

Origem, evolução e desafios da regulação da pesquisa clínica relacionada com vacinas no Brasil*

Origin, evolution and challenges of the regulation of clinical research related to vaccines in Brazil

Carolina Cruz Rodriguez Coelho²

Marcelo Lamy³

RESUMO: O presente artigo pretende analisar como a pandemia da COVID-19 impactou nas pesquisas clínicas, para isso foi necessário trazer uma breve análise da história da pesquisa clínica e da ética em pesquisa, bem como analisar o cenário atual. Foi feito levantamento pelo site do CNS das resoluções pertinentes ao tema e levantamento de RDCs pelo site da ANVISA, realizando um estudo comparativo das resoluções encontradas com as RDCs emitidas durante a pandemia pela ANVISA, e com o projeto lei que pretende regular as pesquisas clínicas.

PALAVRAS-CHAVES: Pesquisa clínica; ética; COVID-19; ANVISA; CNS

ABSTRACT: *This article intends to analyze how the pandemic of COVID-19 impact on clinical research, for this it was necessary to bring a brief analysis of the history of clinical research and research ethics, as well as analyze the current scenario. A data survey was carried out on the CNS website of the resolutions pertinent to the theme and a data survey of the RDC on the ANVISA's website, making a comparative study of the resolutions found with the RDC issued during the pandemic by ANVISA, and with the bill that intends to regulate clinical research.*

KEYWORDS: *Clinical research; ethics; COVID-19; ANVISA; CNS*

* Esse trabalho foi apresentado originalmente pela primeira autora como Trabalho de Conclusão do Curso de Direito da Universidade Santa Cecília (UNISANTA), orientado pelo segundo autor. Em função da recomendação de publicação dos avaliadores da Mostra de Trabalhos Científicos da UNISANTA, fez-se a presente versão.

¹ Graduanda da Faculdade de Direito da Universidade Santa Cecília.

² Graduanda do curso de Direito pela Universidade Santa Cecília/UNISANTA. Bolsista pelo Programa Institucional de Bolsas para Iniciação Científica (PIBIC 2019/2020). Participa como pesquisadora no projeto Marco Regulatório dos Medicamentos no Brasil. Membro do grupo de pesquisa CNPq/Unisantã "Direitos Humanos, Desenvolvimento Sustentável e Tutela Jurídica da Saúde".

³ Bacharel em Ciências Jurídicas pela UFPR. Mestre em Direito Administrativo pela USP. Doutor em Direito Constitucional pela PUC-SP. Professor Permanente e Vice Coordenador do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, Mestrado em Direito da Saúde, e Professor da Faculdade de Direito da Universidade Santa Cecília - UNISANTA. Líder do Grupo de Pesquisa CNPq/UNISANTA "Direitos Humanos, Desenvolvimento Sustentável e Tutela Jurídica da Saúde". Diretor Geral do Observatório dos Direitos do Migrante (UNISANTA). Coordenador do Laboratório de Políticas Públicas (UNISANTA). Professor da Faculdade de Direito ESAMC-Santos. Defensor dativo no Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Fundador do Centro de Pesquisa "Escola Superior de Direito Constitucional - ESDC". Editor-Chefe da Revista Brasileira de Direito Constitucional – RBDC.

INTRODUÇÃO

Apresente pesquisa tem como objetivo analisar as alterações feitas na pesquisa clínica decorrentes da RDC nº 475 de 10 de março de 2021 que instituiu a autorização temporária de uso emergencial (AUE) para vacinas de Covid-19.

Antes, é necessário entendermos o que é pesquisa clínica, como ela surgiu e entender sua evolução histórica, a partir disso iremos tratar dos principais códigos e declarações que embasaram a ética em pesquisa clínica e os princípios que norteiam a biomedicina.

Após esse olhar introdutório e de compreendermos a importância da pesquisa clínica para a humanidade, abordaremos o contexto legal da pesquisa clínica, as resoluções do CNS que tratam sobre o tema e depois verificaremos o que se pensa sobre a pesquisa clínica na contemporaneidade devido ao projeto lei nº 7.082/2017.

Retomaremos a discussão sobre a ética em pesquisa clínica com foco nos princípios que regem até os dias atuais os estudos com seres humanos, e por fim analisaremos as Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) publicadas pela ANVISA decorrente da Covid-19 e se essa celeridade que se pretende instaurar nas pesquisas clínicas realmente é necessária.

1 PRÉ-HISTÓRIA DA PESQUISA COM SERES HUMANOS

Para entendermos melhor como funciona a pesquisa clínica e suas alterações decorrente da pandemia COVID-19, é necessário analisarmos o surgimento dessa e todas as mudanças que sofreu ao longo dos últimos anos, tanto no âmbito nacional como no internacional.

A pesquisa clínica assume um papel de extrema importância, e sempre esteve presente na história, ocorre que no início a pesquisa era algo feito sem se preocupar com o consentimento dos pacientes.

Se formos investigar a fundo é possível encontrar registros da pesquisa clínica em 1550 a.C. no Egito (Nepomuceno, 2018), onde eram feitos experimentos com medicamentos em busca de curar enfermidades.

Para o professor Fábio Montenegro, o primeiro registro de pesquisa se encontra na Bíblia, por existirem similaridades em como funciona uma pesquisa clínica atualmente. O registro seria no Livro de Daniel, onde ele e outros príncipes judeus foram levados como prisioneiros e o rei Nabucodonosor selecionou alguns jovens para participar da sociedade dos caldeus. Orientou o eunuco responsável para que alimentasse os jovens com carnes e vinho, porém Daniel se negou e pediu uma alimentação a base de legumes e água, o que causou preocupação ao eunuco, pois se eles ficassem desnutridos este poderia ser executado.

O preocupado funcionário real externou sua angústia a Daniel. Este, então, propôs ao chefe dos eunucos um experimento: que durante 10 dias lhe fossem dados legumes e água. No mesmo período, outros servos deveriam receber as iguarias reais recomendadas, bem como vinhos de sua majestade. O israelita orientou a comparação da aparência dos dois grupos após esse período. O eunuco consentiu e foi feito o experimento. Os jovens da Israel foram alimentados com água e legumes. Após os dez dias, o resultado foi que os semblantes de Daniel e dos demais eram melhores do que os semblantes dos alimentados com as carnes do rei.” (MONTENEGRO, 2021, p.10)

As similaridades estariam presentes no sentido de que aquele de propõe a pesquisa é o próprio participante (Daniel é quem propõe e quem participa da pesquisa), o pesquisador responsável é quem consente a realização (o chefe dos eunucos é quem dá a ordem para que a pesquisa possa ser feita), e por fim, o pesquisador teme punição do patrocinador caso evento adverso ocorra (o eunuco fica preocupado de ser executado caso Daniel ficasse desnutrido).

No entanto, apenas em 1865 que a pesquisa clínica começou a ser realizada por cientistas e profissionais da área da saúde, segundo O Instituto do Coração HCFMUSP - São Paulo.

Iniciava-se então uma nova era nas pesquisas clínicas, o cirurgião e pesquisador Joseph Lister (1827-1912) começou a aplicar os conhecimentos de Louis Pasteur (1822-1895) para eliminar micro-organismos vivos em cirurgias, aplicando um ácido que demonstrou ser antisséptico e diminuindo o número de mortes por infecções. É possível notar que seria esse um início de ensaio clínico, um experimento realizado com a intenção de salvar vidas e melhorar as condições dos pacientes.

Com o decorrer dos tempos, a moralidade na pesquisa, e na vida em sociedade, foi mudando, e o que antes era aceitável, hoje pode não ser, e com isso nós vamos evoluindo nossas normas éticas em relação a como e com quem fazemos ciência e pesquisa.

Nos primórdios da história das pesquisas com seres humanos, podemos dizer que a preocupação com o bem-estar do paciente era quase que mínima, para não dizer nula, uma vez que o foco era o resultado e não os meios para tal bem-estar, mas é possível reconhecer que a reflexão sobre ética era de alguma forma presentes nos estudos. Temos como exemplo André Vesalino (1514- 1564) que foi estudar cadáveres humanos na busca por rebater estudos feitos por Galena -que afirmava que dissecar porcos lhe daria informações sobre como é a estrutura interna dos seres humanos- ele então foi autorizado pelo Papa Clemente VII a dissecar corpos humanos, exceto se fossem homens e criminosos (Kottow, 2008).

Algo que até então era completamente abominado pela sociedade, foi permitido, e é possível notar que existiu uma análise ética, pois não era qualquer corpo que poderia ser usado para tal experimento, apenas cadáveres masculinos e de preferência criminosos, pois os criminosos eram considerados escórias e não mereciam o mesmo respeito (mesmo depois de mortos) que qualquer outro cidadão.

De qualquer maneira é possível perceber que, a ética esteve presente, na medida da moral e da religião da sociedade que assistia tais experimentações científicas. Ao longo do tempo, parece que o ser humano foi se sensibilizando e os princípios morais da sociedade foram cada vez mais adentrando no campo da ciência.

Um fenômeno característico do século XVII, foram as pesquisas de auto experimentação, como fez Sertürner (Kottow,2008) ao estudar os efeitos da morfina em si mesmo, ou Azuias (Kottow,2008) que se vacinava com material sífilítico. Essa realidade desperta a seguinte discussão: colocar o próprio pesquisador em risco seria tão inadmissível quanto lesar outras pessoas?

2 REGULAÇÃO INTERNACIONAL

No início das pesquisas clínicas, elas eram realizadas sem o consentimento dos pacientes, e um dos exemplos marcantes são os experimentos realizados durante a Segunda

Guerra Mundial (1939-1945), mais especificamente os experimentos realizados durante a Alemanha nazista na busca por uma raça pura.

Em reação a esses inúmeros experimentos foi consolidado o Código de Nuremberg (1946), estabelecendo um conjunto de princípios éticos para a pesquisa com seres humanos. Posteriormente, surge a Declaração de Helsinque (1964), criada pela Associação Médica Mundial, que amplia os princípios sobre a ética em pesquisa, bem como o Relatório Belmont (1979) que vem a estabelecer os princípios éticos fundamentais na condução de pesquisa em humanos. A pesquisa clínica passou a ser compreendida como estudos interventivos realizados em seres humanos e tornou-se necessário que ela siga uma série de procedimentos e normas éticas.

A discussão sobre a ética em pesquisas com seres humanos despertou mais precisamente após a segunda Guerra Mundial, com o julgamento dos médicos da Alemanha nazista e seus experimentos e torturas (que diziam ser a favor da ciência com seres humanos que seriam considerados indignos, o que faria então com que as torturas disfarçadas de ciência fossem aceitas sem qualquer supervisão ética ou preocupação). Surge então o Código de Nuremberg⁴.

Tal código nasceu do julgamento histórico de 23 pessoas, sendo 20 delas médicos, pelos experimentos realizados em seres humanos e junto da sentença foi publicado também o código, que se tornou um marco por estabelecer recomendações de âmbito internacional sobre a ética envolvendo pesquisas com seres humanos.

O Código possui 10 artigos, iniciando com o tema do consentimento voluntário. Conforme vimos nesse trabalho, não se tem registros de que as pesquisas antes de iniciarem possuíam algum documento onde os pacientes assinavam, tão pouco se sabe o que era explicado para eles sobre os experimentos que iam ser realizados, vimos até que alguns estudos foram feitos à base de tortura. Com isso o código mostra que é necessário que o paciente, aquele que vai se submeter aos ensaios, seja legalmente capaz de dar seu consentimento, e nesse termo de consentimento é necessário constar a natureza, duração e propósito do experimento a ser realizado. Além disso é necessário que seja explicado o método no qual será conduzida a pesquisa, os riscos esperados e os efeitos sobre a saúde que podem ou não vir a ocorrer.

Além de abordar sobre o consentimento voluntário, o código afirma também que a pesquisa que se pretende realizar só será possível se ela for produzir resultados vantajosos para a sociedade, e que não seja possível ser feito outro tipo de estudo, como o com animais. O estudo com humanos deve também ser baseado no aprendizado auferido dos estudos prévios feitos em animais. O estudo prévio com animais justificaria as condições propostas do experimento a ser realizado em seres humanos.

Já o artigo 4 aborda que o experimento deve ser conduzido de maneira que evite todo sofrimento e danos, físicos e mentais desnecessários.

Nesse sentido, é elucidativo ressaltar um experimento feito por um psicólogo chamado Stanley Milgram (Kottow, 2008). O estudo consistia em os voluntários ficarem em cabines onde nela controlavam um interruptor que emitia choques de baixas até altas voltagens (considerada mortal) a uma pessoa sentada em uma cadeira. O participante fazia perguntas para a pessoa sentada na cadeira e caso ele errasse a resposta o participante deveria acionar o interruptor, as intensidades dos choques iam aumentando cada vez que o interruptor era acionado. E todas as vezes que o interruptor era acionado, o homem sentado na cadeira se contorcia, o estudo seria encerrado caso todas as descargas elétricas fossem realizadas ou se o participante (aquele que

⁴Link do Código de Nuremberg: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/codigo_nuremberg.pdf

acionava as descargas) desistisse. O estudo resultou em 60% dos participantes concluindo o estudo e aplicando todas as cargas elétricas, ocorre que tais descargas eram falsas, e o contorcionismo da pessoa na cadeira não passava de encenação.

Tal estudo foi realizado no ano de 1961, ou seja, posterior ao código de Nuremberg, e importa ressaltar que o código se aplica a pesquisa feitas em seres humanos, não especificando se é aplicável apenas às pesquisas biomédicas ou se também se aplica às pesquisas sociais.

Os demais artigos do código abordam sobre o grau de risco aceitável, como devem ser conduzidas as pesquisas, que não se deve aceitar uma pesquisa onde acredita-se que pode ocorrer risco de morte, salvo quando o próprio pesquisador se submete ao experimento. É possível notar a preocupação acerca dos riscos da pesquisa e da liberdade do paciente em prosseguir ou não com a pesquisa.

Além do Código de Nuremberg, convém destacar a Declaração de Helsinque⁵, que consolidou princípios éticos em pesquisa com seres humanos. Tal declaração constava com 37 artigos, enquanto o Código de Nuremberg constava com 10 artigos.

A Declaração de Helsinque foi desenvolvida pela Associação Médica Mundial. No início de seu texto é possível notar a preocupação em esclarecer que o médico deve focar no bem-estar de seu paciente, na saúde dele, que o interesse do paciente é necessário, e deixa explícito em seu 5º artigo que o bem-estar do ser humano prevalece sobre os interesses da pesquisa.

Logo no início é estabelecido os princípios básicos para todas as pesquisas, em seus 18 artigos sobre o assunto, é possível notar que sua principal preocupação foi sobre a proteção da vida, saúde e dignidade do ser humano, se preocupa também com o bem-estar dos animais utilizados nas pesquisas, e diferentemente do Código de Nuremberg, a Declaração estabelece a necessidade de um Comitê de Ética, que será quem irá monitorar os estudos em andamento. A responsabilidade pelo paciente passa a ser da pessoa medicamente qualificada e não do próprio paciente.

É notória também a preocupação do consentimento livre e esclarecido, que preferencialmente deve ser por escrito. Mais uma diferença notável entre o Código e a Declaração é que neste é explicitado como deve ser efetivado o consentimento nos casos de incapazes, como as crianças.

Como vimos, a pesquisa clínica era regulada pelo Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinque, além desses, surgiu o Relatório Belmont para estabelecer novos princípios éticos básicos, notadamente para pesquisas comportamentais.

O Relatório Belmont⁶ foi criado pela Comissão Nacional para Proteção de Seres Humanos de Pesquisa Biomédica e Comportamental dos Estados Unidos da América e teve como objetivo identificar os princípios éticos básicos que devem fundamentar a condução da pesquisa biomédica e comportamental envolvendo seres humanos. O relatório surgiu após quatro anos de debates da Comissão, notadamente em reação ao Estudo Tuskegee sobre Sífilis.

O Estudo Tuskegee (Kottow, 2008) foi um experimento desenvolvido de 1932 a 1972 a respeito do desenvolvimento da Sífilis não tratada em homens negros, realizado nos Estados

⁵ Link da Declaração de Helsinque:

https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/declaracao_de_helsinque.pdf

⁶ Link do Relatório Belmont: <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html#xbasic>

Unidos da América. Foi realizado pelo Sistema Público de Saúde Americano (Public Health System - PHS) e envolveu 600 pessoas, sendo que 399 continham sífilis em estado avançado e as outras 201 eram homens sem a doença. Tinha como objetivo analisar a evolução da doença livre de tratamento, ocorre que os participantes não foram informados que tinham sífilis e nem sobre o que ela causava, durante a realização do estudo surgiu a penicilina (medicação eficaz contra a sífilis), mas mesmo assim o estudo continuou seguindo a mesma metodologia. Nesse estudo não foram testadas novas drogas, e não se buscou estabelecer a eficácia dos tratamentos disponíveis na época, apenas tinha o objetivo de juntar dados sobre a evolução espontânea da doença em homens negros.

No ano em que o estudo se iniciou já se tinha o conhecimento de todas as complicações da doença no estágio terciário, a imprensa norte americana ao investigar o estudo descobriu que não se tinha um protocolo formal sobre o estudo, e que os participantes eram em sua grande maioria pobres e analfabetos, e que o incentivo para participarem foi o fato de tinha sido oferecido uma quantia 50 dólares para despesas de enterros, vale transporte para ida e volta da clínica, exames médicos gratuitos e tratamento sem custo de doenças menores.

Em reação a isso, nasceu o relatório, que estabelece três princípios éticos básicos que norteiam a pesquisa clínica em seres humanos: o respeito pelas pessoas, a beneficência e a justiça.

A expressão "princípios éticos básicos" refere-se àqueles julgamentos gerais que servem de justificativa básica para as muitas prescrições e avaliações éticas particulares das ações humanas. Três princípios básicos, entre aqueles geralmente aceitos em nossa tradição cultural, são particularmente relevantes para a ética da pesquisa envolvendo seres humanos: os princípios do respeito às pessoas, beneficência e justiça. (Relatório Belmont, parte B)

O princípio do respeito pelas pessoas estabelece que os indivíduos da pesquisa devem ser tratados como agentes autônomos e aqueles que possuem sua autonomia reduzida terão direito a proteção. Não é explicitado como deve ser a exigência do reconhecimento da autonomia e nem a proteção dos direitos com autonomia reduzida, mas é possível notar que quando falamos em termo de consentimento livre e esclarecido esse seria um exemplo de como assegurar esse princípio, nele você respeita a autonomia do indivíduo e protege os direitos dos sujeitos com autonomia reduzida. Além disso convém destacar também o estabelecimento da confidencialidade dos dados dos sujeitos em pesquisa.

O segundo princípio é o da beneficência, esse princípio preza pelo bem-estar, dentro dele temos duas regras gerais: (i) não prejudicar e (ii) maximizar possíveis benefícios e minimizar possíveis danos. No processo de contenção das informações necessárias para se criar um medicamento ou uma vacina, os sujeitos integrantes da pesquisa estão sujeitos a riscos de danos, nisso surge o questionamento de quando é justificável buscar certos benefícios apesar dos riscos envolvidos, mas a pesquisa deve ter como objetivo não prejudicar os sujeitos da pesquisa e fazer com que o estudo traga o mínimo de danos possíveis. O Relatório não deixa claro como tais reduções de danos devem ser feitas, mas afirma que as diferentes reivindicações abrangidas por esse princípio podem entrar em conflito, uma vez que surge a dúvida de se os riscos não valem a pena em prol do benefício maior.

Conforme veremos mais adiante, a resolução CNS 251/1997 afirma que deve prevalecer o bem-estar do sujeito sobre outros interesses, sejam eles econômicos, da ciência ou da comunidade. Nesse sentido podemos compreender que, o bem-estar do sujeito da pesquisa deve ser soberano, não podendo o bem maior que se procura atingir com a pesquisa prejudicar os voluntários.

O terceiro princípio estabelecido pelo Relatório é o da justiça, que traz à tona um importante questionamento: quem deve receber os benefícios da pesquisa e arcar com seus encargos?

Durante o início do século 19, os sujeitos de pesquisa eram em sua grande maioria pessoas pobres, e os benefícios desses estudos eram gozados principalmente pelas pessoas mais ricas, como é o caso do estudo sobre sífilis. Diante disso, percebe-se que a justiça tem de estar presente nas pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, o que significa a equidade na distribuição.

Após o surgimento do Relatório, esses três princípios se tornaram pilares da bioética, sendo a pesquisa clínica regida por eles até os dias de hoje, como podemos notar no termo de consentimento livre e esclarecido, e no fato de em todas as fases de estudos de um novo medicamento ter como foco a garantia da segurança e do bem-estar do sujeito de pesquisa, devendo essas prevalecer sobre os outros interesses.

A preocupação com a ética em pesquisas com seres humanos evoluiu com a própria sociedade e foi resultado da reação a erros e acontecimentos do passado. Existe uma preocupação sobre a pesquisa realizada com animais, mas esse não é o foco do presente estudo.

3 REGULAÇÃO NACIONAL

Atualmente, em nosso país, as pesquisas clínicas são disciplinadas por várias regulações, que tentam orientar como deve se desenvolver tal atividade, não havendo uma legislação que abrace e sistematize todo o tema. Há, em verdade, um emaranhado de normas que tratam das pesquisas.

Na Constituição de 1988, asseguramos a liberdade de expressão científica (art. 5º, IX) e o dever estatal de desenvolver a ciência e capacitar cientistas (art. 218). Do ponto de vista legislativo em sentido estrito (normas parlamentares), convém destacar de plano a lei nº 6.360/1976 (que dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos) e a lei nº 9.279/1996 (que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial). Há, por outro lado, uma profusão de resoluções prolatadas pelo Conselho Nacional de Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária sobre o assunto.

Conforme Analluza Bolivar, a primeira tentativa de regulação específica de pesquisa com seres humanos no Brasil, foi a Resolução CNS nº 01/1988⁷. Nela, o Conselho Nacional de Saúde procurou normatizar a pesquisa na área da saúde, não simplesmente a vigilância sanitária. Era bem ampla, possuía 16 capítulos e quase 100 artigos, e foi a primeira regulação específica de que se tem conhecimento quando falamos sobre o assunto pesquisa com seres humanos. Agasalhou temas importantíssimos tais como: a pesquisa em menores de idade e em indivíduos sem condição de dar seu consentimento, as pesquisas com mulheres grávidas, em órgãos, tecidos e seus derivados. Abordava também o consentimento livre e esclarecido e externava diversas preocupações similares as da Declaração de Helsinque.

⁷ Adiante veremos que foi revogada pela Resolução CNS nº 196/1996.

A Resolução CNS nº 196/1996 (que revogou a resolução de 1988)⁸ consolidou uma normativa portentosa sobre a pesquisa com seres humanos, estabelecendo diretrizes e normas regulamentadoras, valendo-se dos princípios presentes do Código de Nuremberg e da Declaração de Helsinque.

Foi graças a essa resolução que foi criado o sistema nacional de revisão e de controles éticos envolvendo pesquisa com seres humanos, a Comissão de Ética em Pesquisas (CEP) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sendo a CEP de instância federativa e a CONEP um órgão nacional de controle de pesquisa com seres humanos.

Conforme a resolução, o CEP foi criado para defender os interesses dos sujeitos submetidos a pesquisa, bem como sua integridade e dignidade, bem como para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos. Já o CONEP é uma instância colegiada, consultiva e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS).

A Resolução CNS 196/1996 é considerada o primeiro marco nacional da regulamentação da pesquisa clínica em seres humanos, pois foi voltada a realmente garantir a proteção e o respeito dos participantes em pesquisas clínicas, destacando com muito mais ênfase a importância dos aspectos éticos na pesquisa.

No ano de 1997, foi publicada a Resolução CNS 251/1997, que diferente da resolução de 1996 (que foi ampla, para qualquer tipo de pesquisa), foi voltada para a pesquisa envolvendo seres humanos relacionada a novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. A regulação de 1997 complementou a de 1996⁹.

Em 1999, surgiu a Resolução CNS 292/1999, também para complementar a Resolução CNS 196/1996¹⁰, pois dispõe sobre as pesquisas coordenadas no exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior.

Antes disso, tivemos a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) pela lei nº 9.782 de 26 de janeiro de 1999, uma autarquia federal responsável pela coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), sendo a ANVISA vinculada ao Ministério da Saúde com a finalidade de promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Nos anos 2000, o CNS editou as Resoluções CNS 303/2000¹¹ e 304/2000¹², ambas também complementares a Resolução CNS 196/1996, uma tratando sobre a reprodução humana e a outra sobre a pesquisa com povos indígenas.

Em 2004, foi editada a Resolução CNS 340/2004 que aprovou novas diretrizes para as análises éticas e tramitações dos projetos de pesquisa na área da genética humana, resolução essa também complementar a Resolução CNS 196/1996¹³. Ainda em 2004, surgiu a RDC

⁸ Mais adiante veremos, que foi revogada pela Resolução CNS 466/2012.

⁹ Apesar da revogação posterior da Resolução CNS 196/1996, a Resolução CNS 251/1997 ainda permanece vigente.

¹⁰ Apesar da revogação posterior da Resolução CNS 196/1996, a Resolução CNS 292/1999 ainda permanece vigente.

¹¹ Depois revogada pela Res. CNS 466/2012.

¹² Que não chegou a ser homologada.

¹³ Apesar da revogação posterior da Resolução CNS 196/1996, a Resolução CNS 340/2004 ainda permanece vigente

ANVISA 219/2004¹⁴, que tratava sobre a elaboração de dossiê para pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde.

No ano de 2005, o CNS publicou a Resolução CNS 346/2005, que trouxe nova regulamentação para a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa, e a Resolução CNS 347/2005¹⁵ que veio para regulamentar o armazenamento e a utilização de material biológico humano no âmbito de projetos de pesquisa.

Em 2008, o CNS aprovou a Resolução CNS 404/2008¹⁶, que propôs a retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde a serem disponibilizados aos voluntários e ao uso de placebo; e a ANVISA aprovou a RDC ANVISA 39/2008¹⁷ que estabelecia um regulamento para a realização de pesquisas.

Em 2011, o CNS aprovou a Resolução CNS 441/2011 (revogando a Resolução CNS 347/2005), que estabeleceu novas diretrizes para análise ética de projetos de pesquisas que envolvam armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado em pesquisas anteriores.

As Resoluções CNS 196/1996, 303/2000 e 404/2008 foram revogadas pela Resolução CNS 466/2012, que aprovou novas diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos e ratificou princípios éticos que devem nortear a pesquisa, quais sejam: o respeito ao participante da pesquisa, sua dignidade e autonomia, a ponderação entre os riscos e benefícios, a garantia de que danos previsíveis serão evitados e a relevância social da pesquisa. Sendo atualmente a norma geral que regula a pesquisa clínica em seres humanos.

Em 2013, foi editada a RDC 38/2013¹⁸, aprovando o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós estudo.

Em 2015, surgiram as RDC's 9/2015¹⁹ (que estabeleceu um regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil) e 10/2015²⁰ (que estabeleceu um regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos).

Em 2021, a RDC 548/2021 (que revogou a RDC 10/2015) dispôs sobre a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos.

Apesar de tantas regulações²¹, abordando a pesquisa clínica com seres humanos relacionada às vacinas temos apenas a Resolução CNS 251/1997, que, ainda vigente, reafirma dever prevalecer o bem-estar do sujeito sobre outros interesses, sejam eles econômicos, da ciência ou da comunidade, e estabelece as fases necessárias para se realizar os estudos.

Os estudos se iniciam com a fase pré-clínica, ou seja, antes de começar os testes em seres humanos são realizados testes em laboratório com o novo medicamento, se avalia o

¹⁴ Adiante revogada pela Res. RDC nº 39 de 05/06/2008.

¹⁵ Depois revogada pela Resolução CNS 441/2011.

¹⁶ Posteriormente revogada pela Resolução CNS 466/2012.

¹⁷ Posteriormente alterada pela RDC 350/2005 e pela RDC 36/2012. E, mais adiante, revogada pelas RDC's 9/2015 e 10/2015.

¹⁸ Vigente com as alterações efetivadas pela RDC 311/2019.

¹⁹ Vigente com as alterações efetivadas pelas RDC's 205/2017, 449/2020 e 573/2021.

²⁰ Posteriormente revogada pela RDC 548/2021

²¹ Pelo nosso levantamento, estão vigentes as seguintes resoluções relacionadas ao tema desse trabalho: CNS 251/1997, CNS 292/1999, CNS 340/2004, CNS 346/2005, CNS 441/2011, CNS 466/2012, RDC 9/2015, RDC 311/2019 e RDC 548/2021. Sem contar, logicamente, com as resoluções que serão indicadas nos itens seguintes desse trabalho, relacionadas com o enfrentamento da Covid-19, mas que são normativas temporárias.

potencial de eficácia dessa substância, colhe-se informações farmacológicas e de segurança e é feita uma avaliação das vias administrativas, realizando ainda testes em animais ou testes *in-vitro*. Somente após essa fase que se inicia a fase clínica, que se subdivide em I, II, III e IV.

Fase I: São os ensaios com seres humanos pela primeira vez, onde é testado o princípio ativo em um pequeno grupo de pessoas voluntárias, em geral pessoas saudáveis. Se propõe a estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível um perfil farmacodinâmico. Tem por objetivo demonstrar a segurança da vacina e possíveis reações. Se o produto se demonstrar seguro, passa-se para a próxima fase.

Fase II: Também conhecida como estudo terapêutico piloto. Corresponde aos primeiros estudos controlados, realizado em um número limitado de pessoas, que tem por objetivo estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, a fim de verificar a efetividade potencial da medicação. Procura se estabelecer a imunogenicidade, ou seja, a capacidade da vacina em estimular o sistema imunológico a produzir os anticorpos necessários, bem como estabelecer as relações de dose-resposta e a capacidade de gerar anticorpos.

Fase III: Também chamado de estudo terapêutico ampliado. Aqui os testes são realizados em larga escala, consiste em estudos internacionais multicêntricos, conduzidos simultaneamente em diferentes países e em um número maior de pessoas, sendo comparados a outros tratamentos existentes já recomendados, se tiver. Tem por objetivo determinar o resultado do risco/benefício a curto e longo prazo das formulações do princípio ativo e de uma maneira global o valor terapêutico relativo. Aqui é esperado obter o maior número de informação possível sobre a segurança e a eficácia da vacina. Analisam-se os tipos de reações mais comuns, as interações clinicamente relevantes e os principais fatores que modifiquem o efeito, como a idade do paciente. Nessa fase o paciente pode vir a receber a vacina ou uma dose de placebo, de forma “randomizada”. Após a análise dos dados obtidos nessa fase pode levar o medicamento para o registro sanitário e aprovação para uso comercial.

Fase IV: Concluída a fase III e após aprovação e registro pela ANVISA, são realizados os estudos de vigilância pós-comercialização. Estas pesquisas são realizadas com base nas características em que foi autorizado o medicamento, ou seja, avaliam os efeitos colaterais e realizam demais pesquisas necessárias quando o medicamento já está sendo comercializado. Essa fase busca apurar o valor terapêutico, analisar o surgimento de novas reações adversas ou confirmar a frequência delas, bem como monitorar as reações já conhecidas. Devem ser seguidas as mesmas normas éticas das pesquisas das fases anteriores.

Após estabelecer e explicar as fases das pesquisas clínicas a Resolução CNS 251/1997 reafirma as responsabilidades do pesquisador, fala sobre o protocolo de pesquisa e as atribuições do CEP.

4 PROJETO DE LEI

Existe um projeto lei na Câmara dos Deputados, o PL 7082 recepcionado em 13 de março de 2017, o texto do PL foi submetido à análise de três Comissões da Câmara: (I) Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática (CCTCI); (II) Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF); e (III) Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC), e no momento está sujeita a apreciação do Plenário.

O PL dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos, tendo como objetivo estabelecer princípios, diretrizes e regras básicas norteadoras para a realização da pesquisa clínica em seres humanos.

No capítulo I estabelece diversos conceitos como os do CEP, do CEP credenciado e acreditado, do consentimento livre e esclarecido, da pesquisa com placebo e outras 36 definições, estabelece também as exigências éticas para a realização da pesquisa como a segurança e bem-estar do participante de pesquisa, ressalta que devem essas prevalecer sobre os interesses da pesquisa, do pesquisador, patrocinador e até mesmo da ciência e da sociedade.

Já no capítulo II é instituído o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos, ele é formado pela instância nacional de ética em pesquisa clínica, e pela instância de análise de ética em pesquisa clínica, sendo essa última instância a responsável pela aprovação prévia da pesquisa. Esse órgão de acordo com a redação do PL aprovado pelo Senado é coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. É definido também nesse capítulo as diretrizes da análise ética, atribuições da instância nacional de ética em pesquisa clínica, a composição, atuação e responsabilidades dos CEP.

O capítulo III dispõe sobre a proteção dos participantes da pesquisa, é estabelecida a vedação à remuneração do participante e proteção aos participantes vulneráveis. Quanto a remuneração ficou garantido apenas o ressarcimento das despesas com transporte, alimentação e demais necessidades para o desenvolvimento da pesquisa.

O capítulo IV define extensivamente as responsabilidades do patrocinador e do investigador na pesquisa. Incumbe ao patrocinador a responsabilidade de garantia e controle de qualidade, a seleção dos investigadores, dentre outras; e ao investigador as responsabilidades ligadas à condução da pesquisa, como por exemplo o cumprimento de boas práticas clínicas.

O capítulo V regula a importação, fabricação e o uso de medicamentos, produtos e dispositivos médicos experimentais e de placebos, que teve seu título alterado, em emenda, pela CCTCI, retirando a parte final sobre placebos, ficando ‘da fabricação, da importação e do uso de medicamentos, produtos e dispositivos médicos experimentais’.

Terminada a pesquisa, conforme o capítulo VI, é garantido a continuidade do tratamento, desde que ele seja benéfico ao participante. E os capítulos VII e VIII tratam, respectivamente, sobre a utilização e armazenamento de dados e de material biológico; e da publicidade, da transparência e do monitoramento da pesquisa clínica realizada.

O PL já é palco de ampla discussão, o CNS se posicionou contra o projeto de lei, pois um dos pontos do projeto é vincular o CONEP ao Ministério da Saúde, sendo que atualmente o CONEP é vinculado ao CNS, a CONEP considerou a proposta como retrocesso que extingue o sistema de análise ética e não leva em consideração as dimensões éticas essenciais, colocando em risco os participantes de pesquisa.

Há ampla discussão também quanto ao artigo 30, que trata sobre o fornecimento de medicamento. Atualmente o fornecimento de medicamento pós-estudo é regulado pela RDC 38/2013, que em seu artigo 18, inciso I, assegura que é atribuição do patrocinador o fornecimento do tratamento completo e gratuito do medicamento objeto dos programas de acesso expandido, uso compassivo ou fornecimento de medicamento pós-estudo ao paciente. De acordo com o PL, o fornecimento de medicamento pós-estudo poderá ter prazo determinado, nos casos e nas condições especificadas em regulamentos, editados pela Instância Nacional de Ética em Pesquisa Clínica.

Tal item foi criticado durante a votação na CCJ, de acordo com a deputada Fernanda Melchionna (Psol-RS):

“Para as pessoas que se disponibilizaram a ser cobaias, no sentido de permitir que seu corpo, sua vida estivesse em prol do desenvolvimento científico, hoje existe um compromisso de que esses medicamentos, caso se efetivem para as doenças propostas, sejam garantidos pela indústria farmacêutica enquanto essa pessoa estiver fazendo o tratamento. E a indústria farmacêutica, nesse projeto, tenta repassar esses custos, a garantia desse medicamento, ao sistema público de saúde”²²

A ideia do projeto lei é que ele seja um marco regulatório para pesquisas clínicas no Brasil, a pesquisa clínica envolvendo seres humanos é considerado um processo lento e burocrático, e na tentativa de desburocratizar o atual sistema brasileiro, o projeto lei prevê o estabelecimento de um novo órgão a ser criado, o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos, para revisar e autorizar protocolos, portanto acelerando a aprovação de protocolos, não ficando mais centralizado no CONEP. A criação deste novo órgão retiraria do CONEP o controle da ética em pesquisas clínicas.

5 AS ALTERAÇÕES COM A COVID-19

A COVID-19 é uma infecção respiratória aguda, causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que surgiu na cidade de Wuhan, na China em dezembro de 2019, e rapidamente se espalhou pelo mundo. Em 30 de janeiro 2020 a OMS declarou que o surto da doença constituía Emergência de Saúde Pública de Importância Internacional e em 11 de março de 2020 a OMS descreveu a situação da COVID-19 como uma pandemia. No momento da redação desse trabalho, no Brasil já chegamos a marca de 654.993 óbitos e 29.350.379 casos registrados da doença²³.

Com o número crescentes de mortes, se viu a necessidade de criar uma vacina para frear a pandemia, sendo necessário e urgente o desenvolvimento de pesquisas para se desenvolver uma vacina. Com isso, surgiram alterações no processo de desenvolvimento de uma vacina, na tentativa de trazer maior celeridade para a pesquisa clínica.

Como vimos as pesquisas clínicas com seres humanos é regulada pela Resolução nº 466 de 2012, temos também a resolução 251 de 1997 que regula a temática de pesquisa clínica para novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Com o surgimento da COVID-19, a ANVISA, que tem como uma de suas atribuições a regulação do desenvolvimento de ensaios clínicos com medicamentos e dispositivos médicos para fins de registro no Brasil, criou uma série de resoluções para acelerar o processo de pesquisas clínicas.

Antes disso e até hoje, a ANVISA contava e conta com a RDC 197/2017 (que dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento dos serviços de vacinação humana) e a RDC 204/2017 (que dispõe sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos).

²² Fonte: Agência Câmara de Notícias.

²³ Fonte: G1, em 12/03/2022.

Em março de 2020, a ANVISA publicou a Nota Técnica 23, que continha orientações aos patrocinadores, centros de pesquisa e investigadores envolvidos na condução de ensaios clínicos autorizados pela Anvisa e estudos de bioequivalência (BE), considerando as medidas de enfrentamento ao novo coronavírus. Essa Nota Técnica tinha por objetivo agilizar a disponibilização de medicamentos que pudessem auxiliar no alívio dos efeitos individuais e coletivos da pandemia da COVID-19.

Em fevereiro de 2021, a ANVISA publicou a RDC 465²⁴, estabelecendo a dispensa de registro, a autorização de uso emergencial e os procedimentos para importação e monitoramento das vacinas Covid-19 adquiridas pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Instrumento de Acesso Global de Vacinas Covid-19 (Covax Facility).

A Covax Facility é uma aliança internacional criada pela OMS para facilitar o acesso a vacina em todo o mundo de forma igualitária, tem por objetivo acelerar o desenvolvimento e produção dos imunizantes para a criação de vacinas contra a Covid-19. Ela foi o meio de entrada para a vacina Covid-19 adentrar em território nacional sem necessitar da existência de registro ou autorização no país, sendo assim as vacinas aprovadas pela OMS estavam aptas a entrar no Brasil.

Em março de 2021, a ANVISA publicou duas RDC's, a RDC 475²⁵ que tinha por objetivo estabelecer os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas para Covid-19, e a RDC 476²⁶ que estabelecia os procedimentos e requisitos para submissão de pedido de autorização excepcional e temporária para importação e distribuição de medicamentos e vacinas para Covid-19.

A RDC 475 estabeleceu um guia sobre os requisitos mínimos para a submissão de solicitação de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de vacinas Covid-19. Nele afirma que para a solicitação da AUE o requerente deve apresentar dados de estudos clínicos e não clínicos, de qualidade, boas práticas de fabricação e estratégia de monitoramento. Para a ANVISA autorizar a solicitação do AUE, ela irá considerar os dados apresentados, população-alvo, características dos produtos e resultado dos estudos pré-clínico e clínico bem como a totalidade das evidências científica disponíveis; ou seja, os resultados provisórios devem atender os critérios de eficácia e segurança para o uso pretendido, devendo os benefícios da vacina superar seus riscos.

A ANVISA não considera que a disponibilidade de uma vacina para combater o coronavírus por meio da AUE seja fundamento para se interromper o acompanhamento em ensaio clínico que esteja em andamento, o pedido da AUE deve garantir que esses estudos em andamento da vacina sejam capazes de avaliar a segurança e eficácia a longo prazo.

Além disso a RDC 475 trouxe algumas mudanças para a pesquisa clínica, nesse momento. Em seu artigo 4º é disposto que a AUE se aplica a medicamentos e vacinas contra a Covid-19, com “estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com os resultados provisórios de um ou mais estudos clínicos fase 3”. Antes era necessário que os estudos estivessem completos na fase 3, para aí sim o medicamento ser provado e registrado pela ANVISA. A alteração dessa norma,

²⁴ Alterada pela RDC 683/2022 que prorrogou sua vigência para maio de 2023.

²⁵ Revogada pela RDC 688/2022 que dispõe sobre os procedimentos e requisitos para a manutenção das autorizações já concedidas e para os novos pedidos de autorização temporária de uso emergencial (AUE), em caráter experimental, de medicamentos e vacinas contra a Covid-19 para o enfrentamento da pandemia de SARS-CoV-2.

²⁶ Revogada pela RDC 702/2022.

patrocinada pela RDC 688/2022 (que a revogou), não modificou a essência da exceção. O texto ficou assim: “estudos clínicos de fase 3 concluídos ou com análise interina de um ou mais estudos clínicos fase 3”. E essa possibilidade vigorará até maio de 2023.

Como vimos anteriormente, o estudo para se desenvolver uma vacina se divide em quatro fases, cada fase leva geralmente meses e até mesmo anos, tudo em prol de desenvolver uma vacina segura e com eficácia. A agilidade na produção de vacinas contra a COVID-19 representou uma mudança fundamental na trajetória tradicional de liberação de vacinas.

Nessa corrida para se fabricar uma vacina o mais rápido possível, surgiram diversas dúvidas, afinal um processo que normalmente dura anos, pois cada etapa demora cerca de meses, passou a ser realizado em um ano.

A dúvida recorrente durante esse período eram se as vacinas realmente seriam seguras e eficazes, uma vez que nunca vimos desenvolvimento tão rápido para a produção de uma vacina, além disso várias dúvidas quanto aos efeitos colaterais, quantas doses serão necessárias surgiram nesse momento, e perduram até hoje.

Apesar de todas as dúvidas, a vacina foi fabricada com muito mais celeridade do que normalmente seria, foi comprovada ser uma vacina segura e eficaz que diminuiu a mortalidade decorrente da doença e aqueles que pegaram o coronavírus após serem vacinados se viram com sintomas leves, sem a necessidade de hospitalização.

Atualmente se discute a quantidade de doses necessárias para se ter uma imunização o mais completa possível, sendo que hoje já se reconhece a necessidade de uma quarta dose. Talvez isso seja resultado da necessidade de aceleração das fases para a produção da vacina, mas, de qualquer forma, é inegável que todo o trabalho e esforços até aqui deram resultados.

O questionamento que fica dentro do mundo científico é se essas mudanças processuais ou procedimentais trazidas pela pandemia vão perdurar. O Brasil e o mundo contam com um processo lento na produção de novos medicamentos. Além disso, existe um emaranhado de normas que regulam o tema. Diante disso: será que as alterações decorrentes da pandemia podem se instaurar definitivamente nas pesquisas clínicas?

CONCLUSÃO

Vimos que a pesquisa clínica sempre foi presente na sociedade, porém muito tempo desenvolveu-se sem se preocupar com a proteção e bem-estar dos sujeitos. Diante de vivências incômodas, surgiram documentos internacionais que abordaram a ética em pesquisa clínica, assegurando a proteção dos participantes, instituindo o termo de consentimento livre e esclarecido e os comitês de ética em pesquisa.

Apesar disso, vimos que as pesquisas clínicas continuaram a ocorrer sem seguir os princípios éticos necessários, e que o que prevalecia eram os resultados e não os meios. Razão pela qual, após o Caso Tuskegee, foi criado um Relatório com os três princípios norteadores da pesquisa clínica: o respeito pelas pessoas, da beneficência e da justiça, que reiteram que a pesquisa clínica deve se preocupar com o bem-estar e segurança dos participantes.

Esses três princípios estão presentes nas quatro fases da pesquisa clínica para a criação de uma vacina, notadamente em função do consentimento livre e esclarecido e da preocupação com a segurança durante os estudos.

Levantamos as resoluções do CNS e da ANVISA e vimos como existe um emaranhado de normas que regem as pesquisas clínicas, embora sejam poucas as normas especificamente sobre as vacinas. Existe um projeto lei aguardando a apreciação do plenário que tem por objetivo trazer celeridade para a pesquisa clínica e instituir um novo Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos.

Por fim analisamos as Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) que entraram em vigor durante a pandemia da Covid-19, em especial a RDC 475 que nos fez indagar se as mudanças ocorridas excepcionalmente nesse período poderão ser implementadas em tempos de normalidade (ou após maio de 2023) e se realmente é seguro trazer tal celeridade para a pesquisa clínica.

REFERÊNCIAS

BELLAN, Natália; PINTO, Terezinha de Jesus Andreoli. **Diretrizes do Processo de Regulamentação Sanitária dos Medicamentos no Brasil**, Barueri, SP: Manole, 2016.

BRASIL. **Lei nº 6.360 de 23 de setembro de 1976**. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 24 de set. de 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm#art88> Acesso em: 05 de fevereiro de 2022.

BITTAR, Paula, **CCJ aprova marco legal para pesquisa cínica em seres humanos**. Câmara dos Deputados, publicado em 03 de agosto de 2021. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=node015bwyrllgf h3qc11vwmt244bxcx6180353.node0?codteor=1793270&filename=PL+7082/2017 > Acesso em: 03 de março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 475 de 10 de março de 2021**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de mar. 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-475-de-10-de-marco-de-2021-307999666>> Acesso em: 22 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 219 de 27 de fevereiro de 2018**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de fev. 2018. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/4708894/do1-2018-02-28-resolucao-rdc-n-219-de-27-de-fevereiro-de-2018-4708890> Acesso em: 22 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 38 de 12 de agosto de 2013**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 18 de ago. 2013. Disponível em: <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau delegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html> Acesso em: 29 de janeiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 197 de 26 de dezembro de 2017**. Diário Oficial

da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de dez. 2017. Disponível em: <http://www.sgc.goias.gov.br/upload/arquivos/2018-07/rdc-no_-197-26-12-2017--dispoesobre-os-requisitos-minimos-para-o-funcionamento-dos-servicos-de-vacinacao-humana_.pdf> Acesso em: 04 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 204 de 27 de dezembro de 2017**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 28 de dez. 2017. Disponível em: <https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/1433158/do1-2017-12-28-resolucao-rdc-n-204-de-27-de-dezembro-de-2017-1433154> Acesso em: 04 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 465 de 09 de fevereiro de 2021**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 de fev. 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-465-de-9-de-fevereiro-de-2021-303002180>> Acesso: 04 de fevereiro de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 476 de 10 de março de 2021**. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 11 de mar. De 2021. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-476-de-10-de-marco-de-2021-307999746>> Acesso em: 04 de fevereiro de 2022.

BRASIL. **Projeto de lei nº 7.082 de 13 de março de 2017**. Senado Federal, Brasília, DF, 13 de mar. De 2017. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=node015bwyr1gf h3qc11vwmt244bxcx6180353.node0?codteor=1793270&filename=PL+7082/2017> Acesso em: 09 de março de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, 16 out. 1996. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html> Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html> Acesso em: 27 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 14 de jun. de 1988. Disponível em: <<https://www.invitare.com.br/arq/legislacao/conep-cns-ms/Resolu-o-01-de-1988-REVOGADA-CNS.MS.pdf>> Acesso em: 26 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 251 de 07 de agosto de 1997**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 23 de set. de 1997. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html> Acesso em: 28 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 292 de 08 de julho de 1999**. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 15 de set. de 1999. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1999/res0292_08_07_1999.html> Acesso em: 28 de janeiro 2022.

BRASIL. **Resolução nº 303 de 05 de julho de 2000.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 06 de jul. de 2000. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_00.htm> Acesso em: 28 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 304 de 09 de agosto de 2000.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 11 de ago. de 2000. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_00.htm> Acesso em: 28 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 340 de 08 de julho de 2004.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 08 de ago. de 2004. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0340_08_07_2004.html> Acesso em: 29 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 346 de 13 de janeiro de 2005.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 de mar. de 2005. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0346_13_01_2005.html> Acesso em: 29 de janeiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 347 de 13 de janeiro de 2005.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 de mar. de 2005. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2005/res0347_13_01_2005.html#:~:text=O%20pesquisador%20e%20institui%C3%A7%C3%A3o%20brasileiros,de%20pa%C3%ADs%20u%20institui%C3%A7%C3%A3o%20deposit%C3%A1ria.> Acesso em: 01 de fevereiro de 2022.

BRASIL. **Resolução nº 404 de 01 de agosto de 2008.** Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 25 de set. de 2008. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_08.htm> Acesso em: 02 de fevereiro de 2022.

Brasil tem 381 mortes por Covid-19 em 24 horas; média móvel é de 429: Brasil tem 654.993 óbitos e 29.350.379 casos registrados do novo coronavírus, segundo dados reunidos pelo consórcio de veículos de imprensa. G1.globo. Publicado em: 12 de março de 2022. Disponível em: <<https://g1.globo.com/saude/coronavirus/noticia/2022/03/12/brasil-tem-381-mortes-por-covid-19-em-24-horas-media-movel-e-de-429.ghtml>> Acessado em: 03 de março de 2022.

BROWNER, Warren S.; CUMMINGS, Steven R.; HULLEY, Stephen B.; NEWMAN, Thomas B. e, GRADY, Deborah G., **Delineando a pesquisa clínica;** tradução e revisão técnica DUNCAN, Michael Schimidt; tradução ISLABÃO, André Garcia, 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

Como surgiu o novo coronavírus? Conheça as teorias mais aceitas sobre sua origem. Instituto Butantan. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/covid/butantan-tira-duvida/tira-duvida-noticias/como-surgiu-o-novo-coronavirus-conheca-as-teorias-mais-aceitas-sobre-sua-origem#:~:text=A%20epidemia%20come%C3%A7ou%20na%20cidade,em%20um%20laborat%C3%B3rio%20na%20China>> Acessado em: 05 de março de 2022.

CORGOZINHO DR, Corgozinho MM. **Marco Regulatório Sanitário no Enfrentamento do Covid-19 no Brasil.** REVISIA. 2021; 10(Esp.2): 797-807. Doi: <<https://doi.org/10.36239/revisa.v10.nEsp2.p797a807>> Acessado em: 06 de março do 2022.

COVAX Facility. ANVISA. Publicado em: 25 de junho de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/covax-facility>>Acessado em: 04 de março de 2022.

DALLARI, Analluza Bolivar. **Contrato de Pesquisa Clínica Aspectos práticos e jurídicos**, São Paulo: Thomson Reuters, 2020.

Ética em pesquisa: em medicina, ciências humanas e da saúde/ editor Joel Faintuch; coeditores Alfredo José Alves de Almeida Venancio; comitê editorial Eduardo Pompeu, [et. al.]. - 1. ed. – Barueri [SP]: Manoele, 2021.

EUA, **Código de Nuremberg** (1947). Disponível em: <https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/codigo_nuremberg.pdf> Acessado em: 13 de fevereiro de 2022.

EUA. **The Belmont Report** (1979). Disponível em: <<https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html#xbasic>> Acessado em: 14 de março de 2022.

ENSAIOS Clínicos. Instituto Butantan. Disponível em: <<https://butantan.gov.br/pesquisa/ensaios-clinicos>> Acessado em: 04 de março de 2022.

FINLÂNDIA, **Declaração de Helsinque** (1964). Disponível em: <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/declaracao_de_helsinque.pdf> Acessado em: 13 de fevereiro de 2022.

KOTTOW, Miguel. **História da ética em pesquisa com seres humanos**. RECIIS, Rio de Janeiro, volume 2, p.Sup.7-Sup.18, dezembro 2008. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/17570/2/2.pdf>> Acessado em 20 de fevereiro de 2022.

LIMA, Eduardo Jorge da Fonseca, et al. **Vacinas para a Covid-19- o estado da arte**. Rev. Bras. Saúde Matern. Infant., Recife, 21 (Supl. 1): S21-S27, fev., 2021. Doi: <<http://dx.doi.org/10.1590/1806-9304202100S100002>> Acessado em: 04 de março de 2022.

LIMA, Jaderson S. **Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas**, revista da SOCERJ, 2003. Disponível em: <http://sociedades.cardiol.br/socerj/revista/2003_04/a2003_v16_n04_art01.pdf> Acessado em: 15 de março de 2022.

O que é a COVID-19? ANVISA. 08 de abril de 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/coronavirus/o-que-e-o-coronavirus>> Acesso em: 05 de março de 2022.

PAREDES, Gabriella. **Entenda como acontece o estudo clínico de uma vacina**. 05 de novembro de 2020. Disponível em: <<https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/1992-entenda-como-acontece-o-estudo-clinico-de-uma-vacina>> Acesso em: 04 de março de 2022.

PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos. **Responsabilidade Civil nos Ensaio Clínicos**. São Paulo: Editora Foco, 2019.

VACINA contra COVID-19: dos testes iniciais ao registro. ANVISA. 05 de outubro de 2020. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/vacina-contra-covid-19-dos-testes-iniciais-ao-registro>> Acesso em: 04 de março de 2022.