

Comunicação breve

Discussão sobre vacinas e medicamentos para a COVID-19: necessidade de acrescentar uma dimensão ética

Brief communication

Discussion about vaccines and drugs for COVID-19: need to add an ethical dimension

Comunicación breve

Discusión sobre vacunas y medicamentos para el COVID-19: necesidad de agregar una dimensión ética

Helder Mota-Filipe¹

Resumo

O surto de pneumonia provocado por uma nova espécie de coronavírus no final de 2019, em Wuhan (China) originou uma pandemia com a infecção de mais de 200 milhões de pessoas infetadas e cerca de 4,5 milhões de mortes em todo o mundo e que continuam a aumentar. Apesar do pouco tempo volvido (menos de dois anos), muitos progressos têm vindo a ser conseguidos na gestão da doença e dos doentes e no desenvolvimento de vacinas e outros medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19, associados a diversos desafios éticos. Muitos medicamentos aprovados para outras indicações terapêuticas foram usados fora das indicações formalmente aprovadas, levantando questões relativamente à validade dos resultados e à observância de princípios éticos fundamentais. A Organização Mundial de Saúde tomou uma posição clara sobre utilização de medicamentos sem evidência suficiente em doentes COVID-19 e promoveu a realização de ensaios clínicos randomizados. Atualmente estão registados mais de 6 mil estudos clínicos com o objetivo de estudar diferentes abordagens terapêuticas para a COVID-19. Ao mesmo tempo, foram desenvolvidas e aprovadas as primeiras vacinas contra a COVID-19, seguras e eficazes. As vacinas e o processo de vacinação também têm levantado questões com uma componente ética importante. Hoje, não é aceitável a experimentação de potenciais terapêuticas fora do contexto de ensaios clínicos, devendo ser fomentada uma estratégia para a descoberta de tratamentos eficazes para a COVID-19. É também fundamental uma discussão, incluindo a dimensão ética, sobre a melhor utilização dessas vacinas tendo em consideração o combate global à pandemia.

Palavras-chave

COVID-19. Pandemia. Vacinas. Medicamentos. Ética.

Abstract

The pneumonia outbreak caused by a new species of coronavirus at the end of 2019 in Wuhan (China) led to a pandemic with more than 200 million people infected and about 4.5 million deaths worldwide and which continue to increase. Despite the short time elapsed (less

¹ Doutor em Farmacologia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal; Professor Associado, Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Portugal; Investigador Principal, Instituto de Saúde Baseada na Evidência (ISBE), Lisboa, Portugal. <https://orcid.org/0000-0003-3045-2553>. E-mail: hfilipe@campus.ul.pt

than two years), much progress has been made in the management of the disease and patients and in the development of vaccines and other drugs for the prevention and treatment of COVID-19, associated with several ethical challenges. Many drugs approved for other therapeutic indications were used outside the formally approved indications, raising questions regarding the validity of results and observance of fundamental ethical principles. The World Health Organization has taken a clear position on the use of drugs without sufficient evidence for COVID-19 patients and has promoted the performance of randomized clinical trials. Currently, more than 6,000 clinical studies are registered with the aim of studying different therapeutic approaches for COVID-19. At the same time, the first safe and effective vaccines against COVID-19 were developed and approved. Vaccines and the vaccination process have also raised issues with an important ethical component. Today, it is no longer acceptable to experiment with potential therapies outside the context of clinical trials, and a strategy for discovering effective treatments for COVID-19 should be promoted. A discussion, including the ethical dimension, about the best use of these vaccines, considering the global fight against the pandemic, is also essential.

Keywords

COVID-19. Pandemics. Vaccines. Medicines. Ethics.

Resumen

El brote de neumonía provocado por una nueva especie de coronavirus a finales de 2019 en Wuhan (China) provocó una pandemia con la infección de más de 200 millones de personas infectadas y alrededor de 4,5 millones de muertes en todo el mundo y que siguen aumentando. A pesar del poco tiempo transcurrido (menos dos años), se ha avanzado mucho en el manejo de la enfermedad y los pacientes y en el desarrollo de vacunas y otros fármacos para la prevención y el tratamiento del COVID-19, asociado a varios desafíos éticos. Muchos fármacos para otras indicaciones terapéuticas se utilizan fuera de las indicaciones aprobadas formalmente, lo que plantea dudas sobre la validez de los resultados y la observancia de los principios éticos fundamentales. La Organización Mundial de la Salud ha tomado una posición clara sobre el uso de medicamentos sin evidencia suficiente para pacientes con COVID-19 y ha promovido la realización de ensayos clínicos aleatorizados. Actualmente, se registran más de 6 mil estudios clínicos con el objetivo de estudiar diferentes enfoques terapéuticos para COVID-19. Al mismo tiempo, se desarrollaron y aprobaron las primeras vacunas seguras y eficaces contra el COVID-19. Las vacunas y el proceso de vacunación también han planteado problemas con un importante componente ético. Hoy en día, ya no es aceptable experimentar con terapias potenciales fuera del contexto de los ensayos clínicos, y se debe promover una estrategia para descubrir tratamientos efectivos para el COVID-19. También es fundamental un debate, incluida la dimensión ética, sobre el mejor uso de estas vacunas, teniendo en cuenta la lucha mundial contra la pandemia.

Palabras clave

COVID-19. Pandemia. Vacunas. Medicamentos. Ética.

Quando a 31 de Dezembro de 2019 foi conhecido o surto de pneumonia provocado por uma nova espécie de coronavírus em Wuhan, na China, era difícil antever a dimensão da pandemia provocada por essa nova entidade que se traduz, em Julho de 2021, pela infeção de mais de 200 milhões de pessoas e cerca de 4,5 milhões de mortes em todo o

mundo, de acordo com os registros oficiais. Esses números continuam a aumentar diariamente (1).

O vírus tomou o nome de SARS-CoV-2 e a doença passou a ser oficialmente denominada COVID-19, do inglês *CO*rona *V*irus *D*isease 2019 (2).

Embora na maioria dos casos a infecção seja assintomática ou com sintomas ligeiros (cerca de 85% dos casos) (3), das pessoas que desenvolvem sintomas estima-se que cerca de 80% apresentem doença ligeira, 14% doença grave e 5% tenham que ser internados em unidades de cuidados intensivos, estes últimos com elevada taxa de mortalidade (4). O tratamento dos doentes, pelo seu número e pela gravidade que reveste parte dos casos, tornou-se um enorme desafio para os sistemas de saúde e para os seus profissionais. Durante este período tem-se assistido a inúmeros casos relatados, em diversas geografias, de falências mais ou menos transitórias da capacidade de prestar os cuidados de saúde adequados, com consequente aumento do número de mortes.

Apesar do pouco tempo volvido (menos de dois anos), muitos progressos têm vindo a ser conseguidos na gestão da doença e dos doentes e no desenvolvimento de vacinas e outros medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19. Pelo caminho diversos desafios éticos foram aparecendo.

No início, naturalmente, quase nada se sabia sobre a fisiopatologia desta nova doença pelo que os cuidados se limitaram ao tratamento sintomático e de suporte associados às alterações a nível respiratório e metabólicas. Desde cedo, houve também a utilização de medicamentos que, por alguma razão, pareciam ter potencial para tratar a infecção ou melhor gerir as alterações provocadas pela doença. Diversas equipas médicas em todo o mundo começaram a praticar o *repurposing* (5). Passámos a ter notícia da utilização de muitos medicamentos formalmente aprovados para outras indicações terapêuticas usados em *off-label*, isto é, fora das indicações formalmente aprovadas pelas agências reguladoras. Embora estas utilizações tenham dado origem a publicações em revistas com arbitragem, não foram desenvolvidas em ambiente controlado levantando questões relativamente à validade dos resultados reportados e à observância dos princípios éticos mais fundamentais para a proteção dos doentes sujeitos a essa experimentação. Devemos ter em consideração que os medicamentos utilizados desta forma podem envolver riscos desconhecidos para os doentes, acrescendo ainda a falta de garantia de que tenha sido administrado um formal e adequado consentimento esclarecido aos doentes. De sublinhar ainda que os doentes mais graves estão em unidades de cuidados intensivos,

frequentemente sujeitos a suporte respiratório invasivo, sedados ou mesmo em coma, pelo que se torna muito difícil ou mesmo impossível obter, em condições adequadas, um consentimento esclarecido por parte do doente ou mesmo do seu representante legalmente habilitado. Os resultados obtidos nestas condições estarão, portanto, afetados de um conjunto de fatores que põem em causa a sua validade científica e a sua utilidade clínica, tornando-os questionáveis também do ponto de vista ético. Estes resultados serviram, no entanto, de base para a introdução de diversos desses medicamentos nos protocolos terapêuticos de outros centros clínicos. Foram também utilizados por políticos para promoverem o uso massificado de alguns desses medicamentos como aconteceu com a cloroquina, a hidroxicloroquina, a azitromicina ou, mais recentemente, a ivermectina ou a proxalutamida (6).

Com o objetivo de travar este movimento de geração de evidência de fraca qualidade e sem garantia de avaliação e aprovação ética adequada, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tomou uma posição clara, recomendando aos médicos e respetivas associações profissionais, a não utilização de medicamentos sem evidência suficiente em doentes COVID-19 (7).

De forma a contribuir para a produção de evidência adequada, a OMS promoveu um ensaio clínico internacional, randomizado, com o objetivo de identificar tratamentos eficazes para a COVID-19, comparando cada um destes potenciais tratamentos, muitos deles já no mercado e aprovados para outras indicações terapêuticas, com os cuidados de suporte. Este ensaio clínico, adaptativo, denominado *Solidarity* é já um dos maiores ensaios realizados, envolvendo mais de 12.000 doentes e cerca de 500 hospitais em mais de 30 países. Os primeiros resultados do *Solidarity* demonstraram que fármacos que tinham sido descritos como apresentando resultados positivos nos estudos referidos anteriormente, não viram esses resultados confirmados. Foi o caso da hidroxicloroquina, por exemplo, que não provou ser eficaz na prevenção da mortalidade, na necessidade de suporte ventilatório ou na duração do internamento por COVID-19 (7). A nível europeu foram também iniciados os ensaios clínicos *Recovery* e *Discovery*, com princípios e objetivos semelhantes aos do *Solidarity*.

Atualmente, consultando a base de dados clinicaltrials.gov, estão registados mais de 6000 estudos, em diferentes estádios de implementação e em diversas fases, com o objetivo de estudar abordagens terapêuticas para a COVID-19 (8).

Passado este tempo parece estar claro que abordagens, baseadas no princípio do uso compassivo, que consistiam em testar potenciais terapêuticas fora do contexto dos ensaios clínicos não é aceitável do ponto de vista ético e científico. Atualmente existem alternativas expeditas que permitem incluir essas terapêuticas potenciais num dos diversos ensaios clínicos adaptativos aprovados e ativos.

Infelizmente, apesar de toda a investigação clínica que tem vindo a ser desenvolvida, não foi ainda identificada nenhuma terapêutica farmacológica com eficácia relevante apesar de dois fármacos terem visto reconhecida a sua utilidade em situações particulares da doença, o remdesivir e a dexametasona (9).

No entanto, hoje sabe-se mais sobre os mecanismos de desenvolvimento da doença e sobre a resposta do organismo humano à infeção, permitindo identificar novos alvos terapêuticos, nomeadamente os relacionados com a modulação da resposta inflamatória, como atestam os mais recentes ensaios clínicos registados no clinicaltrials.gov (8). Enquanto não são identificados fármacos que permitam tratar a COVID-19 de forma específica e eficaz, o foco deve ser colocado nas medidas para prevenir a doença.

As medidas não farmacológicas estão identificadas desde o início da pandemia: lavagem ou desinfeção das mãos, distanciamento social e uso adequado da máscara. Mas o passo mais importante foi dado com o desenvolvimento e aprovação das primeiras vacinas contra a COVID-19, seguras e com elevada eficácia. Na Europa, a primeira vacina foi aprovada a 21 de Dezembro de 2020, menos de um ano após o conhecimento do primeiro surto de coronavírus (10). Este sucesso deveu-se à conjugação de um conjunto de fatores, entre os quais o estágio das plataformas tecnológicas de desenvolvimento de vacinas, incluindo uma nova tecnologia baseada no ARN mensageiro ou *mRNA*, o esforço financeiro colocado por diversas entidades públicas e privadas, a estreita colaboração entre a indústria farmacêutica e a academia e elevada prevalência de infeção que permitiu rápidos resultados sobre a eficácia e segurança das vacinas.

Atualmente estão aprovadas, pelo sistema europeu de medicamentos, 4 vacinas: Comirnaty (BioNTech/Pfizer), Spikevax (Moderna), Vaxzevria (AstraZeneca) e COVID-19 Vaccine (Janssen) (10). Todas apresentam elevada eficácia e um bom perfil de segurança. Mas a existência das vacinas e o respetivo processo de vacinação têm também levantado um conjunto relevante de questões com uma componente ética muito importante: quais os grupos prioritários a vacinar, que vacinas serão as mais adequadas para cada grupo, as crianças devem ser vacinadas, a vacinação deve ser obrigatória. Estes são apenas alguns

aspectos que vão sendo discutidos e onde se misturam argumentos científicos, clínicos e de oportunidade política. A ponderação destes diversos aspectos em cada país europeu faz com que, para as mesmas vacinas aprovadas em toda a comunidade europeia, cada estado-membro tenha uma política específica de vacinação. Esta realidade pode ter como consequência a diminuição da confiança no sistema europeu, centralizado na Agência Europeia do Medicamento, por parte dos cidadãos europeus com consequências que extravasam a confiança nas vacinas contra a COVID-19.

Outra discussão com importantes contornos éticos é a existência de um certificado de vacinação europeu e as regras de utilização desse certificado. Na Europa, em regra, o envolvimento de comissões de ética ou mesmo de especialistas em ética na discussão dos assuntos atrás enunciados tem sido residual ou mesmo inexistente.

A COVID-19 é uma pandemia provocada por um vírus com elevada capacidade de sofrer mutações dando origem a novas variantes, geralmente mais infecciosas que as anteriores, que podem provocar infeções mais graves (11). Acresce o risco dessas novas variantes poderem vir a resistir à proteção das vacinas disponíveis. Tendo em consideração que, enquanto não forem identificados tratamentos para a infeção, as vacinas continuarão a ser a única chave para o combate à pandemia a nível global, esse combate será tanto mais eficaz quanto mais rapidamente for possível a vacinação global. Sobre este aspecto, mais uma discussão com contornos éticos tem vindo a ser suscitada. De facto, sendo limitado o número de vacinas disponíveis, que prioridade deve ser assumida pelos países com maior capacidade financeira: vacinar toda a população, mesmo a que está em menor risco, ou contribuir de forma efetiva para a vacinação dos países mais desprotegidos? (12).

Dos diversos aspectos abordados anteriormente, poder-se-á concluir que decorrido cerca de um ano e meio da eclosão da COVID-19:

- não é aceitável a experimentação de potenciais terapêuticas fora do contexto de ensaios clínicos garantindo, assim, a observância dos princípios éticos e, nomeadamente, os direitos dos doentes;
- deverá continuar a ser fomentada uma estratégia que promova e crie condições para investigação científica e clínica com vista à descoberta de tratamentos eficazes para a COVID-19;
- foi possível criar condições para o desenvolvimento e aprovação de vacinas, eficazes e seguras;

- é fundamental uma discussão sobre a melhor utilização dessas vacinas tendo em consideração o interesse de cada um dos países, não perdendo o foco do combate global a uma pandemia provocado por um vírus com elevado potencial de originar novas variantes mais infecciosas e mais resistentes às vacinas disponíveis;

- essa discussão, para além de ter em consideração dimensões científicas, clínicas e políticas, deverá também incluir a dimensão ética.

Referências

1. World Health Organization. Countries [Online]. 08 jun. 2021 [citado em 06 agosto 2021]. Disponível em: <https://covid19.who.int/region/euro/country/es>
2. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (covid-2019) and the virus that cause it [Online]. 2021 [citado em 06 agosto 2021]. Disponível em: [www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](http://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
3. Subramanian R, He Q, Pascua M. Quantifying asymptomatic infection and transmission of COVID-19 in New York City using observed cases, serology, and testing capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Mar 2021;9:118.
4. Wang C *et al.* COVID-19 in early 2021: current status and looking forward. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6:114.
5. Singh TU *et al.* Drug repurposing approach to fight COVID-19. *Pharmacological reports*. 2020;72(6):1479.
6. Singh JA, Ravinetto R. COVID-19 therapeutics: how to sow confusion and break public trust during international public health emergencies. *Journal of pharmaceutical policy and practice*. Jul 24, 2020;13:47.
7. World Health Organization. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments [Online]. 2021 [citado em 06 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
8. NIH. COVID-19 [Online]. Agosto 06, 2021 [citado em 06 agosto 2021]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19>
9. Asselah T *et al.* COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *Journal of Hepatology*. 2021;74(1):168.
10. European Medicines Agency. Authorised COVID-19 vaccines [Online]. 2021 [citado em 06 agosto 2021]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments->



[vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorized#authorized-covid-19-vaccines-section](#)

11. Callaway E. Could new COVID variants undermine vaccines? Labs scramble to find out. *Nature*. Jan 2021;589(7841):177.

12. Reidar LK, Miller GF. Allocating a COVID-19 Vaccine: Balancing National and International Responsibilities. *The Milbank Quarterly*. Jun 2021;99(2):450.

Submetido em: 09/08/21

Aprovado em: 01/09/21

Como citar este artigo

Mota-Filipe H. Discussão sobre vacinas e medicamentos para a COVID-19: necessidade de acrescentar uma dimensão ética. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário*. 2021 jul./set.;10(3):191-198.

<https://doi.org/10.17566/ciads.v10i3.816>