

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

CONTROLE SOCIAL, TRANSPARÊNCIA, INTEIREZA CIENTÍFICA E RESPONSABILIDADE EM PESQUISAS MÉDICAS

Flávio Dantas

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.5289>

Submetido em: 2023-01-13

Postado em: 2023-01-31 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

CONTROLE SOCIAL, TRANSPARÊNCIA, INTEIREZA CIENTÍFICA E RESPONSABILIDADE EM PESQUISAS MÉDICAS

SOCIAL CONTROL, TRANSPARENCY, ACCOUNTABILITY AND SCIENTIFIC INTEGRITY IN MEDICAL RESEARCH

Flávio Dantas

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia,
Uberlândia-MG, Brasil

Endereço eletrônico: dantas@ufu.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2756-2412>

Resumo

O Sistema CEP/CONEP é responsável pela regulação ética de pesquisas no Brasil, comprometido com o controle social, para proteger os direitos dos participantes em pesquisas. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é o documento público que concretiza a proteção dos participantes. O artigo aborda dois casos de pesquisas médicas na região amazônica, sobre malária e tratamento com cloroquina para COVID-19, em que os participantes foram desinformados no TCLE, aprovado pelo sistema CEP/CONEP, sobre aspectos relevantes dos estudos, com sérios riscos à saúde. Para ampliar a transparência e controle social, propõe-se a divulgação obrigatória do modelo de TCLE em pesquisas que usem recursos públicos, apresentação de resumo itemizado no início do TCLE, publicação de elementos centrais do protocolo de ensaios clínicos em plataformas virtuais brasileiras de acesso aberto e promulgação de lei para aprimorar a inteireza científica e ética nas pesquisas médicas brasileiras.

Palavras-chave: Ética em Pesquisa. Experimentação humana. Consentimento livre e esclarecido. Termos de consentimento. Controle social formal. Má conduta científica. Comitês de Ética em Pesquisa.

Resumen

Control social, transparencia, responsabilidad y integridad de la investigación médica

El Sistema CEP/CONEP es responsable del análisis ético de la investigación en Brasil, sometida al control social, con la misión de proteger a los participantes en la investigación. El Formulario de Consentimiento Libre e Informado es el documento público que implementa la protección de los participantes. El artículo presenta dos casos de investigación médica en la región amazónica sobre malaria y tratamiento con cloroquina para COVID-19, en que los participantes no fueron informados, en el documento de consentimiento informado, aprobado por el sistema CEP/CONEP, sobre aspectos relevantes de los estudios, con graves riesgos para la salud. Para aumentar la transparencia y el

control social, el artículo propone la divulgación obligatoria del modelo de consentimiento informado en estudios financiados con recursos públicos, la presentación de un resumen objetivo del estudio al inicio del documento de consentimiento, la publicación de elementos centrales del protocolo de ensayos clínicos en plataformas virtuales brasileñas de acceso abierto, y la promulgación de una ley para perfeccionar la integridad científica y ética en la investigación médica brasileña.

Palabras clave: Ética en Investigación. Experimentación humana. Consentimiento informado. Formularios de consentimiento. Control social formal. Mala Conduta Científica. Comités de Ética en Investigación.

Abstract

Social control, transparency, accountability and scientific integrity in medical research

The CEP/CONEP System, submitted to social control, is responsible for the ethical approval of research in Brazil to protect research participants. The Informed Consent Form (ICF) is the public document that implements the protection of participants. The paper presents two cases of medical research in the Amazon region on malaria and the use of chloroquine for treating COVID-19. The participants were uninformed in the ICF on relevant aspects of the two studies, with serious health risks. For the sake of increasing transparency and social control, it is proposed the mandatory publication of the ICF in studies supported by public funds, presentation of an objective summary of the study at the beginning of the ICF, publication of central elements of the protocol of clinical trials in open access Brazilian virtual platforms, and promulgation of a dedicated law to improve scientific and ethical integrity in Brazilian medical research.

Keywords: Ethics, Research. Human experimentation. Informed consent. Consent forms. Formal social control. Scientific Misconduct. Ethics Committees, Research

Introdução

Desde a publicação do [Código de Nuremberg](#)¹, em 1947, as normas e diretrizes internacionais para condução de pesquisas envolvendo seres humanos são consensuais na determinação do respeito pela dignidade e autodeterminação das pessoas participantes, consubstanciado na adequada obtenção do consentimento esclarecido e livre. No Brasil, as três primeiras resoluções sobre a regulação ética e proteção dos participantes de pesquisas envolvendo seres humanos - Resolução [CNS 01/1988](#)², Resolução [CNS 196/1996](#)³ e Resolução [CNS 466/2012](#)⁴ normatizaram principalmente pesquisas biomédicas, sendo depois editada a Resolução [CNS 510/2016](#) para pesquisas em ciências humanas e sociais⁵.

Em 1996 foi criada a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), subordinada ao Conselho Nacional de Saúde (CNS), que coordena nacionalmente a atuação local de comitês de ética em pesquisa (CEP), constituindo o Sistema CEP/CONEP. É sua atribuição apreciar o protocolo de pesquisa, orientada pelos princípios da impessoalidade, **transparência**, razoabilidade,

proporcionalidade e eficiência, devendo **fortalecer a especial proteção dos participantes de pesquisa e estimular a participação popular nas iniciativas de controle social** das pesquisas envolvendo Seres Humanos. É regulamentado por resoluções do CNS, normas infralegais de imperatividade relativa. O Sistema CEP/CONEP impõe **completo sigilo** sobre os documentos de pesquisa para seus membros – inclusive representantes dos usuários – que colidem com as normas de acesso à informação pública, previstas na [Lei nº 12.527/2011](#), inibindo o efetivo controle social.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é o principal documento para a especial proteção dos participantes, qualificado como público pela [Norma Operacional CNS 001/2013](#), e que esclarece aos potenciais participantes o propósito, procedimentos e previsíveis riscos-benefícios⁶. Os estudos clínicos apresentam evidente dissimetria entre os pesquisadores - que elaboram o protocolo e o TCLE - e os participantes, notadamente se realizados em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS), com vulnerabilidade agravada ou potencializada. Após apreciação do relato de dois casos paradigmáticos, com foco nos TCLEs aplicados a populações vulneráveis na região norte do Brasil, advoga-se maior transparência e expansão do controle social, com apresentação de propostas para empoderamento difuso da sociedade e aprimoramento da proteção dos cidadãos envolvidos em pesquisas médicas, em linha com a missão central do Sistema CEP/CONEP.

CASO 1: Iscas humanas de carapanãs no Amapá: Um TCLE ludibriador do Sistema CEP/CONEP com pagamento aos quilombolas e envio de amostras de sangue ao exterior com financiamento estrangeiro em 2003^{7,8}

De 2003 a 2005 um grupo de dez residentes da comunidade de São João do Pirativa, Amapá, participou da coleta e alimentação, com o próprio sangue, de mosquitos carapanãs, transmissores de malária, em projeto com orçamento de um milhão de dólares patrocinado pela Universidade da Flórida (UF) e Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, em colaboração com a FIOCRUZ. Os habitantes da comunidade eram quilombolas, com renda média mensal familiar de R\$300,00, e viviam essencialmente da pesca e agricultura doméstica. Não havia saneamento básico. A maioria dos adultos só sabia escrever o próprio nome. O posto de saúde mais próximo ficava na cidade de Santana, distante uma hora e meia por barco.

O objetivo era “determinar se o tipo, a presença e a abundância de mosquitos podem ser usadas para monitorar e melhorar a prevenção e o controle da malária”, segundo constou do TCLE. Para tanto, os voluntários trabalhariam nove noites por mês, em turnos de 6,5 horas. No TCLE, com o timbre da UF na primeira página⁹, constou, em inglês, que foi “*approved for use*” entre 16/10/2003 a 15/10/2004 pelo *Institutional Review Board* do Centro de Saúde da UF, além de dois parágrafos em inglês sobre comunicação de desconfortos ou novas informações obtidas durante o estudo, misturados ao texto em português. Ao descrever os procedimentos, esclareceu que “você irá aspirar mosquitos (aqueles responsáveis pela transmissão de malária) de uma perna exposta; acima do joelho, antes dos mosquitos picarem, usando um aspirador plástico, colocando os mosquitos [em] recipientes modificados a acondicionar mosquitos. O procedimento será feito por nove noites consecutivas a

cada mês. Você será solicitado como **voluntário para alimentar 100 mosquitos** no seu braço ou perna para estudos de marcação-recaptura. Isto ocorrerá duas vezes durante o ano”. Entre os riscos, está descrito que **“você poderá contrair malária”**, e que poderia ser minimizado “se você tiver apenas uma perna exposta acima do joelho, então **poderá coletar mosquitos antes de picarem**”, completando que “no estudo de marcação-recaptura **o risco é minimizado pela permissão de alimentação de apenas 100 mosquitos** e o uso de quimioprofilaxia recomendado pelo Ministério da Saúde para esta região do Brasil” (grifos pessoais). Consta do item 10 do TCLE que “você receberá um salário normal e participação por dia no estudo”, totalizando R\$108,00 mensais (R\$12,00 por noite de trabalho). O salário-mínimo em 2003 era R\$240,00. Em curto espaço de tempo houve a adesão de dez interessados que assinaram um “Consentimento informado para os Coletores Participar da Pesquisa”. Voluntários que não completaram a meta de captura dos 100 mosquitos, em função da dor e do intenso prurido, não recebiam pagamento, efetuado contra recibo. O TCLE não foi lido para os ribeirinhos. Foi ministrado um curso de uma semana, com aulas teóricas e práticas, sobre a captura correta dos mosquitos e seu manuseio. Em duas outras comunidades próximas foram seguidos os mesmos procedimentos.

Durante a realização da pesquisa **todos os participantes de Pirativa contraíram malária**, além de outros **doze** das duas comunidades ribeirinhas, sendo observada a disseminação para outros moradores de forma incomum. A FUNASA teria também deixado de borrifar repelentes na área, de 2003 a 2005, para colaborar com a pesquisa, indo contra a Resolução CONAMA nº 268/2001, segundo denúncia do Ministério Público do Amapá, enviada também à Comissão de Direitos Humanos e Legislação Participativa do Senado Federal e ao CNS. Um dos participantes teve complicações decorrentes da doença e chegou a ser hospitalizado, sem ter recebido assistência médica ou indenização.

Houve o envio de sangue dos quilombolas para os Estados Unidos no corpo de 120 fêmeas de mosquitos, apesar do projeto original prever alimentação dos mosquitos com sangue de animais domésticos presos em gaiolas. A FIOCRUZ explicou, em nota oficial, que o protocolo de pesquisa aprovado pelo seu CEP não mencionava pagamento para os participantes do estudo e nem que estes seriam usados como alimentadores humanos dos mosquitos, embora constasse uma frase no texto original em inglês prevendo a utilização dos voluntários como alimentadores humanos¹⁰. Após pressão do Senado Federal e mídia, o CNS determinou a interrupção da pesquisa em 14/12/2005, sendo definitivamente suspensa em 09/02/2006 pela [Resolução CNS Nº 357](#)¹¹. Além de pedir ao Ministério Público que movesse ação de indenização dos participantes da pesquisa, o CNS enviou recomendação para que não fossem publicados artigos em revistas científicas com os resultados da pesquisa. Em 2013, porém, o artigo foi publicado no [Malaria Journal](#)¹², com a coautoria dos pesquisadores brasileiros envolvidos, além de citação da aprovação ética do projeto pela CONEP (nº 1280/2001), sendo notificado o CNS desta irregularidade.

CASO 2: SUPERDOSES DE CLOROQUINA EM USUÁRIOS HIPERVULNERÁVEIS DO SUS PARA TRATAMENTO DE COVID-19 EM ESTÁGIO CRÍTICO: Um TCLE desconforme com o protocolo de pesquisa em estudo feito com recursos públicos em 2020, na cidade de Manaus.

O estudo clínico CloroCoVid-19 foi planejado em contexto de grande incerteza científica e apreensão das autoridades sanitárias brasileiras e internacionais, além de abusiva politização, sobre a eficácia e segurança da cloroquina como terapêutica antiviral para COVID-19. Foi proposto por pesquisadores da Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado e realizado no Hospital Delphina Aziz (HDA), à época referência exclusiva para internações de COVID-19 no Sistema Único de Saúde (SUS) em Manaus. O HDA foi cedido pela Secretaria de Saúde do Amazonas, tendo como diretora técnica a primeira autora do artigo.

O objetivo original da pesquisa foi investigar a eficácia e, secundariamente, a segurança do **difosfato de cloroquina (CQ)** como tratamento adjuvante de pacientes maiores de 18 anos hospitalizados com síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e suspeita de infecção pelo SARS-CoV-2, para avaliar se reduziria em 50% a mortalidade na população do estudo, em comparação com placebo. O projeto de pesquisa foi inserido eletronicamente na Plataforma Brasil em 20/03/2020 e aprovado três dias após, com imediata admissão de participantes. Na curta tramitação, trocou-se o grupo controle com placebo por outro esquema terapêutico de CQ, menos tóxico, que viria a ser proposto em 27/03/20 pelo Ministério da Saúde (MS). Foi também adotado um critério de inclusão – não descrito no [protocolo](#) ou [artigo](#) publicados no JAMA Network Open (JNO) mas citado no registro efetuado na plataforma ClinicalTrials.gov - que só permitiria a inclusão de participantes em estágio crítico, com mais de 51 anos ou apresentando pelo menos um conhecido fator de risco para progressão da COVID-19.

As mudanças no protocolo original não foram incorporadas ao TCLE aplicado aos participantes ou responsáveis legais e geraram a mudança do propósito principal do estudo CloroCoVid-19, que passou a ter como alvo principal a avaliação da segurança de duas doses díspares de cloroquina em doentes com SRAG e suspeita de COVID-19. Foram usados comprimidos de cloroquina fabricados por Farmanguinhos/FIOCRUZ, com 150mg de cloroquina base que equivalem a aproximadamente 250mg de CQ. Não estabeleceu qualquer critério de exclusão. Pelo menos 40 participantes, vulneráveis, tinham mais de 50 anos, 2 mulheres estavam grávidas, outros tinham sérias doenças cardiovasculares, hepáticas ou renais – inclusive AIDS e tuberculose - e todos acima de 75 anos foram sorteados para usar altas doses.

Sem considerar o critério de equipolência clínica, os participantes foram randomizados em dois grupos para uso oral do medicamento *Farmanguinhos cloroquina*, em adição à terapêutica-padrão definida pelo hospital (azitromicina, ceftriaxona e, facultativamente, oseltamivir). O **grupo alta dose** recebeu 600mg de cloroquina base (4 comprimidos), duas vezes por dia, durante 10 dias (dose total de 12g de cloroquina-base ou 20g de CQ) e o **grupo baixa dose** seguiu o esquema posológico indicado pelo MS, com uso de 3 comprimidos, duas vezes ao dia, no primeiro dia, e depois apenas uma vez até o quinto dia (dose total de 2,7g de cloroquina-base ou 4,5g de CQ). No [protocolo](#) e [artigo](#) do JNO, os valores numéricos das doses foram *equivocadamente* descritos como se fossem de

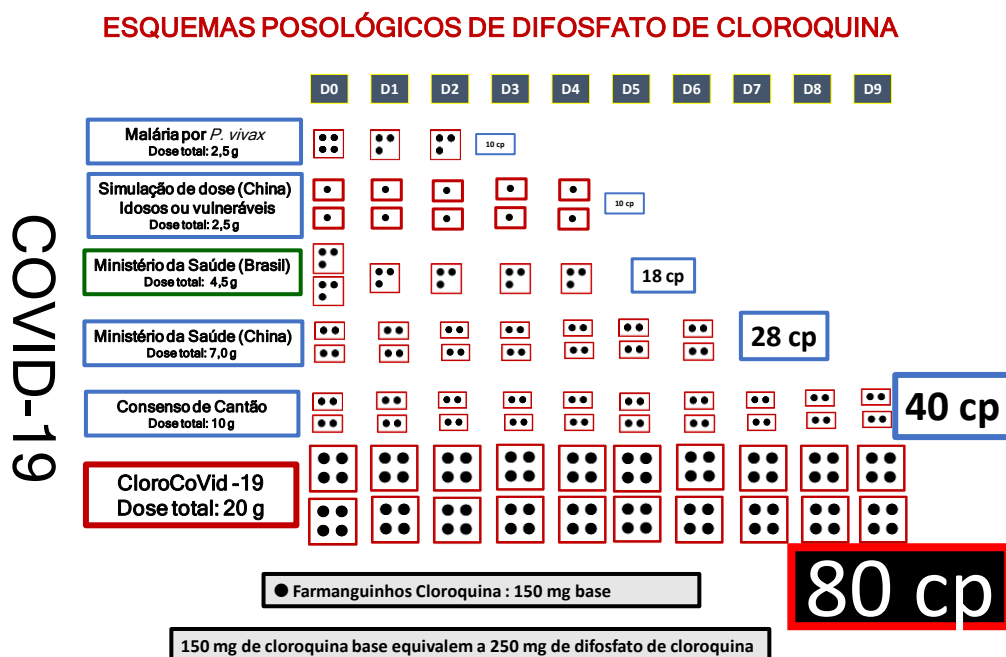
cloroquina base (inferiores), embora o título citasse diretamente o difosfato de cloroquina¹³. O protocolo foi publicado na plataforma clinicaltrials.gov, em inglês, não tendo sido divulgado em português na plataforma do Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC) ou submetido à Anvisa.

Os autores estimaram, no protocolo, uma letalidade anual média de 20%. Já na primeira semana morreram 7 participantes no grupo de alta dose contra 4 no outro grupo. Na segunda semana ocorreram mais 9 óbitos entre os 34 sobreviventes do grupo da dose alta, com taxa de letalidade global de 39%, contra apenas 2 mortes no outro grupo, que apresentou 15% de letalidade. Diante da alta incidência de eventos adversos e óbitos, o grupo alta dose foi encerrado após duas semanas, passando a ser usada a dose indicada pelo MS para completar os dez dias.

A dose total recomendada na [bula](#) de Farmanguinhos Cloroquina para tratamento de malária não complicada, em adultos, é de 25 mg/kg (10 comprimidos), distribuída em três dias, com dose de ataque de 4 comprimidos no primeiro dia, e depois 3 comprimidos por dois dias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou 10mg base/kg ou 600mg base como dose única máxima para adultos. A ingestão de uma única dose de 1.500mg base pode ser fatal em poucas horas, e ainda há incerteza sobre a segurança da CQ em grávidas. Em [nota técnica](#) para uso da cloroquina em COVID-19, a FIOCRUZ avisou da proibição de uso concomitante com vários medicamentos e da necessidade de verificar a normalidade dos níveis de eletrólitos (potássio, sódio, cloro), glicemia e função hepática e renal nos ensaios clínicos, de curta duração.

O participante do grupo da alta dose, se concluísse o estudo, teria ingerido 4,4 vezes mais cloroquina do que a dose total recomendada pelo MS, tendo tomado nos três primeiros dias uma dose 2,4 vezes superior à máxima recomendada pela [bula do medicamento](#) e pela literatura médica. Na versão do [pesquisador responsável](#) (PR) do estudo CloroCoVid-19¹⁴, a alta dose seria similar à sugerida em publicação do [consenso regional](#) de Cantão¹⁵, que orientou usar a dose de ataque para malária (600mg base ou 1.000mg CQ) fracionada em duas tomadas diárias de 500mg de CQ. Alegou que aumentou a dose de 500 para 600mg para evitar o particionamento do comprimido, embora dois comprimidos de Farmanguinhos cloroquina já contivessem 500mg de CQ. No estudo CloroCoVid-19, os pacientes do grupo alta dose deveriam receber diariamente, durante dez dias, duas doses de ataque de CQ para malária, o dobro do recomendado pelo consenso de Cantão, conforme mostrado na figura 1. Nenhum participante do grupo alta dose, provavelmente, conseguiu completar o ciclo de 10 dias de tratamento. O equívoco foi posteriormente admitido em entrevista à revista [Science](#)¹⁶.

Figura 1. Comparação de esquemas posológicos de difosfato de cloroquina em malária e COVID-19



Fontes: Artigos publicados na literatura ([Cortegiani A et al](#) e [Cui C et al](#)), Nota Informativa [Nº 05/20](#) do DAF/SCTIE/MS e [Guia de Tratamento da Malária no Brasil](#).

Não foi feita previamente simulação farmacocinética para escolha da dose potencialmente eficaz e segura. [Estudo farmacocinético de modelagem de dose](#)¹⁷, usando dados de franceses jovens em tentativas de suicídio com CQ, sugeriu que a alta dose do estudo CloroCoVid-19, isoladamente, poderia ser potencialmente letal. Ingeriram cloroquina 19 pacientes sem confirmação laboratorial de COVID-19, com óbito de três (16%). Como conclusão os autores não recomendaram o uso da cloroquina em altas doses, associada a azitromicina e oseltamivir, para tratar casos muito graves de COVID-19. O estudo mereceu grande atenção da mídia, estimulando a suspensão ou cancelamento precoce de outros estudos clínicos com cloroquina para tratamento de COVID-19, junto com outro artigo publicado no *The Lancet* que foi rapidamente retratado por publicar dados provavelmente fabricados¹⁸.

Cópias do protocolo e do TCLE foram negadas em pedidos feitos à CONEP, via Lei de Acesso à Informação, sob alegações adicionais de respeito a direitos autorais ou de propriedade industrial. Foi alegado que o TCLE seria documento substancialmente privado, sob a guarda da CONEP/CNS, contradizendo a Norma Operacional CNS 001/13. O TCLE integral foi obtido após impetração de [mandado de segurança](#), em pioneiro precedente judicial, transitado em julgado, estando publicamente disponível¹⁹.

O TCLE disponibilizado pela CONEP/CNS, com 11 páginas, assegurou que **não ocorreriam complicações pelo uso da cloroquina no estudo**, devido ao curto período do tratamento, sem aludir à incerteza sobre a segurança para grávidas e fetos. Informou que os participantes seriam

sorteados para receber **cloroquina ou placebo**, constando no título que o estudo seria **controlado com placebo**. Não informou o paciente, ou responsável legal, que seriam testadas duas dosagens de cloroquina **em adição** ao tratamento convencional do hospital para SRAG, ou do uso conjunto com outros fármacos, potencialmente cardiotóxicos, que poderiam constituir riscos adicionais aos participantes. Não incluiu vômitos e diarreia entre os efeitos comuns e desconfortáveis ao descrever os riscos sob o título “tratamento com cloroquina/placebo”. Desavisou que haveria **nova administração de CQ em caso de vômito ou rejeição após 30 minutos**, conforme o protocolo. Não previu critérios para retirada do participante após intolerância medicamentosa, sob risco de provocar desidratação ou graves distúrbios metabólicos, de difícil correção, em idosos ou pacientes muito debilitados. Omitiu a previsível incidência de mais reações adversas num dos grupos, devido à acumulação e estreita margem de segurança da cloroquina (Quadro 1).

Quadro 1. Inconsistências entre o protocolo e TCLE do estudo CloroCoVid-19

Item	TCLE	PROTOCOLO
Título	Estudo controlado com placebo	Sem menção ao placebo como controle
Objetivo	“Avaliar se o uso da cloroquina ajuda na diminuição da quantidade de mortes causados pelo novo coronavírus (COVID-19)”	Avaliar se o esquema terapêutico do grupo 1 reduz a mortalidade em 50% na população do estudo comparado ao grupo 2.
Intervenções	“Se entrar no estudo, você será sorteado para receber a cloroquina ou placebo”. Uso do medicamento do estudo (cloroquina ou placebo) na dose de quatro comprimidos duas vezes ao dia, durante 10 dias por via oral ou por sonda nasointestinal.	Alta dose: CQ [Base] 600mg (4 comprimidos), duas vezes/dia por 10 dias; Baixa dose CQ [Base] 450mg (3 comprimidos) diários por 5 dias, com dose de ataque (900mg) no 1º dia. Uso de placebo para cegamento do estudo.
Segurança	É um medicamento usado para malária desde 1930 e seguro para uso em grávidas. “As complicações da cloroquina estão relacionadas ao uso prolongado da medicação, o que não ocorrerá neste estudo, pois o tratamento será realizado no período de 10 dias”.	No tratamento da malária são utilizadas poucas doses, em concentrações seguras. CQ pode se depositar em tecidos, principalmente o ocular, causando toxicidade retiniana, associada ao uso prolongado e com altas doses.
Riscos e efeitos adversos	Dor de cabeça, dor no estômago, enjoo, coceira, alterações no seu coração, na sua visão, no seu humor e no seu exame de sangue (nas enzimas do fígado). “Esses desconfortos não são comuns, mas para minimizá-los você fará eletrocardiograma periodicamente, exames físicos e de sangue para acompanhamento”.	Entre as manifestações tóxicas, cita alterações cardiovasculares (hipotensão, vasodilatação, supressão da função miocárdica, arritmias cardíacas, parada cardíaca), visão turva, opacidade da córnea, cefaleia, fadiga, nervosismo, irritação gastrointestinal, náuseas e vômitos, entre outras.
Repetição da dose	Nada consta no TCLE sobre a administração de nova dose em caso de vômitos ou rejeição pelo paciente.	“Se o paciente vomitar ou rejeitar o tratamento durante os 30 minutos, a mesma dose será novamente administrada. (...)Serão tomadas todas as medidas para garantir que os pacientes recebam o tratamento em conformidade com o protocolo”.

Fontes: TCLE fornecido pela CONEP/CNS no Mandado de Segurança 5021329-93.2020.4.03.6100; Protocolo em inglês divulgado na plataforma clinicaltrials.gov e no suplemento ao artigo do JNO.

Não foram relatados casos de desistência ou de saída voluntária. Consta do TCLE que o participante seria comunicado regularmente sobre informações que pudessem afetar sua decisão de continuidade no estudo. Apenas dois potenciais participantes (2,4%) rejeitaram entrar no estudo. O CNS foi notificado das inconformidades. A confiança dos pacientes (ou familiares) nos pesquisadores e nas instituições envolvidas, a impossibilidade de ser internado em outro hospital do SUS e a situação de grande incerteza e risco de morte, aliada à vulnerabilidade econômica e socioeducacional, podem ter influenciado na decisão de consentimento dos participantes, na esperança de que seriam respeitados os princípios da dignidade humana, boa-fé, autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça.

NECESSIDADE DE MAIOR TRANSPARÊNCIA E EFETIVO CONTROLE SOCIAL DIFUSO DE PESQUISAS CLÍNICAS NO BRASIL

Os dois casos ilustram a possibilidade de ludibriar os participantes de pesquisas médicas por meio de TCLEs viciados, aprovados pelo Sistema CEP/CONEP. Revelam ainda situações de falibilidade na regulação ética das pesquisas no Brasil²⁰, com foco na atuação do Sistema CEP/CONEP, que deve atuar como o fiel da balança entre os objetivos dos pesquisadores e patrocinadores e a necessidade de minimização de riscos e maximização de possíveis benefícios para os participantes. Mostram também a limitada capacidade de supervisão do Sistema CEP/CONEP no acompanhamento dos estudos envolvendo comunidades socialmente vulneráveis, desenvolvidos por órgãos públicos e realizados em ambientes com baixa inibição da liberdade de ação dos pesquisadores. Reforçam a inseparabilidade da justificação científica e ética, na análise do protocolo e TCLE de estudos biomédicos, exigindo *expertise* científica para fazer julgamentos éticos e técnicos²¹. Apontam a impotência da CONEP/CNS, na ausência de lastro legal sancionador, para frear a publicação, em periódicos internacionais, de artigos resultantes de pesquisas que tiveram sua autorização ética suspensa no Brasil.

Os fatos descritos são indicadores da realidade brasileira quanto à deficiente qualificação dos participantes de pesquisas médicas e de aparentes falhas no processo de apreciação ética pelo Sistema CEP/CONEP. Apesar de escassos, estudos empíricos sobre o perfil dos participantes em estudos clínicos no Brasil, realizados principalmente em unidades vinculadas ao SUS, indicam alto grau de vulnerabilidade e desigualdade social. Os participantes apresentam baixa compreensão ou desconhecimento dos procedimentos, riscos e efeitos adversos do tratamento a ser testado e creem que o estudo seria baseado em suas necessidades e interesses²², levando à conclusão de que *as prioridades de investigação poderiam estar tendo precedência sobre as necessidades individuais do paciente*²³. Os pacientes recrutados no SUS para pesquisas clínicas têm, em geral, vulnerabilidade agravada ou potencializada por fatores socioeconômicos e educacionais, com significativa incidência de analfabetismo funcional. Não raramente enfrentam doenças graves, sendo portanto considerados hipervulneráveis²⁴, como no caso do estudo CloroCoVid-19. A situação se agrava quando os TCLEs

dos estudos têm muitas páginas e são de difícil legibilidade²⁵, o que pode levar os pacientes a decidir participar da pesquisa antes de ler o documento, como ocorreu com 94% dos idosos em estudo realizado no Rio Grande do Sul²⁶.

A adesão dos participantes às pesquisas médicas se apoia na boa-fé e confiança creditada aos pesquisadores e instituições envolvidas, avalizada pelo sistema CEP/CONEP após apreciação ética dos protocolos de pesquisa. A pobreza e o baixo nível educacional podem ter sido facilitadores do imediato assentimento aos estudos, exacerbado pela emergência sanitária no caso do ensaio CloroCoVid-19. Manaus foi a região metropolitana com maior índice de vulnerabilidade social²⁷, em [estudo](#) do Instituto de Pesquisas Econômicas e Aplicadas (IPEA). É significativo que a taxa de recusa para participação no estudo CloroCoVid-19 tenha sido de 2% enquanto, em São Paulo, foi de 35% em [estudo observacional](#) de idosos, com suspeita de COVID-19, tratados no domicílio com uso de hidroxicloroquina e azitromicina²⁸.

Os casos também exemplificam comportamentos discricionários e contraditórios da CONEP/CNS, sendo retirada a autorização ética com denúncia ao Ministério Público no estudo do Amapá e preservado rígido silêncio sobre o estudo CloroCoVid-19, apesar dos comentários críticos, largamente veiculados^{29,30}, do uso de dose tóxica de cloroquina, potencialmente letal, em pacientes clinicamente instáveis ou muito debilitados. Inobstante múltiplos alertas de inadequações metodológicas e éticas – inclusive com [pedido público de retratação](#)³¹ - a CONEP e o CNS ainda não se manifestaram oficialmente sobre eventuais irregularidades no estudo. Em relação a outros estudos clínicos sobre COVID-19, a CONEP/CNS [retirou autorização](#) para realização de estudos³², divulgou notas públicas sobre irregularidades metodológicas e éticas de estudos no portal do CNS^{33,34} e fez denúncia na Câmara dos Deputados³⁵, com divulgação integral do relatório encaminhado à Procuradoria Geral da República para abertura de ação civil pública³⁶.

O continuado corrompimento do consentimento informado em pesquisas médicas nos Estados Unidos³⁷ parece ser ainda mais crítico em países ou regiões com menor índice de desenvolvimento humano, associado à exploração ou manipulação dos participantes. Os voluntários das duas pesquisas foram recrutados entre categorias altamente vulneráveis de cidadãos brasileiros, usuários do SUS, em locais com críticos indicadores relativos a condições de saúde, idade, renda econômica, trabalho e acesso a serviços de saúde e educação. A deterioração na qualidade das informações veiculadas aos participantes de pesquisas, no Brasil, pode ser verificada ao comparar as orientações presentes nas versões de [2015](#)³⁸ e [2020](#)³⁹ da *Cartilha do Participante em Pesquisa*, editadas pela CONEP/CNS, com redução na ênfase para que o potencial participante lesse detalhadamente o TCLE e esclarecesse o que não entendeu.

PROPOSTAS PARA AMPLIAÇÃO DO CONTROLE SOCIAL E TRANSPARÊNCIA EM PESQUISAS CLÍNICAS

A sociedade quer que as pesquisas clínicas sejam alicerçadas em boas práticas científicas e éticas. **Para ser ética, a regulação em pesquisas biomédicas deve ser primeiramente transparente**, dando ampla ciência à sociedade de documentos – particularmente o protocolo, TCLE e resultados da pesquisa - que interessam a todos e dizem respeito à saúde dos cidadãos. Transformações sociais, tecnológicas e estruturais nas últimas décadas demandam mudanças em práticas centralizadoras e opacas adotadas na regulação das pesquisas clínicas no Brasil.

Há 55 anos, Beecher já advertia que, na função de pesquisador, é duvidoso que em todas as situações o médico sempre virá a escolher o melhor tratamento para o paciente⁴⁰. Em face do aumento na competição, há que se prevenir a ocorrência de fraude e má-conduta científica, causadas por inapropriada ambição, estrelismo, açodamento e busca de poder acadêmico ou econômico do pesquisador, além de fatores mais sutis de convicção ou direcionamento político-ideológico⁴¹. Em debate sobre aspectos éticos da pesquisa em psiquiatria, Elizaldo Carlini⁴² alertou em 2001 para a centralização do controle das pesquisas num órgão central ligado exclusivamente ao CNS, alijando o órgão de vigilância sanitária das decisões, o que poderia introduzir elementos ideológicos na tomada de decisões éticas.

Em ensaios clínicos, o TCLE pode ser juridicamente entendido como um contrato *sui generis*, semi-padronizado, escrito unilateralmente pelo PR e submetido à apreciação ética do Sistema CEP/CONEP na qualidade de órgão de proteção do participante da pesquisa, que descreve tanto obrigações de natureza patrimonial (cláusula de indenização por danos decorrentes da pesquisa e ônus com o tratamento, além de entrega não-onerosa de medicamento eficaz pós-ensaio) quanto não-patrimonial (permissão para condutas médicas estabelecidas no protocolo de pesquisa e informadas no TCLE, com cláusula de revogabilidade a qualquer momento). Apesar da recomendação para que seja escrito na forma de convite, ao assiná-lo o participante (ou representante legal) declara estar devidamente esclarecido e consciente dos procedimentos e riscos a que se submeterá. Após a aprovação do protocolo, o CEP ou a CONEP/CNS passa a ser corresponsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa, conforme o item X.3.9 da Resolução CNS nº 466/2012.

O consentimento desinformado e obtido em situação de opressão é nulo de pleno direito. O professor William Saad Hossne - pioneiro na regulação ética da pesquisa com seres humanos no Brasil - advertiu que o TCLE não é uma bula de medicamento e nem se constitui em prova de isenção de responsabilidade legal pelos pesquisadores⁴³, afinado com a [Declaração de Helsinque](#) da Associação Médica Mundial. Ao comentar o conjunto mínimo de informações proposto em 2008 pela OMS para o registro de ensaios clínicos, Yazici⁴⁴ sugeriu a incorporação do TCLE entre os documentos obrigatórios para registro público de ensaios clínicos e a manutenção no sistema de suas eventuais emendas. Argumentou que é muito limitada e de curto prazo a transparência que se apregoa no sistema de regulação ética de pesquisas pela mera presença de um membro da sociedade. Junto com a divulgação do TCLE, os artigos resultantes de ensaios clínicos randomizados deveriam

descrever, com transparência, as circunstâncias em que foram informados os participantes e obtido o consentimento⁴⁵.

Com a vigência em 2018 da versão revista da [política federal dos Estados Unidos para proteção dos participantes de pesquisas](#)⁴⁶, novas regras para melhorar a proteção dos seres humanos envolvidos em pesquisas foram editadas, entre as quais a obrigatoriedade de postagem do TCLE em portal eletrônico público, para ensaios clínicos conduzidos ou apoiados, no todo ou em parte, por uma agência ou departamento governamental, com exclusão de informação comercial confidencial e outras informações que não deveriam ser publicamente disponibilizadas. Em 28/09/22, constavam na plataforma [clinicaltrials.gov](#) 72 arquivos com TCLEs e 626 protocolos de ensaios clínicos, com participação do Brasil, dos quais 8 TCLEs e 34 protocolos eram específicos para COVID-19. Adicionalmente, a partir de 2026, todas as publicações revisadas por pares e financiadas com recursos federais nos Estados Unidos deverão ser disponibilizadas gratuitamente ao público. No Brasil, ainda parece pouco aplicado o disposto no [Decreto Federal nº 10.228/2020](#), que criou os Conselhos de Usuários de Serviços Públicos e permite, via plataforma virtual coordenada pela Controladoria-Geral da União, a participação voluntária e sem processo seletivo de cidadãos como conselheiros em áreas relevantes referentes à prestação de serviços públicos, inclusive a pesquisa envolvendo seres humanos.

Em linha com a transparência pública e eficiência, foi [proposta](#) no Brasil, em 2004, a criação de periódicos eletrônicos com artigos em português, de livre acesso, nas principais áreas do conhecimento, com corpo editorial de pesquisadores vinculados a programas de pós-graduação, apoiados pelas agências públicas de fomento⁴⁷. Estima-se que medidas governamentais concretas poderiam ajudar a reverter a [tendência](#) dos pesquisadores brasileiros em saúde, financiados com recursos públicos, de publicação de temas que mais interessam os periódicos internacionais ou estão pouco relacionados à solução dos nossos problemas de saúde⁴⁸.

As propostas a seguir estão embasadas nos princípios regentes da Administração Pública no Brasil e em diretrizes ou normas éticas de pesquisa em seres humanos, elaboradas para ampliação do efetivo controle social pelos cidadãos.

Proposta 1: Divulgação integral dos modelos de TCLE de ensaios clínicos após sua aprovação pelo Sistema CEP/CONEP: Os modelos aprovados do TCLE (com suas emendas) de ensaios clínicos são documentos públicos e deveriam ser publicados em portais de acesso livre na internet, como a Plataforma Brasil ou portal da ReBEC, gerenciada pela Fiocruz e criada para dar transparência aos estudos nacionais. Sua disponibilização permitiria o conhecimento em tempo real de estudos clínicos em desenvolvimento numa determinada cidade ou região geográfica, à semelhança do que ocorre nas plataformas da OMS e do governo norte-americano. Poderia contribuir para um melhor recrutamento de potenciais participantes, alargando o controle social e a proteção dos participantes ao tempo em que auxiliaria a CONEP/CNS no cumprimento de sua missão, em oportuna demonstração de transparência.

Proposta 2: Resumo informativo do estudo como primeiro e destacado item obrigatório do

TCLE: Este resumo deverá conter o mínimo de informação com o máximo de valor para um entendimento global do estudo, pelo potencial participante, sobre os principais pontos para sua consciente decisão. Se perceber que o estudo é de seu interesse, o participante poderá aprofundar seu conhecimento com a leitura completa do TCLE. Considerando o padrão usual dos participantes de pesquisa no Brasil, deverá ter um título curto e com termos simples, seguido da pergunta central do estudo (máximo de 25 palavras), motivo da pesquisa, objetivo, procedimentos, benefícios, riscos e alternativas caso não queira participar. Deverá ser escrito com frases curtas e palavras mais utilizadas pela população onde será conduzida a pesquisa, sendo, pois, de fácil legibilidade. A título de exemplo, segue o resumo do estudo CloroCovid-19 consoante o que foi descrito no artigo e protocolo anexado ao JNO.

Quadro 2. Modelo de resumo para inclusão obrigatória nos TCLEs de ensaios clínicos

ESTUDO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA CLOROQUINA NA COVID-19
PERGUNTA: A cloroquina, adicionada ao tratamento-padrão do hospital, pode reduzir mortes em pacientes hospitalizados com graves problemas respiratórios e suspeita clínica de COVID-19?
MOTIVO DA PESQUISA: Há dúvida sobre se a cloroquina funciona como antiviral e qual a dose segura contra o vírus que causa a COVID-19.
OBJETIVO: Avaliar se há diminuição de mortes, em dois grupos de pacientes suspeitos de ter COVID-19 com graves problemas respiratórios, após o uso de duas diferentes doses de cloroquina em adição ao tratamento adotado no hospital para tratar os desconfortos respiratórios.
PROCEDIMENTOS: Os participantes serão sorteados em dois grupos, que usarão o tratamento por dez dias. Um dos grupos receberá a dose indicada pelo Ministério da Saúde para COVID-19 (total de 18 comprimidos, completados por placebo). O outro grupo usará uma dose mais alta (total de 80 comprimidos) para atacar o coronavírus.
BENEFÍCIOS: Podem ocorrer se o medicamento mostrar uma ação antiviral, inibindo a progressão da doença e reduzindo as mortes.
RISCOS: A cloroquina é um remédio muito seguro, e seus efeitos dependem da quantidade da dose ingerida e do tempo de uso. Pode produzir efeitos desagradáveis como enjoos, vômitos, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça, problemas visuais, nervosismo e coceira. O uso conjunto com outros medicamentos para tratamento dos problemas respiratórios pode levar a alterações do funcionamento cardíaco, que serão monitoradas pela equipe de pesquisa.
OPÇÕES DA NÃO-PARTICIPAÇÃO: Será ministrado o tratamento comumente adotado no hospital para problemas respiratórios graves.

Proposta 3: Divulgação de elementos centrais do protocolo de pesquisa clínica em português:

A divulgação obrigatória no idioma português, parcial ou preferencialmente integral, dos protocolos de pesquisa clínica financiada com recursos públicos – ou, em projetos estrangeiros, com

colaboração de servidores de órgãos públicos – contribuiria para aumentar a transparência e controle social, podendo ser feita na Plataforma Brasil, em portal à parte, ou na plataforma do ReBEC. Seriam registradas todas as versões produzidas e aprovadas para o estudo, permitindo uma rápida comparação das suas alterações ao longo do tempo. Diversamente das recentes [orientações](#) da CONEP/CNS para condução de ensaios clínicos⁴⁹, o protocolo deveria ser *obrigatoriamente* (e não preferencialmente) registrado no ReBEC, em português. A divulgação poderia ser útil ainda para o aconselhamento, por médicos assistentes, daqueles pacientes interessados no estudo.

Proposta 4: Normatização legal sobre integridade científica em pesquisas biomédicas: A tendência internacional parece ser a evolução da atual voluntariedade para a imperatividade normativa que reforce a proteção dos participantes de ensaios clínicos e aprimore o controle social, como ocorre na França desde 1988 (Lei Huriet). A lacuna normativa sobre as responsabilidades – no plano administrativo, civil e penal – dos envolvidos em ensaios clínicos, sem a definição clara de sanções, gera insegurança jurídica e desinibe questionáveis ou más práticas científicas. Pode também estar minando a confiança da sociedade, freando o desejado progresso, seguro e ordenado, de pesquisas médicas no Brasil. A promulgação de lei específica sobre a regulação ética de pesquisas clínicas no Brasil, com definição de instância coordenadora integrada por órgãos ou departamentos governamentais com interesse na promoção de pesquisas envolvendo cidadãos brasileiros, deve considerar a previsão de sanções específicas em caso de violação das suas normas – inclusive multas, privação de liberdade e suspensão ou cassação do exercício profissional ou do cargo público - a serem aplicadas independentemente do julgamento dos conselhos profissionais, universidades, agências de fomento ou instituições públicas envolvidas em pesquisas.

Parece pouco eficiente o atual sistema de representação de usuários no Sistema CEP/CONEP, escolhidos por critérios imprecisos, geralmente com mínimo traquejo em complexos métodos científicos ou questões éticas centrais (como a equipolência em estudos clínicos randomizados). Para reduzir vieses corporativos, poderia ser implementada a revisão ética dos protocolos de ensaios clínicos por outro CEP acreditado, sem vinculação com a instituição proponente, ao contrário do que estabeleceu o §2º do artigo 16 da [Resolução CNS 506/2016](#)⁵⁰. Sem boa-fé, transparência e confiança não há comprometimento mutuamente sustentável entre as partes envolvidas na regulação de pesquisas éticas no Brasil.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A participação popular alavanca a transparência administrativa e deve estar alimentada por informações válidas, úteis e confiáveis. Quanto maior o grau de transparência administrativa mais próximo se estará de um regime democrático pleno, particularmente no caso da realização de pesquisas clínicas com fármacos que podem pôr em risco a vida dos participantes. A divulgação ampla dos TCLEs e protocolos poderá estimular a investigação cooperativa de problemas comuns e ajudar no preciso direcionamento das ações científicas com maior impacto social no Brasil,

privilegiando os mais vulneráveis e dando respostas aos nossos problemas mais relevantes e urgentes.

Todas as instâncias envolvidas na realização de ensaios clínicos – patrocinadores, agências reguladoras, pesquisadores, institutos de pesquisas e universidades, agências públicas de fomento à pesquisa, periódicos médicos, sociedades profissionais, associações de pacientes e autoridades sanitárias – devem cumprir seus papéis e responsabilidades para o máximo respeito à dignidade humana, atuando com transparência e imparcialidade. Os pesquisadores e/ou patrocinadores têm responsabilidade indelegável sobre os aspectos éticos e legais da pesquisa, assim como os médicos têm sobre os pacientes por eles cuidados, particularmente em ensaios clínicos. Não merecem prosperar as alegações, em estudos clínicos mal delineados e perigosos à saúde dos participantes, de que a aprovação pelo órgão regulador das pesquisas e a assinatura do TCLE pelo participante tornam incontestável a eticidade ou legalidade do estudo.

Num país com baixo letramento funcional em saúde, é possível que estejam sendo usados cidadãos brasileiros com evidente vulnerabilidade socioeconômica e psicossocial - que percebem na pesquisa uma forma de ter um acompanhamento médico mais ágil e tratamento com medicamentos fornecidos pelos pesquisadores - como meros meios para consecução dos interesses prioritários de pesquisadores ou patrocinadores. O trabalho dos cientistas médicos deve estar a serviço dos participantes de pesquisas e da sociedade, cabendo a adoção de novos instrumentos legais para coibir o uso indevido de cidadãos brasileiros como objetos – e não sujeitos - de pesquisas clínicas, particularmente daqueles atendidos no âmbito do SUS.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

O autor declara não haver conflito de interesses, de qualquer natureza, na elaboração deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Nuremberg Military Tribunals. Control Council Law. 1949; 10(2):181-2 [Disponível em português: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/codigo_nuremberg.pdf, acesso em 28/09/2022].
2. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988. Aprova as normas de pesquisa em saúde. Diário Oficial da União, 14Jun 1988. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://www.invitare.com.br/arq/legislacao/conep-cns-ms/Resolu-o-01-de-1988-REVOGADA-CNS.MS.pdf>.
3. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga a Resolução CNS 001/1988. Diário Oficial da União, 16 Out 1996. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://bit.ly/2RCUTH7>.
4. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga a Resolução

CNS 196/1996. Diário Oficial da União, 13 Jun 2013. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://bit.ly/2ZlnOhM> .

5. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais cujos procedimentos metodológicos envolvam a utilização de dados diretamente obtidos com os participantes ou de informações identificáveis ou que possam acarretar riscos maiores do que os existentes na vida cotidiana. Diário Oficial da União, 24 Mai 2013. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>.

6. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Norma Operacional nº 001/2013. Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, nos termos do item 5, do Capítulo XIII, da Resolução CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Norma Operacional n 001-2013 Procedimento Submisso de Projeto.pdf> .

7. Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisadores ludibriam conselhos de ética e desrespeitam população ribeirinha em pesquisas humanas com o mosquito carapanã, agente de transmissão da malária. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://mapadeconflitos.ensp.fiocruz.br/conflito/ap-pesquisadores-ludibriam-conselhos-de-etica-e-desrespeitam-populacao-ribeirinha-em-pesquisas-humanas-com-o-mosquito-carapana-agente-de-transmissao-da-malaria/> .

8. FAPESP. Padrões éticos sob suspeita: Conselho Nacional de Saúde suspende pesquisa sobre malária no Amapá. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://revistapesquisa.fapesp.br/padroes-eticos-sob-suspeita/> .

9. Santos ML, Gois MC. Bioética: Algumas considerações acerca das questões éticas em pesquisas com seres humanos. Revista Direito em Debate 2007; 16(27-/28):107-133. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://www.revistas.unijui.edu.br/index.php/revistadireitoemdebate/article/view/671> .

10. Santos RCS, Santos EC. Malária: cobaias humanas no Amapá. Estação Científica (UNIFAP) 2011; 1(2):143-50. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://periodicos.unifap.br/index.php/estacao/article/view/244> .

11. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS Nº 357 de 09 de fevereiro de 2006. Delibera sobre a suspensão definitiva da execução da Pesquisa "Heterogeneidade de Vetores e Malária no Brasil" e solicita outras providências a respeito do tema. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_06.htm .

12. Zimmerman RH, Lounibos LP, Nishimura N, Galardo AK, Galardo CD, Arruda ME. Nightly biting cycles of malaria vectors in a heterogeneous transmission area of eastern Amazonian Brazil. *Malar J*. 2013;12:262. <https://doi.org/10.1186/1475-2875-12-262> . [Acesso em 28/09/2022].

13. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(4):e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2765499>.
14. Lacerda MVG. Direito de resposta e esclarecimentos: o estudo CloroCovid-19. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://anpuh.org.br/index.php/2015-01-20-00-01-55/noticias2/noticias-destaque/item/5774-direito-de-resposta-e-esclarecimentos-o-estudo-clorocovid-19>.
15. Guangdong Provincial Department of Science and Technology and Guangdong Provincial Health and Health Commission Multi-Center Collaborative Group for Chloroquine Phosphate Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. Expert Consensus on Chloroquine Phosphate Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine*, 2020, 43 (03): 185-188. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.009 . [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <http://rs.yiigle.com/CN112147202003/1184469.htm>.
16. Wessel L. It's a nightmare. How Brazilian scientists became ensnared in chloroquine politics: Researchers accused of killing patients after using a high dose to treat coronavirus infection. 22 de junho de 2020. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://www.science.org/content/article/it-s-nightmare-how-brazilian-scientists-became-ensnared-chloroquine-politics>.
17. Watson JA, Tarning J, Høglund RM, Baud FJ, Megarbane B, Clemessy JL, White NJ. Concentration-dependent mortality of chloroquine in overdose. *Elife*. 2020 Jul 8;9:e58631. <https://doi.org/10.7554/eLife.58631>. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://elifesciences.org/articles/58631>.
18. Schilling WHK, Callery JJ, Chandna A, Hamers RL, Watson JA, White NJ. The WHO guideline on drugs to prevent COVID-19: small numbers- big conclusions [version 2; peer review: 2 approved]. *Wellcome Open Res* 2021, 6:71. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://wellcomeopenresearch.org/articles/6-71/v2>
19. Brasil. Controladoria-Geral da União. Plataforma Fala.BR. Pedido 25072006596202171 . [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/layouts/15/DetalhePedido/DetalhePedido.aspx?nup=25072006596202171>.
20. Beloqui JA. A representação de usuários em CEPs. *Boletim do Instituto de Saúde* 2005; 35: 33-37. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/bis/article/view/37566> .
21. Shamy M, Fedyk M. Why the ethical justification of randomized clinical trials is a scientific question. *J Clin Epidemiol*. 2018 May;97:126-132. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.12.026 . [Acesso em 28/09/2022].

22. Meneguim S, Zoboli ELCP, Domingues RZL, Nobre MR, César LAM. Entendimento do Termo de Consentimento por Pacientes Partícipes em Pesquisas com Fármaco na Cardiologia. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(1) : 4-9. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://www.scielo.br/j/abc/a/RkBxjtRjmnVGKxZWVTdQc5j/?format=pdf&lang=pt>.
23. Amorim KPC, Garrafa V, Melo AD, Costa AVB, Caldas G, Oliveira L et al. Perfil e vozes dos participantes de pesquisas clínicas no Brasil. *Rev. bioét.* 2020; 28(4): 664-673. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/2275/2484.
24. Chimenti BA. O idoso, a hipervulnerabilidade e o direito à saúde. [dissertação] [Internet]. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, 2015. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://tede2.pucsp.br/bitstream/handle/6951/1/Bruna%20Ambrosio%20Chimenti.pdf>.
25. Souza MK, Jacob CE, Gama-rodrigues J, Zilberstein B, Ceconello I, Habr-gama A. Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE): fatores que interferem na adesão. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2013;26(3):200-205. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/PZYGqFG7mwwDH9sBzZjZ4Vw/?format=pdf&lang=pt>.
26. Glock RS, Goldim JR. Informed consent in gerontology. *Eubios J Asian Int Bioeth.* 2003 Jan;13(1):6-8. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17120359/>
27. Instituto de Pesquisas Econômicas e Aplicadas. Atlas da vulnerabilidade social nos municípios e regiões metropolitanas brasileiras. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://ivs.ipea.gov.br/index.php/pt/sobre>.
28. Esper RM, Silva RF, Oikawa FTC, Castro MM, Razuk-Filho A, Batista Junior PB et al. Empirical treatment with hydroxychloroquine and azithromycin for suspected cases of COVID-19 followed-up by telemedicine. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://pgibertie.files.wordpress.com/2020/04/2020.04.15-journal-manuscript-final.pdf>.
29. Senado Federal. CPI da pandemia. Depoimentos dos médicos Francisco Cardoso e Ariel Zimmermann. 18 de junho de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://www.youtube.com/watch?v=P5TxeH8z-3E>.
30. Ágape D. Cloroquina em Manaus: parentes de 2 pacientes que morreram denunciam superdosagem. *Gazeta do Povo*, 4 de julho de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível : <https://www.gazetadopovo.com.br/vida-e-cidadania/cloroquina-em-manaus-parentes-de-2-pacientes-que-morreram-denunciam-superdosagem/>.
31. Mata-Santos H, Tausk DV, Paiva CN, Watanabe M, Guimarães E, Cardoso F. Call for retraction – Potential drug poisoning by chloroquine in Borba et al COVID-19 assay. [Acesso em 28/09/2022]. Zenodo. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5663850>.
32. Vidale G. Conep suspende estudo da Prevent Senior com hidroxiclороquina: Segundo a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, há irregularidades e suspeita de fraude na análise divulgada pela empresa na sexta-feira. *Veja*, 27 de abril de 2020. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/conep-suspende-estudo-da-prevent-senior-com-hidroxiclороquina/>

33. Conselho Nacional de Saúde. Nota Pública: Conep/CNS avalia que tratamento com cloroquina nebulizada desrespeita normas de ética clínica no Brasil. 16 de abril de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1705-nota-publica-conep-cns-avalia-que-tratamento-com-cloroquina-nebulizada-desrespeita-normas-de-etica-clinica-no-brasil>.
34. Conselho Nacional de Saúde. Nota Pública: CNS elucida à sociedade brasileira fatos sobre estudo irregular com proxalutamida. 15 de outubro de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://www.conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2095-nota-publica-cns-elucida-a-sociedade-brasileira-fatos-sobre-estudo-irregular-com-proxalutamida>.
35. Conselho Nacional de Saúde. Conep/CNS é mencionada como referência para investigações em relatório final da CPI da pandemia. 20 de outubro de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2108-conep-cns-e-mencionada-como-referencia-para-investigacoes-em-relatorio-final-da-cpi-da-pandemia>
36. Conselho Nacional de Saúde. Coordenador da Conep/CNS denuncia irregularidades em estudo feito com o uso da proxalutamida contra a Covid-19. 5 de novembro de 2021. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/2162-camara-dos-deputados-coordenador-da-conep-cns-denuncia-irregularidades-em-estudo-feito-com-o-uso-da-proxalutamida-contr-a-covid-19>.
37. Shepherd L, Macklin R. Erosion of informed consent in U.S. research. *Bioethics* 2019;33(1):4-12. doi: 10.1111/bioe.12532 . [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bioe.12532>.
38. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Cartilha do Participante em Pesquisa (2015). [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: http://www.sr2.uerj.br/sr2/coep/downloads/Manuais/MANUAIS_Cartilha_do_Participante_de_Pesquisa.pdf.
39. Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Cartilha dos Direitos dos Participantes em Pesquisa (2020). [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://bit.ly/2RtBHvy>.
40. Beecher HK. Consent in clinical experimentation: myth and reality. *JAMA* 1966; 195(1):34-5.
41. Lock, Stevens e Wells, Frank. *Fraud and misconduct in medical research*. London: BMJ, 1993.
42. Carlini EA, Versiani M. Aspectos éticos da pesquisa em psiquiatria. São Paulo: CEBRID/Departamento de Psicobiologia da UNIFESP, 2001. p.88
43. Hossne WS. Consentimento: Livre e Esclarecido. In: Brasil. Ministério da Saúde. Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. V2, p. 227-8. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: https://livroaberto.ibict.br/bitstream/1/686/1/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v2.pdf.
44. Yazici Y. Informed consent--practical considerations. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(2):127-9.

45. Kotz D, Viechtbauer W, Spigt M, Crutzen R. Details about informed consent procedures of randomized controlled trials should be reported transparently. *J Clin Epidemiol*. 2019;109:133-135. doi: 10.1016/j.jclinepi.2019.01.007. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30708177/>.
46. Estados Unidos da América. Federal Policy for the Protection of Human Subjects. Federal Register, 19 jan 2017. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível em: <https://www.federalregister.gov/documents/2017/01/19/2017-01058/federal-policy-for-the-protection-of-human-subjects>.
47. Dantas F. Responsabilidade social e pós-graduação no Brasil: idéias para (avali)ação. *Revista Brasileira de Pós-Graduação*, v. 1, n. 2, 11. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: <https://rbpg.capes.gov.br/index.php/rbpg/article/view/46>.
48. Leta J, Pereira JCR, Chaimovich H. The Life Sciences. The relative contribution of the University of São Paulo to the highest impact factor journals and to those with the largest number of articles, 1980 to 1999. *Scientometrics* 2005; 63:599-616. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: https://ideas.repec.org/a/spr/scient/v63y2005i3d10.1007_s11192-005-0230-2.html.
49. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Orientações gerais para a condução de ensaios clínicos. Ofício-Circular Nº 24/2022/CONEP/SECNS/DGIP/SE/MS, de 17 de outubro de 2022. [Acesso em 07/12/2022]. Disponível: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/CARTAS/OficioCircular24_2022-OrientacoesEnsaioClinicos.pdf
50. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 506, de 3 de fevereiro de 2016. Aprova a resolução referente ao processo de acreditação de comitês de ética em pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/Conep. *Diário Oficial da União*. Brasília, nº 56, p. 65-6, 23 mar 2016. Seção 1. [Acesso em 28/09/2022]. Disponível: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resolucao_n_506_-_2016_-_Acreditacao_CEP.pdf

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.