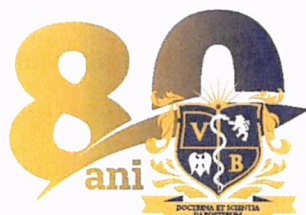


**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
DEPARTAMENTUL VII MEDICINĂ INTERNĂ II**

**TĂNASE ALINA DOINA**



**UNIVERSITATEA  
DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA**

# **MEMORIU ȘTIINȚIFIC**

**ASPECTE ETICE ȘI LEGISLATIVE ÎN CONTEXTUL  
PARTICULARITĂȚILOR REGIONALE DIN PUNCT DE  
VEDERE EPIDEMIOLOGIC, TERAPEUTIC ȘI DE PREDICȚIE  
A SEVERITĂȚII ÎN PANDEMIA COVID-19**

Coordonator Științific

**PROF. UNIV. DR. HABIL. TIMAR BOGDAN**

## **Motivarea cercetării:**

Integrarea legislației în cercetarea medicală a jucat un rol esențial în conturarea standardelor etice, în special atât în studiile retrospective, cât și în cele prospective. În ultimii ani, peisajul cercetării medicale a trecut prin transformări semnificative, determinate de crize de sănătate emergente și de progrese tehnologice. Pandemia COVID-19, cauzată de noul coronavirus SARS-CoV-2, a evidențiat necesitatea urgentă de reglementări legale robuste pentru a ghida practicile etice în cercetarea medicală. Atât cercetătorii, cât și factorii de decizie au recunoscut că legislația reprezintă o piatră de temelie pentru asigurarea faptului că cercetarea medicală aderă la principii etice, protejând participanții și integritatea investigației științifice.

Importanța consimțământului informat a fost analizată și în contextul cercetărilor pe embrioni umani. Considerațiile legislative și etice în domeniul acesta sensibil au avut o însemnătate majoră. Studiul realizat în cadrul acestui doctorat a evaluat opiniile medicilor privind implicațiile etice și legislative ale cercetării pe embrioni, arătând că medicii cu studii avansate și experiență cunosc legislația curentă. Această constatare a subliniat rolul legislației în modelarea conștientizării etice și în asigurarea respectării standardelor etice stabilite în cercetările medicale.

Integrarea legislației în modelarea eticii în cercetarea medicală a inclus și atenția față de managementul și protecția datelor. Legi precum Regulamentul General privind Protecția Datelor (GDPR) au stabilit orientări stricte pentru manipularea datelor cu caracter personal, asigurând conformitatea activităților de cercetare cu standardele de confidențialitate. Aceste reglementări au fost deosebit de relevante în studiile retrospective bazate pe date istorice ale pacienților, asigurând desfășurarea lor în condiții de responsabilitate și etică.

Legislația a jucat un rol complex și multidimensional în modelarea peisajului etic atât al cercetării medicale retrospective, cât și al celei prospective. De la asigurarea consimțământului informat și protecția drepturilor participanților, până la ghidarea desfășurării etice a studiilor clinice și folosirea tehnologiilor emergente, cadrele legislative au fost instrumentale în menținerea integrității și a standardelor etice. Studiile analizate evidențiază interacțiunea critică dintre legislație și etică, demonstrând cum structurile legale solide sprijină practicile responsabile de cercetare și favorizează încrederea publică în progresele științifice. Pe măsură ce cercetarea medicală evoluează în continuare, dezvoltarea și rafinarea reglementărilor legale vor rămâne esențiale pentru a răspunde noilor provocări etice și pentru a promova desfășurarea responsabilă a cercetării în beneficiul societății.

### **Lista lucrărilor științifice publicate care fac parte integrantă din teza de doctorat:**

1. **Tănase Alina Doina**, Manea A, Scurtu AD, Bratu LM, Chioran D, Dolghi A, Alexoi I, Abed H, Lazureanu V, Dehelean CA. The "Invisible Enemy" SARS-CoV-2: Viral Spread and Drug Treatment. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Feb 10;58(2):261. DOI: 10.3390/medicina58020261. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina58020261>  
**FI ISI: 2.430, indexed Pub Med**
2. **Tănase Alina Doina**, Fnu O, Cristescu DM, Barata PI, David D, Petrescu EL, Bojoga DE, Hoinoiu T, Blidisel A. Assessing the Utility of Prediction Scores PAINT, ISARIC4C, CHIS, and COVID-GRAM at Admission and Seven Days after Symptom Onset for COVID-19 Mortality. *J Pers Med*. 2024 Sep 11;14(9):966. DOI: 10.3390/jpm14090966. Available from: <https://doi.org/10.3390/jpm14090966>  
**FI ISI: 3.00, indexed Pub Med**
3. **Tănase Alina Doina**, Petrescu EL, Hoinoiu T, Bojoga DE, Timar B. External Validation of the Predictive Accuracy of Clinical and Immunological Scores in COVID-19 Outcomes in a Retrospective Cohort Study. *Biomedicines*. 2024 Oct 31;12(11):2495. DOI: 10.3390/biomedicines12112495. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112495>  
**FI ISI: 3.9, indexed Pub Med**
4. **Tănase Alina Doina**, Bojoga DE, Crăciunescu EL, Pop DM, Novac AC, Negruțiu ML, Timar B. Ethics and medical legislation in retrospective experimental studies: The role and importance of the legislative aspect. *Rom J Oral Rehabil*. 2024;1(16):27. DOI: 10.6261/RJOR.2024.1.16.27. Available from: <https://rjor.ro/ethics-and-medical-legislation-in-retrospective-experimental-studies-the-role-and-importance-of-the-legislative-aspect/>.  
**FI ISI: 0.6**
5. **Tănase Alina Doina**, Sinescu C, Petrescu EL, Pop DM, Novac AC, Negruțiu ML, Bojoga DE. Ethical and legal considerations in research studies involving human embryos. *Rom J Oral Rehabil*. 2024;3(16):58. DOI: 10.6261/RJOR.2024.3.16.58. Available from: <https://rjor.ro/ethical-and-legal-considerations-in-research-studies-involving-human-embryos/>.  
**FI ISI: 0.6**

### **Date privind evoluția și conținutul cercetării științifice**

Cercetarea medicală, fie ea retrospectivă sau prospectivă, este modelată de un peisaj etic, juridic și științific în continuă evoluție. Studiile retrospective analizează date existente ori probe biologice, în timp ce studiile prospective colectează date noi de la participanți conform unui protocol bine stabilit. Dezbaterile care înconjoară aceste două tipuri de studii sunt complexe, implicând preocupări privind confidențialitatea, consimțământul informat, rigoarea

metodologică și distribuția echitabilă a beneficiilor cercetării.

## **I. STUDIU 1: „INAMICUL INVIZIBIL” SARS-COV-2: RĂSPÂNDIRE VIRALĂ ȘI TRATAMENTUL FARMACOLOGIC.**

Din perspectiva juridică, tendințele în litigiile legate de malpraxis post-COVID-19 încep să iasă la iveală, însă impactul lor deplin se va vedea în timp. Circumstanțele extraordinare cu care s-au confruntat lucrătorii medicali, inclusiv redirecționarea resurselor cheie și standardele de îngrijire în continuă schimbare, vor fi evaluate în instanță. Tribunalele vor analiza dacă medicii au aplicat cele mai bune cunoștințe disponibile la acel moment, chiar dacă descoperiri ulterioare au indicat alte abordări. Această perspectivă retrospectivă necesită o documentare riguroasă și decizii clinice bine justificate.

Cu ajutorul datelor în timp real provenite din medii diverse, agențiile internaționale din domeniul sănătății continuă să urmărească evoluția variantelor, apariția infectărilor la persoanele vaccinate și eficiența terapiilor. Tehnologia sprijină și modelarea epidemiologică, precum și planificarea pe diverse scenarii. Astfel de analize anticipate pot scoate la iveală punctele vulnerabile încă neacoperite, cum ar fi accesul inechitabil la asistență medicală în zone cu resurse limitate. În cele din urmă, o strategie colectivă, întemeiată pe etică și pe implicarea diverselor categorii sociale, rămâne cea mai bună apărare împotriva urgențelor de sănătate. Capacitatea de reacție rapidă și hotărâtă la noile patogeni, precum și disponibilitatea de a partaja date și resurse, vor determina succesul viitor în prevenirea sau controlul epidemiilor, înainte ca acestea să degenereze în crize de proporții.

Comunitatea științifică atrage atenția că sfârșitul fazei acute a COVID-19 nu trebuie să inducă un sentiment de autosuficiență. Este nevoie de cercetare continuă privind durata de persistență a imunității și posibilitatea protecției încrucișate față de variante emergente. Monitorizarea noilor coronavirusuri în mediul sălbatic, în special în populațiile de lilieci și alte animale, ar putea oferi un sistem valoros de avertizare timpurie. De asemenea, dezvoltarea capacității de secvențiere genomică rapidă la nivel global este fundamentală, deoarece detectarea precoce a unor schimbări genomice importante poate semnala sistemelor de sănătate să intensifice testarea, să adapteze metodele de diagnostic și să accelereze actualizarea vaccinurilor.

În final, COVID-19 a imprimat deja o amprentă de neșters asupra medicinei moderne. A accelerat adoptarea vaccinurilor cu ARNm și a favorizat apariția unor antivirale noi, dar a evidențiat și provocările etice, juridice și psihologice inerente urgențelor de sănătate publică de mare amploare. Provocarea actuală este să valorificăm aceste lecții pentru a lăsa sistemele de

sănătate, cadrele juridice internaționale și comunitățile mai bine pregătite și mai coerente în fața viitoarelor amenințări infecțioase. În cele din urmă, colaborarea între multiple domenii, vigilența continuă și alocarea echitabilă a resurselor reprezintă triada de priorități în reconstrucția și fortificarea post-pandemie.

## **II. STUDIUL 2: EVALUAREA UTILITĂȚII SCORURILOR DE PREVIZIUNE PAINT, ISARIC4C, CHIS ȘI COVID-GRAM LA INTERNARE ȘI LA ȘAPTE ZILE DE LA DEBUTUL SIMPTOMELOR PENTRU MORTALITATEA COVID-19.**

Creșterea continuă a numărului de cazuri de COVID-19 a evidențiat nevoia urgentă de a identifica pacienții cu cel mai mare risc de progresie severă, inclusiv riscuri sporite de mortalitate. Pentru a răspunde acestei provocări, instrumentele de predicție clinică au fost dezvoltate și optimizate într-un ritm remarcabil, oferind clinicienilor abordări sistematice pentru a anticipa evoluțiile nefavorabile [285,286,287]. Aceste modele facilitează stratificarea pacienților în funcție de riscul de severitate a bolii, permițând astfel o alocare mai rațională a resurselor limitate din domeniul sănătății și intervenții terapeutice la momentul oportun. Pe măsură ce au apărut noi variante și caracteristicile bolii s-au modificat, aceste scoruri au necesitat reevaluări continue pentru a-și menține relevanța.

Astfel de scoruri de predicție au devenit vitale în practica clinică standard. Ele integrează date variate — de la factori demografici la parametri de laborator — pentru a estima probabilitatea de complicații.

În acest context, cercetarea de față a comparat patru instrumente notabile de predicție pentru COVID-19: PAINT, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM. Aceste scoruri au fost evaluate atât la internarea în spital, cât și la o săptămână de la debutul simptomelor, pentru a stabili acuratețea în estimarea riscului de mortalitate într-un lot de pacienți cu COVID-19 internați. Prin analizarea acestor modele în condiții clinice în schimbare, studiul și-a propus să evidențieze care scor — sau combinație de scoruri — ar putea susține cel mai bine intervenții țintite și aplicate la timp, cu potențial de a reduce mortalitatea într-o perioadă în care sistemele de sănătate rămân sever solicitate.

Studiul a respectat principii etice riguroase, în conformitate cu ghidurile Declarației de la Helsinki, precum și cu reglementările locale și internaționale care guvernează cercetarea clinică [296]. A fost obținută aprobarea Comisiei de Etică Locală a Spitalului Clinic Județean

de Urgență Pius Brînzeu din Timiș, în conformitate cu prevederile articolului 167 din Legea nr. 95/2006, art. 28, capitolul VIII din ordinul 904/2006 și Directivele UE GCP 2005/28/CE, precum și cu ghidurile Conferinței Internaționale de Armonizare a Cerințelor Tehnice pentru Înregistrarea Produselor Farmaceutice de Uz Uman (ICH). Aceste directive subliniază imperativul moral de protejare a autonomiei, bunăstării și siguranței pacienților pe toată durata studiului.

Toate protocoalele de studiu au îndeplinit criterii stricte de protecție a datelor, inclusiv Regulamentul General privind Protecția Datelor (GDPR), garantând că informațiile colectate despre pacienți au rămas confidențiale și anonimizate. Măsurile de anonimizare au inclus eliminarea sau mascarea oricăror identificatori direcți ori indirecti care ar fi putut lega datele de indivizi specifici [297].

Criteriile de selecție au inclus adulți de 18 ani sau peste, internați cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR. Au fost incluși exclusiv pacienți cu diabet, pentru a reprezenta un grup comorbid semnificativ, dat fiind impactul profund pe care diabetul îl poate avea asupra prognosticului COVID-19 [299]. S-a cerut ca pacienții să dispună de suficiente date clinice pentru calcularea scorurilor PAIN, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM atât la internare, cât și în ziua a șaptea de la debutul simptomelor.

În cele din urmă, datele prezentate aici întăresc ideea că scorurile PAIN, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM pot fi folosite eficient pentru stratificarea riscului în diferite etape ale spitalizării. Folosirea lor, individual sau comparativ, poate releva multiple dimensiuni ale severității bolii — imunologică, inflamatorie și respiratorie — fiecare fiind relevantă în felul său. Îmbunătățiri viitoare ar putea duce la modele hibride, care să încorporeze cele mai puternice elemente din fiecare sistem, asigurând acuratețe maximă și aplicabilitate clinică.

Rigoarea metodologică în gestionarea datelor întărește încrederea în aceste concluzii. Prin aplicarea uniformă a definițiilor standard și revizuirii amănunțite ale foilor de observație, cercetătorii au minimizat erorile informaționale. Cu toate acestea, studii prospective ulterioare ar putea integra protocoale predefinite pentru colectarea biomarkerilor, asigurând intervale uniforme și metode tehnice consistente între centrele participante. O asemenea rigoare ar spori încrederea în reproductibilitatea și validitatea externă a rezultatelor.

În concluzie, aceste descoperiri evidențiază cum modelele de predicție bine concepute, precum PAIN, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM, pot identifica în mod fiabil pacienții cu COVID-19 aflați în situații clinice precare. Prin compararea performanței lor la internare și la șapte zile de la debutul simptomelor, studiul arată că măsurătorile dependente de timp cresc precizia de predicție. Această cunoaștere poate fi implementată cu ușurință pentru a optimiza

triajul, a rafina strategiile de îngrijire personalizată și, în final, a îmbunătăți perspectivele de supraviețuire ale pacienților afectați de această amenințare virală încă prezentă.

### **III. STUDIU 3: VALIDAREA EXTERNĂ A ACURATEȚEI SCORURILOR CLINICE ȘI IMUNOLOGICE ÎN PREVIZIONAREA EVOLUȚIILOR COVID-19 ÎNTR-UN STUDIU RETROSPECTIV DE COHORTĂ.**

În cadrul acestei investigații, cercetătorii au urmărit să verifice abilitatea scorurilor PAIN, ISARIC4C, CHIS și COVID-GRAM de a prezice mortalitatea intraspitalicească în rândul unui lot contemporan de pacienți spitalizați cu infecție SARS-CoV-2. În plus, s-a realizat o comparație directă cu scorurile SOFA și CURB-65, pentru a evidenția avantajele relative ale fiecăruia în estimarea riscului de deces. Un aspect de interes deosebit l-au reprezentat variațiile de acuratețe prognostică atunci când aceste scoruri au fost măsurate în două momente distincte: la internare și la șapte zile după debutul simptomelor asociate COVID-19. În același timp, s-a evaluat și supraviețuirea pacienților, precum și riscul de internare în secția de terapie intensivă (ATI), folosind praguri propuse de fiecare sistem de scor.

Studiul s-a desfășurat sub un cadru etic și legal strict, în conformitate cu Declarația de la Helsinki, asigurându-se măsuri de protecție a drepturilor și confidențialității pacienților participanți. Comitetul de Etică al Spitalului Clinic Județean de Urgență Pius Brînzeu din Timișoara a autorizat protocolul de cercetare (numărul de aprobare 25/2023), permițând o analiză retrospectivă a foilor de observație din perioada mai 2020 – mai 2023. Consimțământul informat a fost renunțat din punct de vedere etic, dat fiind caracterul retrospectiv al studiului și practica de anonimizare a datelor. Această derogare rămâne conformă cu legislația locală românească și cu reglementările Uniunii Europene, în special Regulamentul General privind Protecția Datelor (GDPR) și Regulamentul UE nr. 536/2014 privind studiile clinice. Respectarea acestor cerințe a asigurat de-identificarea datelor pacienților, protejând intimitatea și împiedicând dezvăluirea informațiilor medicale cu caracter personal.

O prioritate etică fundamentală în această analiză retrospectivă a fost menținerea unor mecanisme puternice de confidențialitate a datelor. Accesul la dosarele medicale electronice a fost limitat la personalul de studiu autorizat, iar identificateorii pacienților au fost sistematic eliminați înainte de interpretarea datelor. Aceste măsuri evidențiază o abordare atentă privind

gestionarea datelor pacienților, echilibrând nevoia de informații clinice cu dreptul indivizilor la anonimat. Prin același demers, s-au conceput protocoale de securitate a datelor, audituri periodice și sesiuni de informare pentru echipă, actualizate în funcție de schimbările din domeniul cercetării medicale în Uniunea Europeană. Ca parte a angajamentului etic continuu, echipa de cercetare a garantat că orice publicație ulterioară respectă anonimatul pacienților și include transparență legată de potențiale conflicte de interese sau surse de finanțare.

Pentru a fi incluși în studiu, s-au luat în considerare adulți de 18 ani sau mai mult, cu infecție SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR, care dispuneau de un set complet de parametri clinici și de laborator pentru calcularea celor șase scoruri atât la internare, cât și la șapte zile de la debutul simptomelor.

Toate cele șase scoruri au fost calculate cu rigurozitate conform criteriilor prezentate în publicațiile originale. Scorul PAINTE integrează prezența bolii pulmonare cronice, vârsta avansată peste 75 de ani, concentrații de IgM sub 0,84 mg/dL, un număr de celule NK sub 116,5 celule/ $\mu$ L și niveluri AST peste 25 U/L [319]. Scorul ISARIC4C al mortalității ia în considerare mai mulți factori de risc, inclusiv vârsta avansată, sexul, comorbiditățile, precum și indici de funcție respiratorie și inflamație sistemică [320]. Evaluarea CHIS se axează pe manifestările hiperinflamatorii în COVID-19, pe baza dovezilor de disfuncție hematologică, inflamație hepatică și creșteri ale citokinelor [321,322]. Instrumentul COVID-GRAM integrează vârsta, simptomele respiratorii, anumite comorbidități, numărul de limfocite și markerii inflamatori pentru a clasifica pacienții în funcție de severitatea preconizată [323]. În același timp, scorurile SOFA și CURB-65, utilizate frecvent în terapie intensivă și, respectiv, în practica medicală respiratorie, au fost recalibrate la contextul pandemic.

Concluzia generală evidențiază rolul valoros al acestor șase scoruri — PAINTE, ISARIC4C, CHIS, COVID-GRAM, SOFA și CURB-65 — în practica clinică de rutină pentru pacienții spitalizați cu COVID-19. Folosite cu discernământ, ele oferă o capacitate sporită de a identifica cei mai vulnerabili la agravări severe. Prin rafinarea aptitudinii de a estima prognosticul, clinicienii pot personaliza regimurile de tratament, pot prioritiza internările în ATI și pot optimiza strategiile de ventilație mecanică, reducând ideal rata de mortalitate la pacienții cu risc maxim. În schimb, pacienții catalogați cu risc scăzut pot fi feriți de tratamente invazive inutile ori de proceduri excesive, ceea ce se traduce printr-o mai bună alocare a resurselor. Această sinergie dintre scorarea obiectivă și expertiza medicului reprezintă un progres esențial în medicina erei pandemice.

### **Aprecierea conducătorului de doctorat în ceea ce privește datele științifice din teză**

Preocupările actuale privind cercetarea științifică în domeniul legislativ medical și etic se focusează pe ideea centrală de a respecta cât mai riguros integritatea etică a studiilor medicale științifice, fie că este vorba de unul retrospectiv, sau prospectiv. Tabloul legislativ prezintă o importanță semnificativă atât pentru echipa medicală, cât și pentru subiecții/materialele biologice considerate în studiile medicale. Prezenta teză de doctorat demonstrează un nivel ridicat al competențelor academice dobândite și de cercetare, doctoranda reunind într-o sinteză teoretică și aplicativă, aspecte care aduc în prim plan particularități și aspecte legate de implicațiile și rolul aspectelor etice în cercetarea medicală științifică.

Consimțământul informat este o cerință etică fundamentală, impusă de legislație, pentru protejarea autonomiei participanților la studiile medicale. Pandemia de COVID-19 a evidențiat necesitatea unor cadre legislative solide pentru gestionarea provocărilor etice emergente în cercetarea medicală accelerată. Studiile retrospective, precum cele care analizează date ale pacienților cu COVID-19, solicită legi stricte de protecție a datelor pentru garantarea confidențialității. Politicile legislative trebuie să se adapteze pentru a încorpora noile descoperiri științifice, cum ar fi apariția variantelor SARS-CoV-2, menținând astfel standarde etice în cercetare.

Considerațiile etice în cercetarea privind tratamentele medicamentoase, în special anticorpii monoclonali, sunt ghidate de legislație pentru a asigura siguranța pacienților și decizii informate. Cadrul legislativ trebuie să impună raportarea cuprinzătoare a eficacității și siguranței medicamentelor, pentru a spori transparența în cercetarea medicală. Variabilitatea în acuratețea scorurilor predictive de-a lungul timpului subliniază nevoia unei supravegheri legislative continue în aplicarea acestor instrumente.

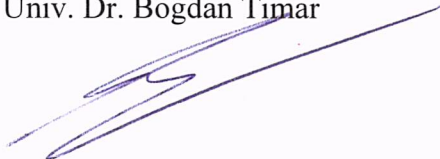
Măsurile legislative trebuie să promoveze colaborarea interdisciplinară pentru a aborda problemele etice complexe din cercetarea medicală. Rolul comitetelor de etică, prevăzut de legislație, este vital în supravegherea conducerii etice a studiilor retrospective și prospective. Viitoarele cadre legislative ar trebui să includă prevederi pentru utilizarea etică a tehnologiilor emergente în cercetarea medicală, cum ar fi modelele predictive bazate pe inteligență artificială. Disparitatea în cunoașterea eticii în rândul cercetătorilor evidențiază necesitatea

unor cerințe legislative pentru instruirea în etică în cadrul educației medicale. Legislația trebuie să implementeze mecanisme de responsabilizare pentru a aborda abaterile etice în cercetarea medicală, asigurând integritatea și încrederea publică.

Prezenta teză de doctorat conține date științifice bazate pe studii de mare interes medical și actualitate, elocvente în domeniul legislației medicale pentru cercetările științifice avansate.

Semnătură coordonator științific

Prof. Univ. Dr. Bogdan Timar



Semnătură doctorand

Tănase Doina Alina

