastava a necessidade de envolver terceiros no ato infecção intencional. Nesse sentido, em 1892, dois cientistas deliberadamente se infectaram com a bactéria causadora da cólera. Um deles desenvolveu cólera e esse fato permitiu comprovar o nexo de causalidade entre o patógeno e a ocorrência da doença – o que representou um grande avanço na época (JAMROZIK; SELGELID, 2021, 9).

No início do século XX, os testes de desafio humano começaram a ocorrer em maior escala e com maior rigor científico – o que não implica o mesmo rigor ético. As doenças mais investigadas eram aquelas causadas por vetores, tal como a febre amarela, a malária e a dengue, sendo as pesquisas desenvolvidas em países endêmicos – o que, nesse caso, remetia a países em desenvolvimento. Em 1900, por exemplo, membros da Comissão de Febre Amarela em Cuba demonstraram a transmissão de febre amarela para voluntários saudáveis por meio da injeção de sangue de pacientes contaminados, bem como por mosquitos alimentados com sangue contaminado. Esses testes foram essenciais para compreender a forma de transmissão da doença e, assim, buscar métodos para impedir a proliferação dos vetores (JAMROZIK; SELGELID, 2021, 11).

Walter Reed, cientista responsável pelos experimentos iniciais em Cuba, é reconhecido pelo desenvolvimento do protocolo de consentimento informado, ainda que com críticas sobre a qualidade e a completude das informações, além do estabelecimento de uma compensação monetária para os participantes. Embora nenhum participante tenha morrido, a maioria dos voluntários desenvolveu febre amarela, alguns com sintomas graves. Exemplos similares podem ser citados em relação a estudos de desafio humano em regiões endêmicas para dengue no Líbano, Síria, Filipinas e Austrália, em 1902, para leishmaniose em países do norte da África, do mediterrâneo ocidental e Índia, em 1910, dentre outros estudos no mesmo sentido (JAMROZIK; SELGELID, 2021, 12-13).

Merece destaque a pesquisa do psiquiatra austríaco Julius Wagner-Jauregg, laureado com o Prêmio Nobel de Medicina em 1927 pela descoberta da malarioterapia, a qual consiste na infecção intencional de malária para o tratamento da neurosífilis. Esse procedimento se tornou o tratamento rotineiro em muitos hospitais psiquiátricos, os quais testavam os pacientes com mosquitos vetores ou diretamente com sangue contaminado (JAMROZIK; SELGELID, 2021, 14-15).

O advento da Segunda Guerra Mundial evidenciou a necessidade de se estabelecer premissas éticas para pesquisas com seres humanos. Diversos experimentos envolvendo a infecção intencional de pessoas, sem qualquer tipo de consentimento ou preocupações com a segurança e integridade física foram realizados nesse período. Programas de pesquisa foram elaborados no Japão e na Alemanha envolvendo a infecção humana controlada com diversos patógenos causadores de doenças, dentre elas, antrax, clamídia, cólera, disenteria, malária, tétano, tuberculose, tifoide, dentre outras. Em 1940, a Universidade de Chicago e o Exército Americano colaboraram em estudos de desafio que testaram medicamentos para malária em 400 presos do estado de Illinois que foram forçados a participar dos experimentos (COHEN, 2016, 884).

Contudo, de maneira mais específica, a ideia dos testes de desafio humano parece remeter, inevitavelmente, a traumáticas experiências passadas. Pode-se relacionar, em alguma medida, com as experiências realizadas por médicos e cientistas nazistas, as quais envolviam, dentre outras práticas nefastas, a infecção intencional de pessoas, especialmente judeus, negros e ciganos, com objetivo de testar medicamentos e buscar tratamento para doenças. Pode-se remeter, ainda, a outro escândalo ético de grandes proporções: o caso de Tuskegee. Realizado entre os anos de 1932 e 1972, nos Estados Unidos, o experimento teve como objetivo estudar os efeitos da sífilis não tratada em seres humanos. Durante o experimento, cerca de 600 homens afro-americanos, a maioria de origem rural e de baixo nível socioeconômico, foram enganosamente informados de que receberiam tratamento gratuito para sífilis. No entanto, nenhum tratamento adequado foi oferecido a eles, mesmo depois que a penicilina se tornou disponível como uma cura eficaz para a doença.

É nesse cenário que a bioética se desenvolve e passa a sedimentar as regras e princípios basilares para a pesquisa com seres humanos. Nesse sentido, tem-se a elaboração do Código de Nuremberg (1947), o qual estabelece os fundamentos precípuos para a experimentação humana, dentre os quais se destacam: a observância da autonomia do participante, calcado no consentimento informado, bem como o respeito à sua integridade física e moral, além de determinar que pesquisas com seres humanos apenas devem ser conduzidas quando houver resultados vantajosos para a sociedade. Tais normas foram sendo aprimoradas e densificadas por declarações posteriores, dentre as quais podem ser citadas a Declaração de Helsinque (1964) e o Relatório de Belmont (1978), o qual estabeleceu as bases para a bioética principialista (KOTTOW, 2008, 9-14).

Mesmo com o surgimento das declarações sobre ética em pesquisa com seres humanos, a implementação e, especialmente, a fiscalização por

meio de órgãos e comitês autônomos, levou tempo para se efetivar. Os testes de desafio com prisioneiros americanos continuaram por várias décadas, tendo sido evidenciados por reportagens jornalísticas em 1973. Interessante notar que houve médicos e cientistas nazistas, durante o julgamento pelos crimes cometidos, que mencionaram os experimentos com prisioneiros realizados pelos Estados Unidos como forma de se defenderem, alegando ser uma prática difundida em todo o mundo. Em 1976, contudo, em um esforço da Comissão Nacional de Proteção de Sujeitos de Pesquisas, foi publicado um relatório que levou os experimentos em prisões ao fim (COHEN, 2016, 883-884).

Fora das prisões, os estudos de desafio continuaram e foram sendo aperfeiçoados, não somente do ponto de vista científico, mas também da perspectiva bioética. Na década de 1970 e 1980 houve diversos testes de desafio humano (v.g. influenza, cólera, salmonela, rotavírus) conduzidos por Myron Levine, na Universidade de Maryland, com grande investimento público e supervisão ética. Outra grande operação envolvendo testes de desafio humano neste período ocorreu no Reino Unido, por meio do Conselho de Pesquisa Médica, em Salisbury, especialmente referente a pesquisas com malária (COHEN, 2016, 884).

De 1990 em diante, melhoramentos nas técnicas científicas, bem como o aumento da supervisão regulatória e ética deu suporte ao desenvolvimento de diversos programas de estudos de desafio humano. Nesse período, por exemplo, Frederik Hayden, da Universidade da Virgínia, conduziu estudos de desafio com influenza, o que ajudou a acelerar o desenvolvimento do Tamiflu e Relenza, medicamentos que se tornaram a principal via de tratamento para a doença (COHEN, 2016, 885).

Atualmente, há diversos modelos de infecção humana controlada estabelecidos de modo ético e seguro, com contribuições decisivas para o desenvolvimento de vacinas para varíola, influenza, malária, cólera, dengue, dentre outras. Diversos países têm utilizado a metodologia com o intuito de acelerar a compreensão de doenças e o desenvolvimento de vacinas. Embora os Estados Unidos e o Reino Unido se destaquem em relação ao número de estudos de desafio humano realizados, há países na Europa, como Holanda, Alemanha e Dinamarca, na África, como Tanzânia e Quênia, na Ásia, como Singapura e Tailândia, e na América Latina, como Colômbia, que também têm registros de pesquisas nesses moldes. Há, nesse sentido, atualmente, 98 estudos de desafio humano registrados na plataforma *clinicaltrials.gov* (análise em 11 de dezembro de 2023).

Assim, Jamrozik e Selgelid (2021, 18-19) argumentam que os estudos de desafio humano, em sua versão moderna e conduzida conforme padrões

éticos, envolveram coletivamente dezenas de milhares de voluntários saudáveis e foram conduzidos de maneira segura, sem mortes e com poucos danos permanentes ou severos entre os voluntários. Concluem, assim, que os testes de desafio humano tiveram um papel fundamental no desenvolvimento de vacinas recentemente aprovadas.

Testes de desafio humano para covid-19

Em março de 2020, no despertar da pandemia de covid-19, já havia pesquisadores e bioeticistas propondo testes de desafio humano como uma forma de acelerar o desenvolvimento de vacinas que pudessem prevenir a doença e salvar o máximo de vidas possível, colocando termo à vindoura crise global de saúde pública. À época, argumentava-se que os testes de desafio poderiam acelerar o desenvolvimento da vacina, salvando dezenas de milhares de vidas. Alguns pesquisadores chegaram a argumentar que os estudos de desafio humano poderiam até mesmo substituir a terceira fase dos testes clínicos randomizados. De toda forma, em uma análise mais realista, argumentava-se que a maior contribuição seria a geração de dados sobre a eficácia das vacinas potenciais, escolhendo-se aquelas com melhores resultados e focando os esforços de pesquisa nessas candidatas (ROSENHECK, 2022, 189-191).

Havia, contudo, problemas a serem enfrentados. O primeiro diz respeito aos riscos envolvidos. Em regra, defende-se que os testes de desafio humano somente seriam justificáveis para doenças cujos riscos fossem conhecidos e para os quais houvesse tratamentos eficazes. No caso da covid-19, especialmente no início da pandemia, não se sabia ao certo os riscos envolvidos, tampouco havia tratamentos eficazes. Contudo, dados preliminares do surto na China indicava que pessoas jovens teriam apenas 0.03% de risco de mortalidade e 1% de risco de hospitalização – o que foi comprovado por estudos posteriores. Certamente, ainda hoje não se sabe ao certo os danos e efeitos de longo de prazo, mas, ao que tudo indica, tais consequências não são, em regra, graves (ROSENHECK, 2022, 191-192).

Ainda, havia quem questionasse a viabilidade dos testes de desafio para acelerar o desenvolvimento das vacinas, uma vez que seria necessário desenvolver o modelo e o protocolo para a pesquisa, o que envolveria uma série de contingências, tais como: caracterizar o vírus, produzir a cepa de estudo, encontrar locais apropriados para o desenvolvimento, obter aprovação de órgãos reguladores e comitês de ética, dentre outros fatores que, provavelmente, levaria vários meses para conclusão. Ademais, os testes de desafio humano poderiam gerar uma alocação indevida de recursos que poderiam ser destinados à criação de leitos, unidades de

terapia intensiva, além de poder minar a confiança pública nas pesquisas. Por fim, havia questionamentos sobre a possibilidade de generalização dos resultados dessas pesquisas, uma vez que seriam feitas com jovens saudáveis, ao passo que os principais atingidos pela pandemia eram idosos e pessoas com comorbidades (ROSENHECK, 2022, 192).

Pode-se dizer que o principal argumento utilizado pelos defensores dos estudos de infecção humana controlada, especialmente em contextos pandêmicos, refere-se à maior celeridade no desenvolvimento de vacinas. Acontece que, no caso da pandemia de covid-19, diversas vicissitudes levaram à contestação dessa afirmação, uma vez que vacinas obtiveram a aprovação para o uso emergencial com menos de um ano do início do surto. Nos Estados Unidos, a Operação “Warp Speed”, patrocinada e conduzida por uma parceria público-privada distribuiu, já em março e abril de 2020, mais de 400 milhões de dólares para o desenvolvimento de vacinas (Moderna, AstraZeneca, Johnson and Johnson, Novavax e Pfizer). Ao final, mais de 18 bilhões de dólares foram investidos com essa finalidade. Com o investimento massivo e o apoio governamental, houve condições ideais para que as fases tradicionais para o desenvolvimento de vacinas ocorrem de forma sem precedentes. Já em julho de 2020, a Pfizer e a Moderna iniciaram os seus estudos clínicos de fase três.³ Em novembro do mesmo ano, os resultados foram surpreendentes: os índices de eficácia ultrapassavam os 90%. No mês seguinte a Food and Drug Administration (FDA) concedeu a autorização emergencial para o uso dessas vacinas – o que se deu de maneira similar com a AstraZeneca e a Johnson and Johnson (ROSENHECK, 2022, 194-195).

Inicialmente, três instituições aventaram a possibilidade de utilização dos testes de desafio humano para acelerar o desenvolvimento de vacinas para covid-19: a Johnson and Johnson, o National Institutes of Health e o Human Challenge Programme.

No caso da Johnson and Johnson, houve a manifestação perante membros do congresso estadunidense de que estariam avaliando a utilização de modelos de infecção humana controlada. Isso porque a vacina candidata da empresa só ficou pronta em março, sendo que os testes de fase um e dois somente começaram no fim de julho de 2020. Assim, em comparação às outras farmacêuticas, havia um atraso e o medo de que, se o vírus não estivesse com grande circulação, em razão da melhora ou superação da pandemia, seria muito difícil realizar os estudos de fase três. Acontece que, por todos os motivos acima expostos, o desenvolvimento vacinal aconteceu em tempo recorde: em dezembro de 2020 a Johnson and Johnson já havia conseguido 45 mil voluntários para os testes de fase três, de tal forma que, em fevereiro de 2021, houve a aprovação emergencial da

vacina pelo FDA. Assim, se o objetivo dos testes de desafio humano era acelerar o desenvolvimento de vacinas de primeira geração, o grande investimento público e privado, os esforços governamentais em escala global, além da grande circulação do vírus contribuíram para a aprovação emergencial de vacinas em um curto espaço de tempo, o que levou ao abandono dos testes de desafio humano (ROSENHECK, 2022, 195-198).

O mesmo caminho foi percorrido pelo National Institutes of Health. Embora não tenham descartado a utilização dos testes de desafio humano, entendiam que somente seriam justificados, face aos riscos envolvidos, se não houvesse alternativas viáveis. Para o instituto, a única justificativa plausível para a infecção intencional de voluntários seria o desenvolvimento célere de vacinas de primeira geração. Como as vacinas foram produzidas rapidamente pelo método tradicional, não faria sentido expor pessoas saudáveis a riscos desnecessários (ROSENHECK, 2022, 198-201).

Assim, a única proposta de teste de desafio humano para covid-19 que foi levada adiante, mesmo diante do avanço das vacinas pelos métodos tradicionais, foi conduzida pelo Human Challenge Programme, uma força tarefa com diversos especialistas no assunto. Nesse sentido, o governo britânico investiu cerca de 33.6 milhões de libras para financiar pesquisas para o desenvolvimento dos testes de desafio humano conduzidos pelo Imperial College London, tendo tratado a iniciativa como um estudo científico de grande relevância. Em março de 2021, no Royal Free Hospital, em Londres, iniciava-se o primeiro estudo de desafio humano para covid-19 conduzido no mundo (ROSENHECK, 2022, 189).

Cabe indagar, contudo, por que o Human Challenge Programme, financiado pelo governo britânico, continuou defendendo a utilidade dos testes de desafio humano mesmo após a aprovação de diversas vacinas em fase experimental? Para os pesquisadores dessa iniciativa, os testes de desafio devem ser justificados por valores sociais. Nesse caso, o valor social seria caracterizado pelo potencial de salvar vidas em uma perspectiva de beneficência e justiça distributiva mais ampla, o que implicava esforços para desenvolver vacinas que fossem distribuídas globalmente, especialmente para países vulneráveis. Vacinas de RNA, as quais precisam de grandes recursos tecnológicos e financeiros para produção, além de uma intrincada logística para transporte e armazenamento, não cumpririam essas funções. Assim, os estudos de desafio poderiam ser justificados para a pesquisa de vacinas com maior facilidade de produção, transporte e armazenamento, por exemplo (ROSENHECK, 2022, 205).

No mesmo sentido, modelos de infecção humana controlada poderiam ser usados para testar dosagens fracionadas da vacina para permitir que o mesmo volume de vacina vacinasse mais pessoas, otimizando um recurso

escasso. Por fim, os testes de desafio humano para covid-19 poderiam ser justificados, mesmo após a aprovação emergencial de vacinas, com a finalidade de estudar transmissão, imunologia e outros aspectos da doença, reunindo conhecimentos que poderiam ajudar no tratamento clínico, na produção de medicamentos e na elaboração de políticas de saúde pública em todo o mundo (ROSENHECK, 2022, 205).

Por que utilizar os testes de desafio humano?

Uma vez que os testes de desafio humano consistem na infecção intencional e controlada de patógenos em pessoas saudáveis, faz-se necessário inquirir quais são as razões que justificam a utilização desta metodologia de pesquisa. Em outros termos, tendo em vista os riscos envolvidos, quais são os benefícios que os estudos de desafio humano podem engendrar?

Os testes de desafio humano provêm uma prova de conceito rápida e antecipada para a eficácia da vacina, especialmente para patógenos sem correlatos de proteção, com um custo reduzido e envolvendo um pequeno grupo de voluntários. A partir dos dados obtidos de maneira mais célere e em estágios iniciais da pesquisa, torna-se possível descartar candidatos vacinais com resultado de eficácia insatisfatório. Isso torna todo o processo de testagem mais lógico e efetivo, uma vez que afasta a perda de tempo e recursos com vacinas que não são aptas a gerar a proteção esperada. Além de tornar o processo mais racional, analisando-se a eficácia das candidatas e priorizando aquelas com melhores resultados, os estudos de desafio humano fornecem um amplo leque de informações necessárias para compreender a doença e o patógeno. A partir da infecção controlada, pode-se obter dados imunológicos, medir a taxa de infecção após a vacinação e caracterizar os correlatos de proteção (ABO et al, 2023, 3).

No mesmo sentido, argumenta-se que os estudos de desafio humano podem ser utilizados para provar a patogenicidade microbiana, confirmar fatores que contribuem para a infecção e a gravidade da doença, definir fatores de virulência e identificar vacinas capazes de induzir proteção imunológica. Contudo, a principal aplicação dos testes de desafio humano seria o acesso e a avaliação preliminar da eficácia das vacinas, evitando a exposição desnecessária de milhares de pessoas na fase três de pesquisas de campo com vacinas ineficazes (SHIRLEY; MCARTHUR, 2011, 3).

Além dos argumentos acima apontados, Thomas Darton e colegas (2015, 840-841) explicam que os testes de desafio humano possuem um importante papel na tradução de dados e resultados de um contexto, população ou cepa infecciosa, para outros cenários, o que pode ser

designado como estudos de equivalência. Ainda, seriam a única forma de se investigar doenças para as quais não existem modelos de testagem animal em razão da restrição do hospedeiro, seja porque a doença não se desenvolve em animais não humanos, seja porque a doença não se desenvolve de maneira similar à infecção em seres humanos.

Conclui-se, portanto, que a principal vantagem de se utilizar a metodologia dos testes de desafio humano se refere aos potenciais benefícios à saúde pública e à coletividade, uma vez que permite a compreensão da doença e o desenvolvimento de vacinas em uma velocidade maior em comparação com os métodos tradicionais de desenvolvimento e testagem de vacinas, os quais devem passar por diversas etapas e fases rigorosas, o que leva a um processo extremamente longo e moroso. O desenvolvimento mais rápido de vacinas significa, em última instância, que mais vidas poderão ser salvas, o que justificaria a infecção intencional dos voluntários. Ademais, os estudos de desafio humano se justificariam em razão do número limitado de participantes, o que implica um menor número de pessoas expostas aos inevitáveis riscos envolvidos na produção e testagem de vacinas.

Se a maior velocidade no desenvolvimento de vacinas se mostra como o principal benefício dos estudos de desafio humano, a pandemia de covid-19 pode colocar em xeque a vantagem e, por conseguinte, a necessidade de utilização do método. Afirma-se, de modo geral, que o desenvolvimento típico de uma vacina raramente leva menos de dez anos. Até então, a vacina que ocupava o posto de mais veloz era a da caxumba, que levou quatro anos para surgir, nos anos 1960, quando a fase de testes era mais simples e curta. A vacina contra a catapora, por exemplo, consumiu cerca de 30 anos de esforços, mais ou menos o mesmo tempo dedicado a vacina contra diferentes variedades do vírus influenza (PIVETTA, 2020, 21).

Todavia, a aprovação do uso emergencial da vacina Pfizer para covid-19 ocorreu com menos de um ano da identificação do vírus. Segundo a Sociedade Britânica de Imunologia (2023), diversos fatores explicam o desenvolvimento das vacinas para covid-19 em tempo recorde: a prioridade e colaboração entre cientistas, médicos, farmacêuticos, fabricantes, comitês de ética e agências reguladoras; os avanços científico-tecnológicos anteriores ao desenvolvimento e produção de vacinas; o massivo financiamento público e privado; a produção em larga escala de vacinas em paralelo aos testes clínicos; e, por fim, a ampla participação de voluntários de pesquisa – condições que dificilmente se repetirão em outros contextos não pandêmicos.

De todo modo, o desenvolvimento das vacinas para covid-19 em tempo recorde, com novas tecnologias, representa algo extraordinário,

tanto que a bioquímica húngara Katalin Karikó e o médico norte-americano Drew Weissman receberam o prêmio Nobel de Medicina pelas descobertas que levaram ao desenvolvimento dessas vacinas. Segundo a fundação Nobel, as descobertas inovadoras dos pesquisadores mudaram fundamentalmente a compreensão sobre como o mRNA interage com o sistema imunitário, contribuindo para a taxa sem precedentes de desenvolvimento de vacinas durante uma das maiores ameaças à saúde humana dos tempos modernos (ISMERIM, 2023, 1).

Contudo, se, por meio de um esforço mundial, foi possível desenvolver uma vacina eficaz, sem a utilização dos testes de desafio humano, em menos de um ano, seria realmente necessário a execução de modelos infecção humana controlada? Para responder essa pergunta, faz-se necessário fazer um recuo histórico em busca de dados sobre a eficácia dos testes de desafio humano.

Em recente estudo, Yara-Natalie Abo e colegas (2023) realizaram ampla revisão bibliográfica sobre a eficácia dos testes de desafio humano realizados com dezenove diferentes patógenos. O principal objetivo do estudo foi identificar limitações e barreiras para o uso dessa metodologia de pesquisa. Para avaliar a eficácia dos estudos de desafio, comparou-se os dados obtidos com a infecção controlada e os dados obtidos nas fases clínicas subsequentes da pesquisa, além de avaliar a contribuição para o descarte de vacinas ineficazes e para a identificação de correlatos imunológicos de proteção.

Como conclusão, argumentam que os testes de desafio humano já se mostraram valiosos para uma ampla variedade de doenças, havendo um crescimento da sua utilização em pesquisas envolvendo seres humanos. A eficácia das vacinas se mostrou equivalente entre os testes de desafio humano e nos modelos tradicionais com a utilização da fase três de testagem em campo, com poucas exceções. Também se comprovou a importância dos estudos de desafio humano para a identificação e descarte rápidos de vacinas ineficazes, evitando prejuízos financeiros e científicos, uma vez que se torna possível concentrar esforços em vacinas com maior potencial de serem bem-sucedidas. Não obstante, alegam que os testes de desafio humano raramente irão dispensar a terceira fase dos testes clínicos de campo, o que envolve a participação de milhares de pessoas e tem um longo tempo de implementação. Ainda assim, os testes seriam úteis no desenvolvimento inicial da vacina, reduzindo incertezas e contribuindo decisivamente para os avanços da pesquisa (ABO et al, 2023, 10-11).

Dessa maneira, pode-se concluir que não há benefícios individuais imediatos para os participantes dos estudos de desafio humano, salvo benefícios indiretos, quando cabíveis e permitidos pela legislação, como a

compensação econômica pela participação e acompanhamento médico por profissionais qualificados. Os benefícios são, portanto, coletivos e se referem ao progresso científico, à compreensão de patógenos e doenças, além do desenvolvimento de medicamentos, terapêuticas e vacinas que irão beneficiar a sociedade como um todo.

De todo modo, a ausência de benefícios individuais imediatos não representa um impeditivo ético à prática. Basta pensar em práticas moralmente desejáveis e incentivadas por legislações, como a doação de sangue, órgãos e tecidos humanos. Em verdade, a depender da vertente ética que se utilize, a exemplo da ética das virtudes e da ética judaico-cristã, a ausência de vantagens pessoais ou egoísticas torna a prática ainda mais virtuosa, uma vez que irá promover o bem comum e a solidariedade, em detrimento do ganho pessoal ou egoístico.

Nesse sentido, o Relatório de Belmont (1976), base da bioética principialista e um dos mais relevantes documentos normativos da bioética, busca concretizar o significado do princípio da beneficência. No relatório, reconhece-se que o termo é normalmente compreendido como atos de bondade e caridade, embora seja assimilado no documento em um sentido mais forte e obrigacional. Ainda, afirma-se que o princípio envolve tanto o benefício individual, quanto o benefício coletivo, direcionado à sociedade como um todo – o que Beauchamp e Childress (2013, 205) denominam como beneficência específica e beneficência geral.

Assim, compreende-se que na avaliação bioética de uma pesquisa com seres humanos, deve-se avaliar tanto os benefícios e riscos individuais, mas também os benefícios e riscos coletivos que podem surgir a partir do desenvolvimento de medicamentos, vacinas e terapêuticas.

O problema do dano intencional

A ética hipocrática, fundada na máxima de não causar danos aos pacientes, tem, há muitos séculos, pautado o debate da ética médica e, mais precisamente, da ética em pesquisa com seres humanos. A ideia de não causar danos e, ao mesmo tempo, promover o máximo de bem-estar aos pacientes tem sido interpretada, por alguns, como uma regra em sentido estrito, não cabendo exceções. Essa noção foi, de certa maneira, incorporada à bioética principialista, em um primeiro momento, com o Relatório de Belmont (1976), o qual estabelece o princípio da beneficência, desdobrado por Tom Beauchamp e James Childress (2013) no princípio da beneficência e da não maleficência.

Segundo o Relatório de Belmont (1976), pessoas são tratadas de maneira ética não apenas respeitando as suas decisões e as protegendo de

danos, mas também assegurando o seu bem-estar. O princípio seria desdobrado em duas regras mais específicas: (1) não causar danos; (2) maximizar os possíveis benefícios e minimizar os possíveis danos. Essa especificação é densificada por Beauchamp e Childress (2013, 152): o princípio da não maleficência estabelece que ninguém deve causar mal ou danos a outrem; ao passo que o princípio da beneficência prevê que se deve prevenir e remover o mal ou danos a terceiros, bem como fazer e promover o bem, sem qualquer tipo de prevalência *a priori* entre essas máximas.

Para aclarar o sentido das proposições, faz-se necessário compreender o que se entende por dano. O termo pode ter um sentido descritivo ou normativo. No primeiro, significa apenas que uma ação ou fato causa um efeito adverso ao interesse de outra pessoa, como nos casos de danos causados por doenças, desastres naturais ou intervenções consentidas. Em um sentido normativo, dano significa causar um mal a outra pessoa, tratá-la de maneira injusta, violando seus direitos ou interesses. Assim, nem sempre uma ação danosa será errada ou injustificada. O que o princípio da não maleficência estabelece, portanto, é um dever *prima facie* de não causar danos ilegítimos a terceiros, o que pode ser afastado quando houver uma justificação racional ou moral para a ocorrência do dano (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013, 153).

Há, nesse sentido, uma série de condutas que envolvem a causação intencional de danos, mas que são plenamente justificáveis do ponto de vista ético e jurídico. Há, por exemplo, situações médicas em que danos menores precisam ser causados para que se evite a ocorrência de danos maiores, como nos casos de amputação de membros comprometidos. Há situações em que pessoas escolhem se submeter a procedimentos eletivos, como cirurgias plásticas e estéticas, o que envolve, necessariamente, a ocorrência de danos – não sendo poucos os casos em que pacientes sofrem consequências graves e irreversíveis em tais procedimentos. Doações de sangue, órgãos e tecidos humanos, embora sejam compreendidas como condutas moralmente desejáveis, permitidas e incentivadas pela legislação brasileira, envolvem riscos e danos concretos, os quais irão variar a depender do tipo de órgão ou tecido doado. A participação em guerras, a práticas de esportes radicais ou artes marciais, trabalhos que envolvem alto índice de periculosidade e insalubridade – todos envolvem riscos e danos. Até mesmo a participação em pesquisas vacinais, ainda que sem modelos de infecção controlada, envolvem riscos e danos, especialmente na primeira fase da pesquisa clínica, em que os riscos e efeitos da vacina ainda não são plenamente definidos ou previsíveis.

Assim, o fato de que os testes de desafio humano envolvem a causação intencional de danos não implica a sua rejeição *a priori*, mas

apenas exige que se busque a justificação racional e consentida do dano infligido. Pegue-se, novamente, o caso do indivíduo que decide doar um rim como exemplo. Trata-se de um procedimento arriscado (1 morte a cada 3.400 casos), mas, se realizado pelo doador de forma autônoma e altruísta, é considerado eticamente aceitável. Tal doação, entretanto, é muito mais arriscada que ser parte de um teste de desafio humano na covid-19, para o qual estudos estimam a possibilidade de morte de 1 em 40 mil ou até de 1 em 125 mil (BONELLA; SINGER, 2021).

De toda forma, há maneiras de se diminuir os riscos envolvidos nos estudos de desafio humano, como, por exemplo, selecionar apenas jovens adultos sem comorbidades, expor os participantes a cepas enfraquecidas do vírus e, evidente, realizar a pesquisa em um ambiente controlado, com todos os meios disponíveis para intervir em casos de necessidades médicas (BONELLA; SINGER, 2021).

Assim, conclui-se que o problema não é a causação intencional de danos a pessoas *tout court*, mas a causação de danos não consentidos, irrazoáveis ou injustificáveis, especialmente direcionado a terceiros. Logo, os testes de desafio humano não estariam vedados por si só, mas apenas quando violassem esses pressupostos – como aconteceu em casos que historicamente se remetem, equivocadamente, aos estudos de desafio humano, como os experimentos nazistas e de Tuskegee.

O problema da voluntariedade

Em uma sociedade cada vez mais individualista, pautada por uma racionalidade instrumental e na maximização de interesses pessoais (TAYLOR, 1991), parece ser indispensável questionar se haveria pessoas dispostas a participar, voluntariamente, de maneira livre e esclarecida, de testes de desafio humano. Mais do que isso, se o diagnóstico sociológico acima estiver correto, faz-se necessário questionar por que pessoas saudáveis se submetem a danos intencionalmente causados em testes clínicos com pouco ou nenhum benefício pessoal.

Uma possível resposta para a questão, partindo de uma análise econômico-comportamental, seria argumentar que as pessoas se submetem a testes de desafio humano se os benefícios individuais superassem os danos potenciais. Seria, portanto, uma análise utilitarista de custo-benefício (BECKER, 1993).

Não obstante, como argumentado anteriormente, os estudos de desafio humano em regra não apresentam benefícios individuais diretos e evidentes, sendo desenvolvidos com base nos prováveis benefícios coletivos que, de maneira indireta, podem atingir também os participantes. Os

potenciais benefícios individuais são, quando existem, indiretos, como a possibilidade de obter a imunização no curso do procedimento, de ter um acompanhamento médico no curso do experimento, inclusive com exames aprofundados antes de iniciar os estudos, dentre outros.

Por outro lado, nem sempre a doença estudada trará um risco considerável ou incerto aos participantes. Pegue o exemplo da ancilostomíase, popularmente conhecida como “doença do amarelo”. Os sintomas esperados em uma infecção controlada em adultos são leves e de pouca repercussão para os participantes, consistindo em reações cutâneas locais e sintomas gastrointestinais. Ademais, a doença possui tratamento eficaz com albendazol ou mebendazol, resolvendo possíveis sintomas em um ou dois dias (BETHONY, 2006). O mesmo pode ser argumentado nos testes de desafio com os vírus causadores da influenza, uma vez que os prováveis danos em pessoas adultas e saudáveis são irrisórios (SHERMAN, 2019). Assim, nesses casos, pode-se argumentar que a análise de custo-benefício poderia pender para o lado da participação nos estudos, ou, ao menos, ficar em uma situação de equilíbrio.

Uma possibilidade para a superação do problema seria se valer de incentivos econômicos para induzir a participação em testes de desafio, afinal, como argumentaria Adam Smith (1977), não é da bondade do padeiro que se deve esperar a partilha do pão, mas das vantagens individuais e econômicas que se espera ganhar com a atitude. Assim, ao se oferecer vantagens econômicas diretas (v.g. pagamento em dinheiro) ou indiretas (v.g. custeios de tratamentos ou procedimentos médicos, abatimento ou isenções em impostos e taxas) haveria razões adicionais para se submeter aos danos dos estudos de desafio humano.

Não obstante, parece haver uma robusta aversão a qualquer tipo de incentivo econômico em pesquisas científicas que envolvam seres humanos, sobretudo em razão de três argumentos. Primeiro, alega-se que, quando há incentivos econômicos, há uma grande probabilidade de a tomada de decisão ser influenciada de maneira indevida, uma espécie de coação irresistível, especialmente se os participantes forem vulneráveis, viciando o consentimento manifestado. Segundo, argumenta-se que a introdução de incentivos econômicos corromperia a prática da pesquisa científica, a qual deve ser conduzida a partir da solidariedade e altruísmo, de forma que a lógica econômico-instrumental dissolveria os laços comunitários que deveriam estar presentes nessas práticas. Por fim, partindo de premissas kantianas, poder-se-ia dizer que incentivos econômicos para a participação em estudos de infecção controlada seria uma forma de objetificação das pessoas, violando-se, assim, a intrínseca dignidade humana, tal como previsto no imperativo categórico (OLIVEIRA, 2023).

Partindo, portanto, do pressuposto de que incentivos econômicos não seriam éticos, não apenas para os testes de desafio humano, mas para quaisquer pesquisas com seres humanos, retoma-se ao questionamento proposto. Por que pessoas saudáveis, em uma sociedade fragmentada e individualista, submeter-se-iam a pesquisas sem benefícios individuais diretos, com a possibilidade de ocorrência de danos pessoais? Seria utópico esperar voluntários neste tipo de pesquisa? A pandemia de coronavírus pode fornecer pistas quanto a isso.

Logo no início da pandemia, a necessidade de uma vacina segura e eficiente se tornou imperativa. Contudo, até então, o desenvolvimento de vacinas, historicamente, mostrava-se longo e repleto de percalços. O cenário não era animador e logo os debates sobre a utilização dos testes de desafio humano se tornaram mais recorrentes, sobretudo em razão da gravidade da pandemia, o que demandava uma solução rápida. Nesse contexto surge a organização "One Day Sooner", a qual buscava angariar voluntários para a participação em estudos de desafio humanos para covid-19. Em pouco tempo, a organização contava com milhares de voluntários, mesmo sem qualquer promessa de incentivo econômico. Atualmente, há 42.895 voluntários de 166 países dispostos a participarem de estudos de infecção humana controlada.

Em busca livre e randômica pelo sítio eletrônico da organização (1daysooner.org) é possível encontrar relatos de voluntários que desejaram expressar os motivos pelos quais decidiram se inscrever no projeto. Veja-se, nesse sentido, algumas manifestações de voluntários brasileiros: Anderson: "Eu não ligo mais em perder minha vida para salvar pessoas que viveram menos". Henrique: "Eu tenho uma família, eu sei o quão triste é perder alguém. Meu pai morreu em razão do câncer, então quero ajudar a eliminar o problema para que ninguém mais perca um ente amado". Heitor: "Sou uma pessoa saudável e tenho espírito público. Não tenho medo da covid-19 e quero contribuir para o meu país e para o mundo". Celine: "Seria um privilégio para mim ser uma voluntária. Eu sempre me interessei em ajudar minha comunidade e, desde que a pandemia começou, não tem sido diferente. Sou jovem, tenho uma vida balanceada e boa saúde. Eu não vivo, nem tenho contato com ninguém do grupo de risco. Então, estaria muito feliz e orgulhosa de colaborar com uma tarefa tão importante". Maurício: "Eu gostaria de contribuir com isso porque eu amo imunologia. Sou estudante e cientista".

Em sentido similar, Stephanie Kraft e colegas analisaram, a partir de uma pesquisa empírica qualitativa, as motivações de participantes de estudos de infecção humana controlada para malária. Entre os resultados obtidos, destaca-se que os participantes relataram motivações variadas e

concomitantes para participar dos estudos: altruísticas, experienciais e financeiras. Praticamente todos os participantes declararam algum grau de motivação altruísta, como o desejo de ajudar a desenvolver vacinas e tratamentos para a malária e contribuir para o progresso científico. Na mesma direção, declararam o desejo de participar de experiências novas, relatando curiosidade sobre esse tipo de pesquisa. Por fim, relataram que a quantidade de dinheiro recebido para participar do experimento também era um fator determinante (KRAFT et al, 2019, 52).

Esses depoimentos servem como evidência de que é provável que haja voluntários para os testes de desafio humano, mesmo sem compensação ou pagamento, havendo várias motivações possíveis, mas todas perpassando pelo altruísmo. A mesma lógica pode ser observada nos modelos altruístas, adotados pela legislação brasileira, para doação de sangue e órgãos humanos. Mesmo que as doações ainda estejam longe de conseguir suprir toda a demanda por sangue, órgãos e tecidos humanos, como demonstram os dados da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, há um índice considerável de doadores no Brasil, contribuindo para que milhares de vidas sejam salvas anualmente. No caso dos testes de desafio humano, há a vantagem de não ser necessária a participação de um grande número de pessoas. Assim, basta que haja algumas dezenas de voluntários altruístas para que os estudos sejam viáveis.

Por fim, cabe indagar se o consentimento dos participantes dos testes de desafio humano pode ser considerado válido. Ora, essa parece ser uma questão de menor relevância, uma vez que o simples fato de alguém querer participar de estudos científicos em que há a probabilidade de danos, em maior ou menor medida, sem benefícios pessoais diretos, não torna o consentimento inválido.

Pegue-se, novamente, o caso da doação de órgãos e tecidos humanos para comparação. A legislação brasileira admite, com respaldo ético, a doação de órgãos e tecidos humanos em vida. A única condicionante é que sejam órgãos duplos e que não comprometa de maneira significativa a qualidade de vida do doador. No mesmo sentido, tem-se admitido a doação de óvulos, regulamentada por meio de Resolução do Conselho Federal de Medicina. Sabe-se que o procedimento é invasivo, depende de alta dose hormonal, acompanhamento médico próximo, além do procedimento cirúrgico para a retirada dos óvulos. Os casos são inúmeros, mas, em nenhum deles, afasta-se a prática sob a alegação de impossibilidade de consentir de maneira livre e esclarecida em razão dos danos sofridos.

O consentimento livre e esclarecido é pressuposto elementar para qualquer tipo de pesquisa com seres humanos, desde, ao menos, o Código de Nuremberg, o qual prevê a autonomia do paciente como requisito

essencial para qualquer prática científica que envolva a participação de pessoas. A avaliação e concretização do consentimento informado deve ser implementado de maneira casuística, observando-se as boas práticas científicas. Para tanto, os desenhos dos estudos de desafio humanos devem ser muito bem delineados para que a informação seja transmitida aos participantes da maneira mais clara possível, especialmente porque envolve a possível causação de danos em pessoas saudáveis. Todo o procedimento, especialmente os riscos envolvidos, devem ser apresentados de maneira compreensível aos participantes, afastando-se modelos genéricos de termos de consentimento livre e esclarecido (STANCIOLI, 2004).

O mero fato de os estudos de infecção humana controlada causarem danos aos participantes não é razão suficiente para invalidar o consentimento. Pelo contrário, invalidar uma ação autônoma por infligir danos à própria pessoa, buscando proteger o seu suposto bem-estar, mesmo contra a sua vontade, deve ser compreendida como uma forma injustificável de paternalismo (MILL, 2003). Entende-se, nesse sentido, que o paternalismo deve, a princípio, ser afastado, especialmente em sociedades em que não há uma moralidade dominante, um *ethos* compartilhado. Contudo, nem todo paternalismo deve ser condenado. A limitação à autonomia é justificável nos casos em que as pessoas não sejam capazes de manifestar a vontade de maneira autônoma, por ausência de discernimento (v.g. pessoas com grave comprometimento mental ou pessoas em desenvolvimento, como crianças e adolescentes), bem como nos casos em que, embora seja possível a manifestação de vontade autônoma, ela foi declarada de maneira viciada, seja pela falta de informação adequada, pela indução indevida ou erro (MALMQVIST, 2014).

Assim, o argumento de que o consentimento para a participação em testes de desafio humano é, *a priori*, inválido, não se sustenta. Deve-se buscar, como em qualquer pesquisa com seres humanos, a efetivação de uma manifestação de vontade substancialmente autônoma, adotando-se as práticas necessárias para tanto. Quanto maior o risco envolvido, ou, quanto mais vulneráveis forem os participantes, maior a cautela e a precaução necessárias na formação do consentimento livre e esclarecido.

Em busca de parâmetros éticos

A partir do que foi exposto até aqui, pode-se concluir que os testes de desafio humano podem representar uma importante metodologia para o desenvolvimento mais célere de vacinas, contudo, há riscos que devem ser levados em consideração. No balanço entre riscos e benefícios, questiona-se se os estudos de desafio humano podem ser eticamente justificados.

Nesta pesquisa, defende-se a hipótese de que é possível que esse tipo de metodologia seja utilizada de maneira ética, desde que siga rigorosos critérios que, a bem dizer, em sua maioria, devem ser observados em qualquer tipo de pesquisa que envolva seres humanos.

A Organização Mundial da Saúde publicou dois documentos acerca dos testes de desafio humano: o primeiro, mais geral, aborda diretrizes basilares para a regulamentação dos estudos de desafio humano (WHO, 2017); o segundo, mais específico, foi direcionado à sua utilização no contexto da pandemia de covid-19 (WHO, 2020). Da análise conjunta desses documentos, retiram-se importantes parâmetros éticos para a realização da prática.

O primeiro critério é o da justificação científica. Argumenta-se que os testes de desafio humano somente estariam justificados nos casos em que pudessem oferecer relevantes benefícios à saúde pública, especialmente nos casos em que resultados semelhantes não pudessem ser obtidos, com a mesma eficácia ou utilidade, em outros modelos de estudo que envolvam menores riscos aos participantes. Nesse sentido, a racionalidade científica dos estudos envolve a especificação do seu papel no desenvolvimento da vacina, a forma que a sua utilização irá impactar nos resultados, quais são benefícios esperados e a obtenção do máximo de conhecimento científico por cada voluntário.

O segundo critério se refere ao sopesamento entre riscos e benefícios. Os estudos de desafio humano somente seriam éticos nos casos em que os benefícios da sua utilização ultrapassassem os riscos envolvidos. Assim, argumenta-se que deve haver uma avaliação crítica e sistemática dos riscos e benefícios. Ademais, deve-se comparar o estudo de desafio humano com outros modelos de estudo que envolvam menores riscos, contrapondo-se riscos e vantagens de cada um dos modelos possíveis. Ainda, os riscos devem ser minimizados e os benefícios maximizados a partir de estratégias traçadas nos modelos de estudo.

É importante observar que a análise de riscos e benefícios se dá, como argumentado alhures, ao menos em três dimensões.

Primeiro, em relação à sociedade. Nesse caso, deve-se avaliar o potencial de vidas salvas pelo desenvolvimento mais rápido da vacina, o retorno mais rápido à normalidade, com impactos para a saúde pública e economia, por exemplo. Por outro lado, riscos coletivos envolvem a erosão da confiança em pesquisas científicas. Nesse caso, uma forma de mitigar os riscos seria por meio do engajamento do público, especialmente a partir da educação acerca dos testes de desafio humano e suas particularidades.

Segundo, em relação a terceiros, pode-se mencionar como vantagens os benefícios indiretos de se ter mais pessoas imunizadas, reduzindo-se a

chance de contágio. Em outra direção, há o risco de infecção da equipe que conduz o experimento, além do risco de transmissão comunitária. Para evitar esses problemas, deve-se selecionar locais adequados para a realização dos estudos, com estritos processos de controle e monitorização, além de equipamentos de proteção adequados à equipe e aos participantes.

Terceiro, em relação aos próprios participantes, os benefícios envolvem a imunidade eventualmente obtida no estudo, se bem-sucedido. Contudo, há os riscos da infecção intencional, os quais irão variar de acordo com o patógeno, riscos relacionados à vacinação experimental e riscos decorrentes do eventual isolamento, como estresse e depressão, nos casos em que os estudos forem desenhados nesse sentido. Para contornar esses problemas, a Organização Mundial de Saúde indica várias estratégias: seleção de participantes com baixo risco; redução ao máximo do número de participantes; condução dos estudos individualmente, com atenção à dosagem viral; monitoração próxima; diagnóstico rápido; cuidado médico de qualidade; escolha adequada de cepa a ser utilizada; seleção de locais onde já haja um risco de infecção; acompanhamento de longo prazo e reparação por quaisquer danos causados.

O terceiro critério se refere à seleção do local onde os estudos serão realizados. Argumenta-se que os testes de desafio humano devem ser realizados onde a pesquisa possa ser conduzida de acordo com o mais alto padrão científico e ético. A ideia é que os estudos sejam realizados em locais com instalações adequadas e seguras para a preparação das cepas, isolamento dos participantes e cuidado médico de alto padrão se necessário. Outra perspectiva em relação ao local diz respeito ao risco de infecção já existente naquela localidade. Em tempos de pandemia ou em locais endêmicos de determinada doença, haveria uma maior justificativa para os testes de desafio humano, pois já existiria uma alta probabilidade de os participantes contraírem a doença de maneira natural. Assim, os testes não causariam um risco adicional relevante. Isso não implica a impossibilidade de realização de testes de desafio humano fora de contextos pandêmicos ou endêmicos, especialmente porque, nesses casos, dada a pouca probabilidade de contaminação, outros modelos de estudo podem se tornam inócuos ou impossíveis de serem realizados. Contudo, nessa situação, deve haver uma maior justificativa e análise dos danos envolvidos, já que a propensão para infecção natural é menor.

O quarto critério diz respeito à seleção de participantes. A seleção de participantes para estudos de desafio humano deve ser baseada na segurança e minimização dos riscos. Assim, devem ser priorizadas pessoas que já possuem uma alta probabilidade de infecção natural e pessoas com menor propensão a desenvolver consequências indesejadas e mais

danosas, selecionando, por exemplo, jovens saudáveis e sem comorbidades. Esse tipo de seleção pode gerar um problema de generalização dos resultados, uma vez que os participantes terão características muito similares, dificultando a ampliação de resultados para outros recortes populacionais. Desse modo, deve haver uma ponderação entre os grupos selecionados, os riscos envolvidos e a necessidade de generalização dos resultados.

O quinto critério é consentimento informado, elemento essencial a toda e qualquer experimentação com seres humanos. O consentimento informado deve ser baseado na compreensão adequada da metodologia envolvida, dando enfoque na infecção controlada do patógeno. O modelo de estudo, os riscos e toda informação relevante devem ser apresentados aos participantes de maneira clara e adequada, traduzindo informações complexas de modo com que os participantes possam entender e avaliar a sua participação. A participação nos estudos deve ser limitada a pessoas com discernimento, com competência para avaliar, fazer juízos, reflexões críticas e tomar decisões conscientes. Afasta-se, assim, os incapazes, nos termos da legislação brasileira. Deve-se afastar, também, aqueles que, embora capazes, não demonstrem o efetivo entendimento do estudo e a competência para a tomada de decisão no contexto específico. Nesse sentido, o estudo deve prever mecanismos de construção de entendimento e aferição do entendimento. Deve-se, também, possibilitar a revisão do consentimento, com a possível saída do estudo, com suporte da equipe técnica, a todo e qualquer momento, independentemente de motivação.

O sexto critério se refere à necessidade da revisão do estudo por comitês de ética independentes, formado por especialistas, tanto nos quesitos técnico-científicos, quanto nos quesitos bioéticos. Recomenda-se que o modelo de estudo seja aprovado e revisado por um comitê de ética local, em conjunto a um comitê independente. No caso brasileiro, esse requisito é cumprido a partir do sistema CEP/CONEP, regulamentado na Resolução n. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual estabelece um eficaz sistema de aprovação, revisão e controle para pesquisas envolvendo seres humanos.

Por fim, dois critérios mais gerais são indicados. O primeiro se refere à consulta e ao engajamento do público, simultaneamente, em nível local e internacional. A ideia é que o estudo seja feito de maneira transparente, envolvendo a população na construção e desenvolvimento da pesquisa para que haja um engajamento e se evite um efeito adverso por parte da população – especialmente em tempos de pós-verdade e descrença na ciência. O segundo diz respeito à coordenação de diversos agentes necessários para a realização dos testes de desafio humanos:

pesquisadores, financiadores, legisladores e reguladores devem ser reunir e pensar em estratégias conjuntas para implementação dos estudos de desafio humano de maneira ética.

Os parâmetros elencados pela Organização Mundial de Saúde são muito próximos daqueles elencados por bioeticistas que se dedicaram ao tema. Bam Bambery e colegas (2016), por exemplo, em artigo seminal sobre o tema, indicam nove critérios para a eticidade dos estudos de infecção humana controlada: (1) Racionalidade científica; (2) Ausência de alternativas; (3) Consentimento informado; (4) Sopesamento entre danos e benefícios; (5) Seleção adequada dos participantes do estudo; (6) Revisão independente da pesquisa; (7) Publicidade de pesquisa; (8) Proteção de terceiros e da comunidade; (9) Compensação pelo dano sofrido.

Assim, com base nos critérios apresentados, entende-se ser plenamente viável a realização de testes de desafio humano em conformidade com os mais rígidos padrões bioéticos.

Conclusão

A principal vantagem de se utilizar os testes de desafio humano se refere aos potenciais benefícios à saúde pública e à coletividade, uma vez que permite a compreensão da doença e o desenvolvimento de vacinas em uma velocidade muito maior em comparação com os métodos tradicionais. O desenvolvimento mais rápido de vacinas significa, em última instância, que mais vidas poderão ser salvas.

Por outro lado, os testes de desafio humano levantam diversos questionamentos éticos. Um importante aspecto diz respeito à infecção intencional da doença a ser estudada, prática que, em uma primeira análise, parece remeter às traumáticas experiências nazistas, além de atentar contra o princípio da não maleficência. Ademais, os riscos aos participantes, muitos deles incertos, também merecem ser considerados, especialmente para doenças em que não existem tratamentos eficazes. Argumenta-se, nesse sentido, que os testes de desafio humano somente devem ser permitidos nos casos em que os riscos sejam razoáveis, desde que haja a manifestação livre e esclarecida de vontade pelos participantes. Há, para tanto, diversas maneiras para diminuir os riscos envolvidos, como, por exemplo, selecionar apenas jovens adultos sem comorbidades, expor os participantes a cepas enfraquecidas do vírus e, evidentemente, realizar a pesquisa em um ambiente controlado, com todos os meios disponíveis para intervir em caso de necessidade médica.

Tendo em vista os argumentos apresentados, conclui-se que os testes de desafio humano podem representar uma alternativa eticamente

justificável, seja em contextos pandêmicos, mas também para além deles, desde que haja o cumprimento de parâmetros estruturados com base em critérios científicos e éticos, além da constante avaliação e monitoração da pesquisa a ser desenvolvida.

Notas

¹ Professor de Direito Civil na Universidade Federal de Juiz de Fora, campus Governador Valadares (MG), e Pós-doutorando em Direito, pelo projeto BioJusPan, na Universidade Federal de Minas Gerais. Contato: lucascoliveira01@gmail.com. Orcid: 0000-0003-1303-8844.

² Embora, em sentido amplo, os testes de desafio humano possam ser utilizados para o desenvolvimento de vacinas, medicamento ou terapêuticas diversas, a sua principal utilização tem sido para o desenvolvimento de vacinas. Assim, para melhor desenvolvimento do argumento e para a clareza da linguagem, o artigo se restringirá à utilização dos testes de desafio humano para o desenvolvimento de vacinas.

³ O desenvolvimento de vacinas normalmente passa por quatro momentos. Na etapa pré-clínica, a vacina é testada em animais e, então, é validada a capacidade de induzir resposta imune protetora e segurança. Aprovada nos estudos pré-clínicos, passa-se à etapa clínica, na qual a vacina será testada em seres humanos. Na fase 1, a dose correta, a segurança e a imunogenicidade (a capacidade de uma substância provocar uma resposta imune) da vacina são avaliadas em um pequeno grupo de voluntários saudáveis. Na fase 2, geralmente realizada com mais de 100 participantes, continua-se avaliando a segurança e a resposta imune. Finalmente, na fase 3, a segurança e efeitos adversos continuam sendo testados e a vacina é administrada em milhares de participantes e comparada com um grupo que não recebeu a vacina, mas apenas um placebo no lugar. Neste momento é determinado se a vacina é eficaz para combater à doença destinada (DUARTE, 2021).

Referências bibliográficas

ABO, Yara-Natalie et al. Strategic and scientific contributions of human challenge trials for vaccine development: facts versus fantasy. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 23, Issue 12, 533-546, 2023.

BAMBERY, Bam et al. Ethical criteria for human challenge studies in infectious diseases. *Public Health Ethics*, v. 9, n. 1, p. 92-103, 2016.

BEAUCHAMP, Tom; CHILDRESS, James. *Principles of biomedical ethics*. 7 ed. Oxford: Oxford University Press, 2013.

BECKER, Gary. Nobel Lecture: the economic way of looking at behavior. *The Journal of Political Economy*, vol. 101, n. 3, 387-389, 1993.

BETHONY, Jeffrey et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. *Lancet*, Vol. 367, Issue 9521, 1521-32, 2006.

BONELLA, Alcino Eduardo. A ética dos testes clínicos de desafio humano na avaliação de vacinas e tratamentos para a covid-19. In: TAUCHEN, Jair; CASTANHEIRA, Nuno; OLIVEIRA, Nythamar de (Orgs.). *Bioethics & Neuroethics in Global Pandemic Times*. Porto Alegre: Editora Fundação Fênix, 15-30, 2020.

BONELLA, Alcino; SINGER, Peter. Infectar voluntários é eticamente aceitável e pode acelerar produção de vacinas contra Covid-19. Folha de São Paulo, 31 jul. 2021.

BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY. How have COVID-19 vaccines been developed so fast? Disponível em: <<https://www.immunology.org/>>. Acesso em 23 nov. 2023.

COHEN, Jon. The true test. *Science*, Vol. 352, Issue 6288, 882-885, 2016.

DARTON, Thomas et al. Design, recruitment, and microbiological considerations in human challenge studies. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 15, Issue 7, 840-851, 2015.

DUARTE, Ana. *Entenda como funciona a produção de uma vacina em cinco passos*. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 27 mai. 2021.

ISMERIM, Flávio. Dupla de cientistas recebe Nobel de Medicina por desenvolver vacina contra Covid-19. *CNN Brasil*, 02 out. 2023.

JAMROZIK, Euzebiusz; SELGELID, Michael J. COVID-19 human challenge studies: ethical issues. *The Lancet Infectious Diseases*, Vol. 20, Issue 8, 198-203, 2020.

JAMROZIK, Euzebiusz; SELGELID, Michael J. *Human challenge studies in endemic settings: ethical and regulatory issues*. Gewerbestrasse: Springer, 2021.

KOTTOW, Miguel. História da ética em pesquisa com seres humanos. *Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*. Rio de Janeiro, Vol. 2, 7-18, 2008.

KRAFT, Stephanie et al. Exploring ethical concerns about human challenge studies: a qualitative study of controlled human malaria infection study participants motivations and attitudes. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, Vol. 14, Issue 1, 49–60, 2019.

MALMQVIST, Erik. Are bans on kidney sales unjustifiably paternalistic? *Bioethics*, Vol. 28, Issue 3, 110-118, 2014.

MILL, John Stuart. *On liberty*. Edited by David Bromwich and George Kateb. New Haven: Yale University Press, 2003.

OLIVEIRA, Lucas Costa de. *Gametas como mercadorias: a superação dos desafios ético-jurídicos da comodificação de gametas humanos*. Indaiatuba: Editora Foco, 2023.

PIVETTA, Marcos. À procura de atalhos. *Pesquisa FAPESP*, edição 293, 19-23, julho de 2020.

ROSENHECK, Mabel. Risk, benefit, and social value in Covid-19 human challenge studies: pandemic decision making in historical context. *Monash Bioethics Review*, Vol. 40, 188–213, 2022.

SEKHAR, Amrita; KANG, Gagandeep. Human challenge trials in vaccine development. *Seminars in Immunology*, Vol. 50, 1-6, 2020.

SHERMAN, Amy Caryn et al. The future of flu: a review of the human challenge model and systems biology for advancement of influenza vaccinology. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Vol. 9, Issue 107, 1-9, 2019.

SHIRLEY, Debbie-Ann; MCARTHUR, Monica A. The utility of human challenge studies in vaccine development: lessons learned from cholera. *Vaccine: Development and Therapy*, Vol. 1, 3-13, 2011.

SMITH, Adam. *The wealth of nations: an inquiry into the nature and causes of the wealth of nations*. Chicago: University Of Chicago Press, 1977.

STANCIOLI, Brunello. *Relação jurídica médico-paciente*. Belo Horizonte: Del Rey, 2004.

TAYLOR, Charles. *The ethics of authenticity*. Cambridge: Harvard University Press, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Human challenge trials for vaccine development: regulatory considerations*. WHO Technical Report Series, n. 1004, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Key criteria for the ethical acceptability of COVID-19 human challenge studies*. 6 May 2020.

Received/Recebido: 30/01/2024
Approved/Aprovado: 06/02/2024