



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DO UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS JURÍDICAS E SOCIAIS
CURSO DE DIREITO**

CRISTIANE TAVARES DE ABREU LIMA

**OS LIMITES BIOÉTICOS E BIOJURÍDICOS DA
PESQUISA COM SERES HUMANOS NO BRASIL:
A PROTEÇÃO À VULNERABILIDADE DOS PARTICIPANTES DE
PESQUISAS COM NOVOS FÁRMACOS, MEDICAMENTOS,
VACINAS E TESTES DIAGNÓSTICOS**

Brasília

2009

CRISTIANE TAVARES DE ABREU LIMA

**OS LIMITES BIOÉTICOS E BIOJURÍDICOS DA
PESQUISA COM SERES HUMANOS NO BRASIL:
A PROTEÇÃO À VULNERABILIDADE DOS PARTICIPANTES DE
PESQUISAS COM NOVOS FÁRMACOS, MEDICAMENTOS,
VACINAS E TESTES DIAGNÓSTICOS**

Monografia apresentada como
requisito para conclusão do curso de
bacharelado em Direito do Centro
Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Luciana
Barbosa Musse

Brasília

2009

CRISTIANE TAVARES DE ABREU LIMA

**OS LIMITES BIOÉTICOS E BIOJURÍDICOS DA
PESQUISA COM SERES HUMANOS NO BRASIL:
A PROTEÇÃO À VULNERABILIDADE DOS PARTICIPANTES DE
PESQUISAS COM NOVOS FÁRMACOS, MEDICAMENTOS,
VACINAS E TESTES DIAGNÓSTICOS**

Monografia apresentada como
requisito para conclusão do curso de
bacharelado em Direito do Centro
Universitário de Brasília – UniCEUB.

Orientadora: Prof^a. Dra. Luciana
Barbosa Musse

Brasília-D.F., 19 de outubro de 2009.

Banca Examinadora

Prof^a Dra. Luciana Barbosa Musse
Orientadora

Prof.
Examinador

Prof.
Examinador

Dedico este trabalho à minha mãe que tanto me ajudou e sem a qual não teria concluído este desafio em tempo hábil.

AGRADECIMENTO

Agradeço, primeiramente, a minha orientadora Prof^a Dra. Luciana B. Musse, pela paciência, presteza, dedicação e por aceitar o desafio em tão pouco tempo.

Agradeço ao meu marido pela paciência, ajuda e incentivo.

À minha mãe e toda a minha família pelas orações, colaborações e incentivos.

Às minhas amigas Ana Carolina e Camila pelas correções e intermináveis leituras deste trabalho, bem como pelo enorme incentivo dado.

A vida é breve, a ciência é duradoura, a oportunidade é ardilosa, a experimentação é perigosa, o julgamento é difícil.

*Hipócrates
Aforisma I.1*

RESUMO

O presente trabalho tem o intuito de mostrar que a ausência de normas específicas ou a existência de um marco regulatório frouxo que legislem sobre a ética da vida, a Bioética, torna o ser humano mais vulnerável diante dos ambiciosos interesses das indústrias farmacêuticas. Estas indústrias são capazes de utilizarem-se das inúmeras lacunas das normas de países em desenvolvimento e da distorção de amplos princípios que regem as normas mundiais, para testar, em indivíduos e populações vulneráveis como crianças, idosos, presidiários, pessoas com transtornos mentais entre outros, novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Por meio da revisão de várias bibliografias e o confronto entre normas nacionais e internacionais, esta pesquisa demonstrou a fragilidade dos participantes de pesquisas clínicas diante destas normas que possuem procedimentos técnicos pouco detalhados e ausência de sanções previstas por lei específica. Evidencia assim, a necessidade de um olhar mais cauteloso de uma lei específica que tenha o intuito de proteger a vulnerabilidade do participante de pesquisas clínicas, principalmente quando os assuntos versarem sobre pontos críticos, como o consentimento livre e esclarecido, o pagamento ao participante, as pesquisas multicêntricas e seus procedimentos, *fast-track* e o *Double standard*, e o pós-pesquisa.

Palavras-chave: Pesquisas em seres humanos. Bioética. Biodireito. Vulnerabilidade.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMM	Associação Médica Mundial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIOMS	Council for International Organizations for Medical Sciences
CONEP	Comitê Nacional de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
EMA	European Medicines Agency
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
GCP	Good Clinical Practice
HIV/AIDS	Human Immunodeficiency Virus/ Acquired Immune Deficiency Syndrome
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
SBB	Sociedade Brasileira de Bioética
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UNISINOS	Universidade do Vale do Rio dos Sinos
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
WHO	World Health Organization
WMA	World Medical Association

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	9
1 UMA PERSPECTIVA BIOÉTICA E BIOJURÍDICA DAS PESQUISAS COM SERES HUMANOS.	11
1.1 A BIOÉTICA E SEU SURGIMENTO	13
1.1.1 <i>Teoria principialista</i>	18
1.1.2 <i>As escolas brasileiras de Bioética</i>	20
1.2 BIODIREITO E O SEU SURGIMENTO	24
1.3 A DISTINÇÃO ENTRE BIOÉTICA E O BIODIREITO.....	25
2 PESQUISAS CLÍNICAS: O SURGIMENTO DAS NORMAS NO MUNDO E NO BRASIL E CONCEITOS, MÉTODOS DE REALIZAÇÃO	28
2.1 O SURGIMENTO DAS NORMAS NO MUNDO E NO BRASIL	28
2.1.1 <i>O surgimento das normas brasileiras</i>	30
2.2 CONCEITOS	33
2.3 MÉTODOS DE REALIZAÇÃO	35
2.3.1 <i>Pesquisa Pré-clínica</i>	36
2.3.2 <i>Pesquisas clínicas</i>	37
3 A PROTEÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISAS DIANTE DAS VULNERABILIDADES GERADAS PELOS CONFLITOS DE INTERESSES..	41
3.1 O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	45
3.2 O PAGAMENTO A PARTICIPANTES DE PESQUISA.....	49
3.3 AS PESQUISAS MULTICÊNTRICAS, O DUPLO STANDARD E O “FAST-TRACK”	51
3.4 O USO EXTENSIVO DAS DROGAS E AS OBRIGAÇÕES PÓS-PESQUISA.....	54
CONSIDERAÇÕES FINAIS	56
REFERÊNCIAS.....	60
ANEXO A – RESOLUÇÃO N. 196/96.....	66
ANEXO B – RESOLUÇÃO N. 251/97.....	80
ANEXO C – RESOLUÇÃO N. 346/05.....	87

INTRODUÇÃO

O presente trabalho tem por escopo o estudo dos limites bioéticos e biojurídicos em pesquisas clínicas com seres humanos, na proteção às vulnerabilidades dos participantes de pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

Para o desenvolvimento do proposto, faz-se necessária uma breve revisão histórica constatando a crescente importância que os cuidados com os participantes de pesquisas vêm tendo no transcorrer do tempo.

Na segunda guerra mundial, cientistas ligados ao nazismo fizeram investigações científicas utilizando como participantes prisioneiros indefesos dos campos de concentração. Após os julgamentos pós-guerra destes criminosos, foi publicado o Código de Nuremberg, reconhecido como o documento fundamental para a ética da pesquisa com seres humanos, estabelecendo diretrizes e exigências que devem ser observadas nas pesquisas clínicas.

Em consonância com o Código de Nuremberg foi publicada a Declaração Universal dos Direitos Humanos em 1948 e em 1964, a Declaração de Helsinki trouxe normas disciplinadoras relacionadas às pesquisas clínicas. Nessa esteira, em 1971, Potter, biólogo e médico oncologista, apresentou um novo conceito na área biomédica: a Bioética. Hoje, utilizado com significação diferente, uma resposta ética às últimas circunstâncias originadas na ciência.

Em função do respeito aos parâmetros éticos que as pesquisas envolvendo seres humanos demandam, faz-se necessária a criação de um arcabouço jurídico, o qual é objeto de regulação pelo Estado, através do Biodireito. Esses aspectos foram tratados detalhadamente no 1º capítulo do estudo.

No capítulo 2, foi abordada a evolução das normas no Brasil com o destaque para a Resolução CNS n.º 196/96, marco histórico que visa assegurar os direitos dos participantes da pesquisa. Este normativo adota os referenciais básicos da Bioética com relação ao respeito à vontade e aos valores de indivíduos e grupos, perseguindo a minimização de danos e riscos, indicando que sejam atendidos os

interesses do participante com vistas a obter a equidade na distribuição de benefícios.

Tratou-se também no capítulo 2, os conceitos e métodos da pesquisa clínica em seres humanos, retratando suas quatro fases sucessivas e determinantes para que o medicamento possa ser liberado para comercialização e/ou disponibilizado para a população.

Qualquer pesquisa em seres humanos envolve riscos e exige cuidado no resguardo da dignidade do sujeito da pesquisa em suas dimensões física, psíquica, moral, intelectual e social. Para o atendimento deste quesito, é exigido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido dos sujeitos participantes e/ou dos seus representantes legais, manifestando a anuência de forma livre, sem dependência ou intimidação, após explicação detalhada dos objetivos, métodos, benefícios previstos e potenciais riscos da investigação clínica a que ele será submetido.

Porém, o TCLE não é suficiente para salvaguardar os voluntários e, no capítulo 3, serão reveladas as principais situações de vulnerabilidade a que os participantes de pesquisas estão expostos devido aos conflitos de interesse entre indústrias farmacêuticas, pesquisadores e participantes de pesquisas.

São identificados neste estudo, indivíduos com vulnerabilidade decorrente de sistemas econômico-sociais injustos, gerando pouca escolaridade e falta de acesso a cuidados de saúde básicos e/ou de fatores particulares como doenças graves que incentivam o voluntário a tomadas de decisão de risco nem sempre devidamente computado.

Também focalizamos neste último capítulo, as particularidades das pesquisas multicêntricas, os padrões de tratamento no processo de realização de pesquisa e o uso de *fast-track* e as obrigações no pós-pesquisa.

1 UMA PERSPECTIVA BIOÉTICA E BIOJURÍDICA DAS PESQUISAS COM SERES HUMANOS.

Em 1947, ao final da Segunda Guerra Mundial, um julgamento ocorreu em resposta às atrocidades praticadas por médicos nazistas nos campos de concentração de Auschwitz, que resultou na elaboração do primeiro Código Internacional de Ética em Pesquisas com Seres Humanos, o Código de Nuremberg. Maria Helena Diniz (2008, p. 397) afirma que o Código de Nuremberg:

[...] estabeleceu padrões de conduta ou procedimentos éticos a serem seguidos em experiências científicas com seres humanos, dando ênfase ao consentimento livre do participante e vedando pesquisa que tenha objetivos políticos, bélicos ou eugênicos.

Infelizmente, os princípios e diretrizes deste Código não foram capazes de afetar os médicos de todo o mundo sobre o respeito devido aos participantes de pesquisas clínicas. Os médicos e pesquisadores da época acreditavam que o Código de Nuremberg era direcionado somente aos médicos bárbaros nazistas, nada tendo a modificar na ciência humanista praticada em países de política democrática (DINIZ, M.; 2008; DINIZ, D.; CORREA, 2001, p. 680).

Devido ao fato de os pesquisadores não levarem em consideração os princípios propostos no Código de Nuremberg, foram observadas situações em que o participante de pesquisa foi submetido a situações de desigualdade, vulnerabilidade e sofrimento moral. O ocorrido deveu-se ao fato de a preocupação dos cientistas estar somente nos ganhos do projeto de pesquisa, como o avanço científico ou o descobrimento da cura para uma doença, e não na pessoa do participante (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118).

Ainda quanto ao esboço histórico do tema, é preciso ressaltar que as barbáries cometidas por médicos e cientistas não são peculiaridades da Alemanha. Durante a 2ª guerra mundial, o Japão infectou seus prisioneiros chineses com bactérias de antraz, peste bubônica, cólera, entre outras, além de dissecá-los sem anestesia. Nos EUA, dentre os vários casos de experimentos desumanos, o Tuskegee Study, causou grande repercussão ao infectar um grupo de negros com o vírus da sífilis com o único intuito de acompanhar o desenvolvimento da doença sem

tratamento médico o qual já estava disponível naquela época (DINIZ, M.; 2008, p. 397; DINIZ, D.; GUILHEM, 2002, p. 18).

Diante destes fatos, ficou mais fácil mobilizar pessoas com o objetivo de elaborar Códigos e Declarações capazes de disseminar os princípios éticos e normatizar a execução das pesquisas biomédicas, sendo elas clínicas ou comportamentais, com a finalidade de recuperar e assegurar a dignidade dos participantes envolvidos nas pesquisas desde então (DINIZ, M.; 2008, p. 397-398; GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118).

Em consonância com o Código de Nuremberg, foi publicada a Declaração Universal dos Direitos Humanos em 1948 e, dezesseis anos mais tarde, em 1964, a Declaração de Helsinki trouxe normas disciplinadoras relacionadas às pesquisas clínicas, que utilizam seres humanos, diferenciando-as das pesquisas não terapêuticas. Porém, o surgimento das diretrizes e sua divulgação no meio científico não foram totalmente eficazes na medida em que os direitos dos participantes de pesquisa, como segurança, integridade e respeito não puderam ser assegurados (DINIZ, M.; 2008, p. 397-398; GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118).

Todos estes temas foram assuntos de inúmeros debates que tiveram início nesta época e se estendem até os dias de hoje, nos meios científicos e de profissionais da saúde. Os avanços biotecnológicos exigem a realização de pesquisas clínicas, como nos casos de novos fármacos, novas técnicas e equipamentos, afetando a relação entre pesquisadores e participantes. (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118).

A consolidação da participação sistemática de seres humanos em pesquisas e sua exposição a situações degradantes que motivaram Henry Beecher, um médico-anestesista, a publicar, em 1966, o artigo denominado *Ethics and Clinical Research*, que causou um grande impacto na comunidade científica ao comprovar que inúmeras pesquisas divulgadas em periódicos internacionalmente respeitados submeteram seus participantes a situações desrespeitosas (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118-119; DINIZ, D.; GUILHEM, 2002, p. 15-16).

Ficou claro no artigo que os cientistas/pesquisadores optavam por participantes vulneráveis: crianças, mulheres, idosos, deficientes mentais, soldados,

presidiários – pessoas que não se oporiam aos procedimentos adotados durante a pesquisa e incapazes de agir de forma moralmente ativa diante dos interessados na realização da pesquisa. Ou seja, mesmo obtendo o consentimento informado, documento de salvaguarda legal ou de mera rotina científica, os participantes ou seus responsáveis legais não teriam a total compreensão do experimento nem da forma como ocorreriam suas participações (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118-119; DINIZ, D; GUILHEM, 2002, p. 15-16).

De acordo com Debora Diniz e Dirce Guilhem (2002, p. 15-16), foi por meio deste artigo que Beecher constatou que 25% das pesquisas realizadas em seres humanos violavam eticamente os protocolos ou maltratavam os pacientes e apenas 4% apresentavam o termo de consentimento dos participantes. Assim é possível afirmar que o aumento dos recursos para pesquisas envolvendo seres humanos não foi acompanhado pela responsabilidade moral dos cientistas/pesquisadores.

Haja vista que (i) vários países consideraram os tratados humanitários internacionais normas demasiadamente distantes da realidade do momento e (ii) a população estar angustiada diante dos avanços biotecnológicos relacionados às pesquisas com seres humanos, tornou-se necessária a elaboração de uma forma para difundir os princípios morais, base para o desenvolvimento dos estudos. Não era mais permitida a supremacia do desenvolvimento científico em detrimento do bem-estar, saúde e dignidade humana (DINIZ; GUILHEM, 2002, p.17-19).

Esses fatos contribuíram para o surgimento do que atualmente se denomina bioética. Dessa forma, faz-se mister analisar sob o ponto de vista histórico o surgimento da bioética e demonstrar alguns tópicos das diretrizes brasileiras que normatizam as pesquisas clínicas no Brasil para que sirvam de base para futuras discussões sobre as questões que envolvem as pesquisas com seres humanos (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 118).

1.1 A BIOÉTICA E SEU SURGIMENTO

Quase que concomitante à publicação do artigo de Beecher, em 1971, houve a divulgação da obra *Bioethics: Bridge to the Future*, do autor Van Rensselaer

Potter, biólogo e médico oncologista, que introduziu um novo conceito na área biomédica: o de Bioética (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 119). Para Correia (2002, p. 30), Bioética é uma nova acepção das palavras ética e vida que combinadas significam ética da vida.

Nesse momento, surgiu um novo preceito que apelaria às ciências biológicas e práticas médicas para aprimorar a qualidade de vida do homem e assegurar a sua sobrevivência na Terra, resguardando a dignidade humana, em face dos perigos existentes pelo crescimento descuidado da tecnologia industrial e do progresso científico. Inicialmente, a bioética estaria relacionada com o equilíbrio e a preservação dos seres humanos e do próprio planeta, avaliando as implicações dos aspectos éticos na sociedade e nas relações entre homens e seres vivos (DINIZ, M., 2008, p. 9; NAVES, 2002, p. 131; CARVALHO, FERRAZ; 2002, p. 456).

Potter, em sua obra, defende uma bioética global, um sistema que tem por fim “a definição e o desenvolvimento a longo prazo de uma ética para a sobrevivência humana sustentável” (2001, p. 338). Pessini e Barchifontaine (2005, p.15) vêm na definição sobre bioética de Potter, a busca da promoção e da defesa da dignidade humana e da qualidade de vida, extrapolando o lado humano e abarcando uma realidade cósmico-ecológica.

O médico oncologista acreditava que a ciência e a humanidade eram duas culturas incapazes de interagir e, por isso, havia uma necessidade de se construir uma ponte para interligá-la. A criação desta nova disciplina tinha como intuito realizar o diálogo entre ser humano e meio ambiente (POTTER, 2001, p. 337-338; PESSINI, BARCHIFONTAINE, 2005, p. 35-36).

Para Garrafa, Kottow e Saada (2006, p.11):

[...] Potter imaginava a Bioética como uma visão de “ponte”, de uma ética que se relacionava com os fenômenos da vida humana no seu mais amplo sentido, incorporando não somente as questões biomédicas e também as sociais, mas especialmente os temas ambientais ligados à sustentabilidade do planeta [...].

O termo bioética enaltecia dois importantes ingredientes que considerava necessários para uma avaliação prudente: o conhecimento biológico associado aos valores humanos. O surgimento deste termo na década de 60 deveu-se a relevantes

processos de mudanças na sociedade que modificaram seu espírito em definitivo: o primeiro está relacionado a dilemas morais na prática biomédica em decorrência do enorme desenvolvimento tecnológico-científico; o segundo, refere-se à conquista dos direitos civis que desencadeou diversos movimentos sociais que defendiam as classes minoritárias ou menosprezadas como os negros, as mulheres, *hippies* entre outros (DINIZ, D.; GUILHEM, D., 2002, p.12-13).

A Bioética advém da sociedade do bem-estar, pós-Revolução Industrial, e da expansão dos chamados Direitos Humanos, fatos que marcaram a passagem do Estado de Direito para o Estado de Justiça. A Bioética passa a se responsabilizar pelos cuidados frente à ameaça à vida humana e aos direitos das gerações futuras. Pode-se dizer, então, que a bioética surgiu “como a principal resposta no campo ético a essas grandes mudanças” (DINIZ, D.; GUILHEM, D. 2002, p.12-13; CORREIA, 2002, p. 31).

Mesmo não sendo um consenso entre os acadêmicos e cientistas, Potter ainda é considerado, por muitos, como referência histórica e de pensamentos. Em suas obras, deixava claro que não havia como separar os valores éticos dos fatos biológicos. Para ele, a bioética deveria ser isenta de interesses morais para vigiar eticamente o desenvolvimento científico (DINIZ, D., GUILHEM, 2002, p. 11-12).

Atualmente, porém, o termo bioética é empregado com um sentido diferente, é a ética das ciências da vida, tornando-se assim, uma ética biomédica. Esse novo enfoque foi inicialmente apontado por André Hellengers, obstetra holandês, em 1971, seis meses após a publicação de Potter, quando oficializou a disciplina Bioética, instituindo um centro de estudos de reprodução humana e bioética, mais tarde conhecido como Instituto Kennedy de Bioética. Posteriormente, essa visão aplicada às práticas biomédicas seria consolidada com a divulgação da obra *Encyclopedia of Bioethics*, em 1978 (DINIZ, M., 2008, p. 9; PESSINI; BARCHIFONTAINE, 2005, p. 35-36).

A publicação desta obra foi um marco para o estudo da bioética. Warren Reich compilou centenas de artigos inéditos. Na primeira edição, a bioética foi conceituada como “o estudo sistemático da conduta humana no contexto das ciências da vida e da saúde, sendo tal conduta referente a valores e princípios

morais”. A edição foi revista e ampliada em 1995. Já nessa edição, a bioética passou a ser “o estudo das dimensões morais nas ciências da vida e da saúde, em um contexto interdisciplinar”. Na última versão publicada em 2004, a bioética foi definida como “o exame moral interdisciplinar e ético das dimensões da conduta humana nas áreas das ciências da vida e da saúde”. (COSTA, 2008, p. 26-27).

A bioética alcança, desta forma, uma resposta ética às novas situações originadas na ciência, no escopo da saúde, relacionadas com a prática científica e biotecnológica, mas também, com as rotinas decorrentes da degradação do meio ambiente, da destruição do equilíbrio ecológico e do uso de armas químicas. A bioética engloba a macrobioética de Potter, que abrange as matérias ecológicas que visam preservar a vida humana, e a microbioética de Hellegers, que trata das relações entre médico, paciente, instituições de saúde e profissionais da saúde (DINIZ, M; 2008, p. 11).

A necessidade desta eticidade foi gerada devido ao enorme desconforto ocasionado pela publicação de pesquisas como as reveladas por Beecher, de ponto de vista extremamente questionável no que pertine à proteção dos participantes de pesquisas. A população começou a perceber que os métodos não estavam moralmente corretos nas áreas médicas, científicas e tecnológicas, o que gerou alterações nos padrões morais entre medico/pesquisador e paciente, abrindo espaços para a consolidação acadêmica da bioética (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 119-120).

Em resposta às denúncias de exploração e maus tratos em pesquisas com seres humanos, o Governo dos EUA, instituiu a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, no ano de 1974, com o objetivo de identificar os princípios éticos norteadores das pesquisas clínicas (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 119-120; DINIZ, D.; GUILHEM, 2002, p. 21).

Após quatro anos, foi promulgado *The Belmont Report*, fruto do trabalho realizado por esta Comissão e considerado um divisor de águas para a ética aplicada e uma referência normativa e histórica da bioética. Tinha como proposta três princípios básicos, sempre articulados entre si, e enraizados nas tradições

morais, com a finalidade de salvaguardar a dignidade dos participantes dos estudos (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 119-120; DINIZ, D., GUILHEM, 2002, p. 22-23).

Os três princípios citados são: (i) respeito pelas pessoas, (ii) beneficência e (iii) justiça os quais deveriam determinar os alicerces sobre os quais seriam formulados, criticados e implementados os protocolos de pesquisa. Além disso, como forma de salvaguardar o respeito pelos participantes de pesquisas, o Relatório de Belmont destaca a relevância da obtenção do consentimento informado, de forma livre e esclarecida (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 119-120; CARVALHO, FERRAZ; 2002, p. 457).

Após o Relatório de Belmont, surgiram vários outros documentos relativos ao tema, entre eles: as Diretrizes Internacionais para a Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (1991), as Diretrizes Éticas Internacionais para a Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (1993/2008) elaboradas pelo *Council For International Organizations for Medical Sciences* – CIOMS – em parceria com a World Health Organization (WHO), conhecida no Brasil por Organização Mundial de Saúde (OMS), e as Diretrizes Sobre Boas Práticas Clínicas para Ensaio Farmacêuticos (OMS, 1995-1997), todos eles com o intuito de preservar a integridade e dar proteção aos indivíduos vulneráveis (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 120).

No ano seguinte à promulgação do Relatório, Tom Beauchamp e James Childress publicam sua 1ª edição da obra *Principles of biomedical ethics*, tida como referência da bioética principialista anglo-saxônica. O trabalho trouxe inovações como a alteração do princípio do respeito pelas pessoas para o princípio do respeito à autonomia, incorporando aos três princípios já mencionados, um quarto, o da não-maleficência, que foi diferenciado do princípio da beneficência (GARRAFA, KOTTOW, SAADA, 2006, p. 11-12; BEAUCHAMP, CHILDRESS, 2002, p.11).

Esta obra, de acordo com Dirce Guilhem, Maria L. C. Oliveira e Maria Helena S. Carneiro (2005, p.121, grifo nosso):

[...] transformou-se na primeira tentativa de instrumentalizar os dilemas éticos relativos à saúde das pessoas no mundo

contemporâneo através da institucionalização de “ferramentas morais” que a partir de então, ficaram conhecidas na literatura especializada por princípios éticos, quais sejam: **autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça.**

1.1.1 TEORIA PRINCIPIALISTA

A teoria principialista de Beauchamp e Childress, como é denominada a teoria dos quatro princípios éticos (respeito à autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça) e será detalhada a seguir, foi confundida com a própria bioética, visto ser a teoria predominante por duas décadas (DINIZ, D.; GUILHEM, p. 25-26). Ela foi muito bem difundida no meio médico-científico por suprir uma necessidade de segurança moral e certezas em uma época de muitas mudanças no entendimento ético sobre cuidados clínicos (BEAUCHAMP, CHILDRESS, 2002, p. 12).

O primeiro princípio a ser analisado será o respeito à autonomia por ser de grande importância e de essencial entendimento, pois os demais princípios qualificam e enriquecem a natureza e a importância deste (BEAUCHAMP, CHILDRESS, 2002, p. 137).

Autonomia é o mesmo que autogoverno, escolha individual, privacidade, respeitar vontades e valores morais, pertencer a si mesmo, poder fazer escolhas. O princípio implica tratar as pessoas de forma a capacitá-las para que possam conduzir suas próprias vidas da forma como acharem conveniente, garantindo ao paciente o direito de decidir o seu destino. Já o desrespeito requer atitudes e ações negativas que ignoram, afrontam ou destroem a autonomia dos outros (FABRIZ, 2003, p. 109; CARVALHO, FERRAZ; 2002, p. 457; BEAUCHAMP, CHILDRESS, 2002, p. 137).

A não-maleficência é a abstenção de toda a ação que tenha como intuito lesionar ou causar o mal a alguém. O princípio estabelece a obrigação de não acarretar o mal intencionalmente. Já a beneficência, que significa ter atos de compaixão e caridade em benefícios de outrem, pode ser dividida em três obrigações diferentes: a de evitar que males ou danos ocorram, de afastar qualquer mal ou dano, de fazer e instigar o bem. As ações de não prejudicar alguém são

completamente diferentes das ações em benefício de outros (CARVALHO, FERRAZ; 2002, p. 457; BEAUCHAMP, CHILDRESS, 2002, p. 209-217, 281-295).

Os princípios e as regras referentes à beneficência podem ser diferenciados dos princípios e regras da não-maleficência de diversas maneiras. De acordo com Beauchamp e Childress (2002, p. 284):

[...] as regras da não maleficência (i) são proibições negativas de ações, que (ii) devem ser obedecidas de modo imparcial e que (iii) servem de base a proibições legais de certas formas de conduta. Em contraposição, as regras de beneficência (i) apresentam exigências positivas de ação, sendo que (ii) nem sempre precisam ser obedecidas de modo imparcial e (iii) raramente - ou nunca - servem de base a punições legais contra quem deixa de aderir a elas.

O axioma “maximizar benefícios, minimizando danos” obriga a comunidade médica-científica a praticar o bem para preservar os interesses da sociedade e resguardar a dignidade do ser humano. É esse o princípio que impele o pesquisador/cientista a proporcionar uma melhor qualidade de vida ao participante da pesquisa (CARVALHO; FERRAZ; 2002, p. 457; FABRIZ, 2003, p. 107).

E, por fim, o princípio da justiça, que pode ser compreendido como qualquer tratamento justo, equitativo e adequado, considerando o que é devido a cada um. O princípio garante uma distribuição justa, equânime e universal dos meios, bens, serviços e benefícios. Portanto, a injustiça está relacionada a uma ação ou omissão que nega um benefício a alguém que detém o direito ou não distribui o ônus de forma justa (FABRIZ, 2003, p. 111-112; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002, p. 352).

Contudo, para alguns estudiosos, a teoria principialista aparentava ser inapta ou impotente para esclarecer, compreender, apresentar soluções e intervir nas questões socioeconômicas e sanitárias coletivas existentes na maioria dos países em desenvolvimento (GARRAFA; KOTTOW; SAADA, 2006, p. 11).

1.1.2 AS ESCOLAS BRASILEIRAS DE BIOÉTICA

No Brasil, vários bioeticistas criticaram a teoria existente e formularam novas propostas de revisão epistemológica a fim de melhor atender aos dilemas morais que angustiavam a sociedade.

A criação da Sociedade Brasileira de Bioética (SBB) e os movimentos sociais existentes na época, principalmente a Reforma Sanitária, que adicionou o direito a saúde à Constituição Federal, foram de extrema relevância para a criação de seis escolas de pensamentos bioéticos que vêm se destacando nos últimos quinze anos, sendo elas: a Bioética de Reflexão Autônoma; a Bioética de Proteção; a Bioética de Intervenção; Bioética e Teologia da Libertação; Bioética Feminista e a Bioética de Proteção Ambiental (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 162-163).

A Bioética de Reflexão Autônoma é a escola defendida por Marco Segre e Cláudio Cohen que acreditam que a ética está relacionada à compreensão sobre os conflitos da vida psíquica. A decisão ética baseia-se em três pré-requisitos: (i) a compreensão dos conflitos está configurada no âmbito da consciência individual, (ii) a reflexão autônoma, ou seja, posicionar-se de forma ativa frente aos dilemas morais, sempre se colocando entre a razão e a emoção, (iii) coerência nas atitudes. As normas só são válidas quando aceitas e compreendidas intimamente por cada indivíduo. Esta escola é considerada de grande importância para o aperfeiçoamento da ética dos instrumentos normativos (OLIVEIRA, A; VILLOUCA; 2004, p. 9; SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 163-165).

De acordo com Segre e Schramm (apud SIQUEIRA; PORTO; FORTES; 2007, p. 164):

[...] devem ser consideradas adequadas às práticas que propõem transformar a biologia humana na busca de uma melhor qualidade de vida das pessoas, desde que isso seja feito com razoável segurança científica.

A escola da Bioética de Proteção tem como representante principal o Dr. Fermin Roland Schramm, filósofo e responsável pela Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP/FIOCRUZ – RJ). Esta escola propõe que a “ação protetora” seja de

prevenção e promoção, com o intuito de resguardar o sujeito vulnerável de situações que ocasionem o adoecimento e realizar ações que propiciem uma melhor qualidade de vida por meio do fomento de sua autonomia (OLIVEIRA, A; VILLAPOUCA; 2004, p. 13-14; SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 166; SCHRAMM, 2003, p. 74).

Para Schramm, a Bioética está relacionada com o resguardo da qualidade da vida humana visto que a saúde é fator essencial para a conquista dessa qualidade. Porém, qualidade de vida é um conceito que está relacionado a direitos básicos amplos de todo cidadão, envolvendo não somente a boa saúde física e mental, mas também, boas condições sanitárias, de habitação, educação, trabalho e lazer (SCHRAMM, 2003, p. 74; SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 166-167).

De acordo com o filósofo, dois dos principais fatores causadores de tantas diferenças e injustiças na sociedade capitalista são a burocratização e a mercantilização das relações sociais, o que inclui o ser humano e seus interesses como mercadorias a serem negociadas e/ou vendidas (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 167).

[...] Além disso, a Bioética de Proteção diferencia a vulnerabilidade existencial, inerente à fatuidade da vida, da vulneração, relativa às circunstâncias sociais que aumentam a vulnerabilidade em decorrência de processos sociais que discriminam e estigmatizam grupos, segmentos ou populações. [...] O conceito de proteção aplicado aos problemas de saúde pública pretende integrar responsabilidade moral e eficácia pragmática, condição indispensável para legitimar políticas sanitárias universalistas como a do Sistema Único de Saúde (SUS). (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 167).

Já a Bioética de Intervenção, escola desenvolvida pelos pesquisadores Volnei Garrafa, Mauro Machado do Prado e Dora Porto no Núcleo de Pesquisa da Cátedra da UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília, tem como linha de reflexão a saúde como qualidade de vida, estendendo-se ao contexto social, admitindo as relações e o ambiente social como área de estudos e intervenção da Bioética (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 168).

Volnei Garrafa (2005, p. 133), representante desta linha de reflexão, aduz que:

[...] a questão ética adquire identidade pública. Não pode mais ser considerada apenas como uma questão de consciência a ser resolvida na esfera da autonomia, privada ou particular, de foro individual e exclusivamente íntimo. Hoje, ela cresce de importância no que diz respeito à análise das responsabilidades sanitárias e ambientais, assim como na interpretação histórico-social mais precisa dos quadros epidemiológicos, como também é essencial na determinação das formas de intervenção a serem programadas, na priorização das ações, na formação de pessoal... Enfim, na responsabilidade do Estado frente aos cidadãos, principalmente aqueles mais frágeis e necessitados, assim como frente à preservação da biodiversidade e do próprio ecossistema, patrimônios que devem ser preservados de modo sustentado para as gerações futuras.

Márcio Fabri dos Anjos, teólogo, é representante da escola de Bioética e Teologia da Libertação, a primeira escola a constatar a vulnerabilidade relacionada à pobreza e à exclusão social. A escola nasceu na América Latina e tem seu principal foco voltado para os marginalizados e excluídos socialmente o que demonstra total compatibilidade com os preceitos cristãos. Esta escola tinha como objetivo efetivar o diálogo entre a religião e a ciência (OLIVEIRA, A; VILLAPOUCA; 2004, p. 16-17; SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 173-175).

Acrescente-se, ainda, que a escola::

Defende com determinação a dignidade dos pobres e vulneráveis e não o faz guiada por proposições abstratas, mas sim apontando os responsáveis pelas mazelas sociais e identificando caminhos para a libertação (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 175).

A Bioética Feminista no Brasil está subdividida em duas linhas: a Bioética Crítica de Inspiração Feminista, desenvolvida pelas docentes da Universidade de Brasília, Dirce Guilhem e Debora Diniz; e a Bioética Feminista e Anti-Racista representada pela médica da Universidade Federal de Minas Gerais, Fátima de Oliveira (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 176).

A primeira linha aborda a vulnerabilidade da mulher diante de uma sociedade que as trata de forma assimétrica, marginalizando-as e estereotipando-as, subjugando-as a uma condição de vulnerabilidade vinculada ao gênero. (OLIVEIRA, A; VILLAPOUCA; 2004, p. 18). Esta escola propõe:

[...] 1) [...] uma epistemologia compensatória da desigualdade; 2) [...] uma ética do cuidar associada à ética do poder; 3) [...] uma atenção às condições de vulnerabilidade; 4) [...] uma análise crítica das estruturas de poder presentes na sociedade e sua influência lesiva na escolha das pessoas, especialmente daquelas em situação de vulnerabilidade; 5) [...] uma prática ética e biomédica que contribua para o fim da desigualdade e da opressão; 6) [...] a adoção de um relativismo aberto de inspiração pluralista; 7) [...] o reconhecimento do erro moral da opressão; 8) [...] o pluralismo moral como exercício da liberdade; 9) [...] o indivíduo em sua rede de relações sociais; e, 10) [...] uma análise crítica dos pressupostos fundamentais e silenciosos da bioética (DINIZ, D.; GUILHEM, 1999).

A segunda linha defende que a Bioética Feminista não deve se prender somente as questões sobre gênero, aceitando que a vulnerabilidade também está relacionada às questões étnico-raciais, o que acarreta diversas formas de desigualdades, não só a social, como a educacional, a econômica, política entre outras (OLIVEIRA, A; VILLOUCA; 2004, p. 19; SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 177).

Para Fátima Oliveira (2003, p. 361):

É evidente a necessidade de os movimentos anti-racistas e feminista atuarem na Bioética, sobretudo visando superar a velha ética, originariamente racista, machista e até antimulher, para assim assegurar a construção de uma ética nova não-sexista, anti-racista e libertária, pois, [...] a bioética é um campo estratégico para o feminismo e a luta anti-racista.

A Bioética de Proteção Ambiental tem como seu principal representante, o docente da Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), José Roque Junges, e entende que o comportamento humano da sociedade moderna está deteriorando os recursos naturais e caminhando para uma catástrofe ambiental. Defende a proteção ao meio ambiente e a evolução de “uma autonomia egocêntrica para uma autonomia solidária” (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 180-182).

Junges (2006, p. 22) requer:

[...] uma mudança de paradigma na vida pessoal, na convivência social, na produção de bens de consumo e, principalmente, no relacionamento com a natureza. [...] Trata-se, no fundo, de uma transformação de mentalidade e visão de mundo. [...] A ecologia levanta críticas radicais à racionalidade moderna e ao sistema econômico-capitalista

A Bioética, independente da teoria adotada, trouxe novas perspectivas aos estudiosos da área de saúde pública. De forma geral, podemos perceber que todas as escolas apresentam características similares, pois defendem a proteção do vulnerável independente se mulher, negro, pobre, deficiente, incluindo até o meio ambiente em que vivem; e a proteção da dignidade humana, princípio fundamental e estruturante de um Estado Democrático de Direito (SIQUEIRA; PORTO; FORTES, 2007, p. 182).

1.2 BIODIREITO E O SEU SURGIMENTO

Para Heloísa Helena Barboza (2000, p. 212),

Biodireito é o ramo do Direito que trata da teoria, da legislação e da jurisprudência relativas às normas reguladoras da conduta humana em face dos avanços da Biologia, da Biotecnologia e da Medicina. [...] O objeto do Biodireito é matéria complexa, heterogênea e que confronta normas existentes que na maioria das vezes lhe são estranhas. Contudo, como integrante do nosso sistema jurídico deve, necessariamente, submeter-se aos princípios que o regem.

Em consonância com Barboza, De Plácido e Silva (2006, p. 223) define:

Biodireito é a positivação ou a tentativa de positivação das normas bioéticas; ou seja, a positivação jurídica de permissões de comportamentos médico-científicos e de sanções pelo descumprimento destas normas [...] Conjunto de leis positivadas que visam a estabelecer a obrigatoriedade de observância dos mandamentos bioéticos, mas também pode significar a discussão sobre a necessidade de adequação, ampliação ou restrição desta legislação.

Já Piñero (2002, p. 74) associa o termo Biodireito às questões normativas referentes à proteção da vida do ser humano, não deixando de citar as delimitações que devem existir para diminuir os impactos causados pelas descobertas biotecnológicas:

[...] a noção de biodireito deverá girar em torno daquelas proposições jurídicas que tem a vida como objeto principal. Cremos poder definir biodireito como aquele ramo do [...] a noção de biodireito deverá girar em torno saber jurídico, didaticamente autônomo, que tem por área de conhecimento o conjunto das proposições jurídicas atinentes,

imediate ou mediatamente, à vida, desde o momento em que surge o novo ser até o derradeiro momento em que não há mais vida, envolvendo, também, aquelas que têm por escopo delimitar o uso das novas tecnologias biomédicas.

Contudo, para Carvalho e Ferraz (2002, p. 459), o Biodireito é o propósito jurídico que considera uma interpretação sistêmica assentado nos princípios constitucionais e combinado com os princípios bioéticos.

Nesta mesma linha, Naves (2002, p. 135) considera o Biodireito um possuidor de um procedimento dogmático no qual normas de direito positivo formam uma estrutura de respostas intra-sistêmicas.

Ao analisar os inúmeros conceitos citados, é possível perceber que diferentes autores consideram o Biodireito um ramo do Direito Público que associa diversas normas já positivadas e os princípios bioéticos com o objetivo de normatizar as relações jurídicas entre os direitos e garantias fundamentais do homem e os avanços biotecnológicos, tendo como bem maior a proteção da dignidade humana.

1.3 A DISTINÇÃO ENTRE BIOÉTICA E O BIODIREITO

Apesar da Bioética e do Biodireito tutelarem o direito à vida e à saúde do ser humano como principais bens para a obtenção da dignidade humana, estes termos, o primeiro partindo do direito e o segundo partindo da ética e da filosofia, têm significados diferentes e não devem ser usados indistintamente (NAVES, 2002, p. 134).

Para Carvalho e Ferraz (2002, p. 458), as duas matérias não devem ser confundidas visto que, mesmo estando intimamente relacionadas, foram o avanço biotecnológico e suas conseqüências na moral da sociedade que acarretaram uma reação no Direito.

À medida que demonstra a insuficiência normativa dos arcabouços jurídicos, comprovadamente superados, no tempo e no espaço, ante os novos obstáculos, o desenvolvimento biomédico desperta, no cenário jurídico, a necessidade de reflexão assim como o fez no campo moral [...] (CARVALHO; FERRAZ; 2002, p. 459).

Para entender essa diferença entre os conceitos é necessário verificar o significado da relação entre os enfoques da zetética e da dogmática jurídica, idéias adotadas por Tércio Sampaio Ferraz Júnior e elucidadas por Bruno Torquato de Oliveira Naves.

Tércio Sampaio Ferraz Júnior (2008, p. 18-19) ensina:

Zetética significa perquirir; dogmática significa doutrinar, ensinar. O enfoque zetético é infinito, tem função especulativa e por isso se preocupa em saber o que é algo podendo questionar suas próprias premissas. Já o dogmático é finito, tem função diretiva, preocupa-se em orientar uma ação e tomar uma decisão, está preso às premissas e por isso não as discute.

Os enfoques zetético e o dogmático não se opõem, mas eles estão inter-relacionados. O primeiro enfoque parte sempre de uma prova e o importante é a pergunta realizada na investigação que será sempre posta em questionamento. A dúvida se instaura sobre todos os aspectos durante uma investigação deste tipo. A Bioética é fruto desta investigação, pois realiza infinitas perguntas abertas e parte de proposições frágeis e efêmeras (FERRAZ JÚNIOR, 2008, p. 20; NAVES, 2002, p. 135).

Já o enfoque dogmático, que tem como o fruto o Biodireito, parte de uma máxima, de um dogma. A dogmática não faz questionamentos sobre suas proposições, visto que a existência dessas é inquestionável, não ultrapassando o direito vigente. O importante nesta investigação é a resposta, que tem como objetivo direcionar uma ação para pôr fim a um conflito normativo (FERRAZ JÚNIOR, 2008, p. 20; NAVES, 2002, p. 135; MUSSE, 2008, p.23).

De acordo com Naves (2002, p. 135), “a zetética relaciona-se com a dogmática na medida em que fornece fundamentos, bases valorativas a serem incorporadas pelo sistema dogmático”.

A Dra Luciana Musse (2008, p. 25) sintetiza que “o biodireito, enquanto dogmática, corresponde ao resultado da interpretação dos doutrinadores acerca dos dilemas bioéticos e dos princípios que tornam possível a solução dos conflitos”.

A Bioética e o Biodireito devem manter constante guarda para que não sejam excedidas as fronteiras éticas impostas pelo respeito à dignidade da pessoa humana, à vida e à saúde. Ambos os ramos representam uma ponte para que sejam recuperadas as tradições humanistas e a dignidade do homem (CARVALHO, FERRAZ; 2002, p. 460; DINIZ, M.; 2008, p.19).

2 PESQUISAS CLÍNICAS: O SURGIMENTO DAS NORMAS NO MUNDO E NO BRASIL E CONCEITOS, MÉTODOS DE REALIZAÇÃO

2.1 O SURGIMENTO DAS NORMAS NO MUNDO E NO BRASIL

Os notórios desmandos praticados em prol da ciência motivaram a adoção de documentos normativos que elucidam padrões para a adequada utilização de seres humanos em pesquisas científicas. Assim, nos últimos decênios do século XX, assentou-se nos países do Primeiro Mundo, contundente fiscalização das investigações biomédicas. Em vista disso, houve uma mudança desses estudos para países cujos normativos éticos eram mais flexíveis (ARAÚJO, 2006, p. 21).

O Código de Nüremberg, como já demonstrado no capítulo anterior, foi o primeiro código de escopo internacional a tratar sobre a ética aplicada à pesquisa, sendo apontado como o “decálogo” do pesquisador. Este documento teve sua fundamentação no Tribunal Internacional de Nüremberg (1946), no qual ao findar a Segunda Guerra Mundial, vários médicos foram julgados por assassinatos, torturas e outras barbaridades cometidas “em nome da ciência”, mas, que na verdade, foram ações em nome dos interesses ideológicos de um Estado totalitário (ARAÚJO, 2006, p. 21-22).

A conduta eticamente inaceitável adotada pelas ciências em países desenvolvidos, colaborou para que a Associação Médica Mundial elaborasse a Declaração de Helsinki (1964), revista 8 vezes, nos anos de: 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e notas de esclarecimento em 2002 e 2004. Tinha o objetivo de acercar a classe médica dos conceitos contidos no Código de Nüremberg (COSTA, 2008, p 30).

Em sua primeira revisão foi introduzido o conceito de revisão do protocolo de pesquisa por um comitê independente, especializado no tema da ética em pesquisa. Essa se tornou a primeira diretriz a propor esse vínculo como um requisito fundamental para a realização de pesquisas incluindo participantes humanos. Foram estabelecidas normas disciplinadoras da pesquisa clínica combinadas com o tratamento, diferenciando-a de experimentação não terapêutica. Considerada por

muitos como a primeira padronização mundial para a pesquisa biomédica, esse documento proporciona proteção adicional para pessoas com autonomia diminuída e suscita precaução por parte do médico-pesquisador, quando esse envolve seus próprios pacientes na pesquisa (DINIZ, D.; CORRÊA, 2001, p. 680-681).

O Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) é uma organização internacional não-governamental que mantém colaboração com a Organização Mundial de Saúde (OMS). O CIOMS, no final da década de 1970, iniciou suas atividades na área da ética nas pesquisas biomédicas. No ano de 1982, a CIOMS e a OMS, editaram as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos (DINIZ, M.; 2008, p.405).

Logo após, com a pandemia HIV/AIDS e conseqüentes propostas de realização de ensaios de vacinas e medicamentos, há a necessidade da revisão e atualização das diretrizes. Assim, em 1993, surge uma nova versão do documento. Após esta data, surgem temas éticos para os quais as Diretrizes da CIOMS não continham dispositivos específicos e, por isso, em 2002, uma nova versão das Diretrizes é publicada (DINIZ, M.; 2008,p.405).

Essa última versão publicada engloba normatizações sobre o Consentimento Informado Individual, vedações de indução indevida à participação, orientações à pesquisa com sujeitos vulneráveis, o cuidado com a distribuição equitativa de riscos e benefícios e outros critérios na condução de ensaios e no trato com pacientes (DINIZ, M.; 2008, p. 405).

Ainda em 1977, a *Food and Drug Administration (FDA)*, órgão responsável por verificar a segurança e qualidade dos novos fármacos dos EUA, propôs um conjunto de normas para regulamentar as pesquisas clínicas com seres humanos. O objetivo desse documento, denominado *Good Clinical Practice (GCP)*, é garantir a qualidade das pesquisas clínicas (FDA, 2005). A *GCP* é um norteador ético composto por um conjunto de normas e orientações éticas e científicas para o desenho, condução, registros e divulgação de resultados de estudos clínicos (ARAÚJO, 2006, p. 26).

Estes documentos são, ainda nos dias de hoje, as principais normas de referência nos debates sobre a ética em pesquisas envolvendo seres humanos.

2.1.1 O SURGIMENTO DAS NORMAS BRASILEIRAS

De acordo com Quental e Salles Filho, (2006, p. 411), as pesquisas clínicas ocorrem, em maioria, com o intuito de gerar novos medicamentos e vacinas. Os documentos internacionais supracitados foram de grande importância para embasar as normas brasileiras sobre este assunto visto que sugerem medidas para garantir a adequação das pesquisas aos aspectos éticos vigentes.

Schlemper Júnior (2007, p. 249) afirma:

[...] os ensaios clínicos com fármacos são os que necessitam maior cuidado do ponto de vista ético, pois se caracteriza por intervenções seguidas de avaliação prospectiva de grupos de indivíduos com a presença de fatores de risco para os sujeitos do estudo [...].

As pesquisas clínicas com novas drogas e vacinas tiveram início no Brasil em 1902, na cidade de São Paulo com o médico Emilio Ribas, que repetiu os experimentos realizados em Cuba com relação à transmissão da febre amarela. Os médicos brasileiros auto-inocularam o vírus da doença para avaliar os efeitos da contaminação (GOLDIM, 2006, p. 17).

Desde então, a produção científica brasileira continuou sendo realizada de forma sistemática, especialmente por universidades e instituições de pesquisas. Mas até o ano de 1975, não havia diretrizes ou normas que subsidiassem a realização de pesquisas com seres humanos, até que o Conselho Federal de Medicina, por meio da Resolução 671/75, propôs a utilização da Declaração de Helsinki I, de 1964, como parâmetro para a condução/realização de pesquisas científicas com seres humanos no País. A partir de 1983, a Declaração de Helsinki II passou a ser utilizada, pelos pesquisadores brasileiros, conforme Resolução 1.098 do Ministério da Saúde (GOLDIM, 2006, p. 17).

A segunda metade da década de 1980 foi marcada por muitas discussões sobre as angústias e anseios que abarcavam a área da saúde no Brasil. Foi por meio destas discussões realizadas não somente por profissionais da área de saúde, mas também, por membros das comunidades, durante a 8ª Conferência Nacional de

Saúde, que foi elaborada a proposta de um Sistema Único e Descentralizado e da Lei Orgânica de Saúde (HOSSNE; ALBUQUERQUE; GOLDIM, 2007, p. 147).

Ainda neste mesmo período e em decorrência dos movimentos sociais, a Constituição Federal de 88 é promulgada trazendo em seu texto os princípios e garantias constitucionais bem como, em seu artigo 196, a obrigação do Estado em fornecer saúde e o direito dos cidadãos de exigí-la pelo que os Códigos de Ética Médica passam a incorporar os princípios bioéticos (HOSSNE; ALBUQUERQUE; GOLDIM, 2007, p. 148).

Cabe ressaltar que, em 1987, o livro **Experimentação com Seres Humanos** dos professores William S. Hossne e Sonia Vieira, trouxe grande repercussão no meio acadêmico com relação aos abusos das pesquisas em seres humanos. Diante disso, no ano seguinte, com a implantação do novo Conselho Nacional de Saúde, que tinha como principal objetivo estabelecer normas de políticas nacionais de saúde, foi publicada a **Resolução 01/88** que propunha as primeiras Normas de Pesquisa em Saúde (HOSSNE; ALBUQUERQUE; GOLDIM, 2007, p. 148; GOLDIM, 2006, p. 21).

Entre as principais normas instituídas pela Resolução supracitada, estão: a criação dos Comitês Internos de Ética e o uso do Consentimento Pós-Informado, requisitos obrigatórios a todas as instituições de pesquisa em saúde no Brasil. Além disso, a Resolução incorporou as normas éticas de proteção aos indivíduos pesquisados, assim como normas para a proteção dos próprios pesquisadores, trabalhadores das instituições de pesquisa e do meio ambiente (GUILHEM; GRECO, 2008, p. 89; HARDY et al., 2002, p. 408; GOLDIM, 2006, p. 21).

Mesmo com tantas inovações trazidas pelas primeiras Normas de Pesquisa em Saúde, sua implantação não teve o impacto esperado. Acredita-se que a não ocorrência deste impacto foi devido às atenções estarem voltadas para a construção do Sistema Único de Saúde (SUS) e, por isso, não houve, por um lado, a correta incorporação e divulgação pelas instituições de pesquisa, assim como não ocorreu, por outro lado, a fiscalização pelos órgãos governamentais responsáveis (HARDY et al., 2002, p. 408; GOLDIM, 2006, p. 22).

Devido ao resultado deste estudo e às demandas de setores industriais ligados às áreas de saúde, em 1995, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) constituiu um novo grupo de trabalho com o intuito de flexibilizar a realização de pesquisas em saúde. Após um extenso trabalho realizado por um grupo diversificado de profissionais e inúmeras discussões realizadas em audiências públicas, em outubro de 1996, foram aprovadas as novas Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos pelo Conselho Nacional de Saúde, que ficou conhecida como **Resolução n. 196/96**¹ (GOLDIM, 2006, p. 23).

Esta nova Resolução ampliou a abrangência em relação à Resolução 01/88, ao tratar de todas as pesquisas que envolvam seres humanos, inclusive nas áreas de Ciências Humanas. Ademais, instituiu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que é o documento legal que contém a anuência, autônoma e voluntária do participante de pesquisa (HARDY; BENTO; OSIS, 2002, p. 60; GOLDIM, 2006, p. 25).

O TCLE simplificou a rotina de criação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), que atuam no âmbito institucional; e criou, no âmbito nacional, o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), órgão vinculado ao Conselho Nacional de Saúde, e que tem como objetivo a atualização e detalhamento das diretrizes nacionais além da avaliação de projetos em áreas consideradas especiais (GOLDIM, 2006, p. 25).

Devido à ampla divulgação das novas diretrizes e normas durante a elaboração da Resolução 196/96 e da simplificação dos processos do CEP e do CONEP, muitas instituições se adequaram rapidamente às novas exigências o que ocasionou um grande impacto nas instituições detentoras de projetos de pesquisa em saúde (GOLDIM, 2006, p. 25-26).

No período de 1997 a 2005, a CONEP elaborou documentos complementares à Resolução 196/96 com a finalidade de detalhar questões de grande relevância, como as pesquisas em farmacologia (Res.251/97)², as pesquisas com reprodução humana (Res. 303/00), as que envolvem projetos multicêntricos (Res.346/05)³ e o

¹ Anexo A.

² Anexo B.

³ Anexo C.

uso de material biológico humano (Res. 247/05) entre outras (CASTILHO; KALIL, 2005, p. 346; VIEIRA; DINIZ, N.; SILVA, 2007, p. 88).

Ainda em 2005, a Lei de Biossegurança, de número 11.105, surgiu com o intuito de regular os incisos II, IV e V do artigo 225 da CF/88, causando grandes repercussões na área ética ao permitir, para fins de pesquisas e terapia, a utilização de células-tronco humanas, obtidas de embriões inviáveis ou congelados há três anos ou produzidos por fertilização *in vitro* (VIEIRA; DINIZ, N.; SILVA, 2007, p. 90; GOLDIM, 2006, p. 28).

2.2 CONCEITOS

A pesquisa em saúde no Brasil é dividida em 2 etapas: a pré-clínica, sendo realizada laboratorialmente e/ou em animais; e a clínica, realizada em seres humanos (GOLDIM, 2007, p. 67). Para este trabalho, serão enfocados, prioritariamente, os ensaios ou pesquisas clínicas, ou seja, os que utilizam seres humanos, para a produção de novos medicamentos, fármacos, vacinas e testes diagnósticos.

A pesquisa clínica, também chamada de ensaio clínico, são experimentos desenvolvidos, individual ou coletivamente, em seres humanos, doentes ou saudáveis, voluntários. Esta pesquisa objetiva desenvolver novos medicamentos, vacinas ou tratamento para a doença em estudo ou melhorar os já existentes, aprofundando o conhecimento sobre a patologia em questão (BRASIL, MS, INCA; 2009, p. 7; BRASIL, CNS, 1996; WMA, 2000).

Estas pesquisas seguem uma metodologia científica para avaliação dos , sendo que as informações obtidas compõem o Protocolo de Pesquisas do estudo. Este Protocolo contempla os aspectos descritivos fundamentais da pesquisa tais como as informações a respeito do participante da pesquisa, em relação aos pesquisadores e às instâncias responsáveis pelos estudos (BRASIL, MS, INCA; 2009, p. 7; BRASIL, CNS, 1996, WMA, 2000).

As pesquisas clínicas são desenvolvidas por instituições públicas e/ou privadas. Geralmente, ocorrem em instituições universitárias, hospitais e clínicas. Podem ser locais, respeitando a norma do país onde está sendo realizado o experimento ou internacionais, também chamadas de transnacionais ou multicêntricas, quando ocorrem em várias localidades, freqüentemente em diferentes países, respeitando as normas tanto locais quanto as internacionais (BRASIL, MS, INCA, 2009, p. 8).

Nestas pesquisas, a maioria dos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos envolve riscos e encargos. Em vista disso, as considerações relacionadas ao bem-estar dos seres humanos devem prevalecer sobre os interesses da ciência e sociedade. Esta pesquisa é delimitada por padrões éticos que fomentam o respeito por todos os seres humanos e protegem sua saúde e direitos. Certas populações de pesquisa são consideradas como vulneráveis, tais como crianças, idosos, mulheres grávidas, prisioneiros, pessoas com transtornos mentais entre outros, e desse modo, carecem de proteção especial. (WMA, 2000)

Em relação aos padrões éticos citados, é preciso salientar que os procedimentos técnicos devem estar em conformidade com os princípios científicos geralmente aceitos, com os conhecimentos da literatura científica e com a experimentação laboratorial, protegendo-se assim a vida, saúde, privacidade e dignidade do ser humano. As informações dos participantes devem ser mantidas sigilosas com o objetivo de minimizar o impacto do estudo na integridade física e mental, bem como na personalidade do paciente. O projeto de pesquisa deve ser previamente avaliado com relação às possíveis ameaças e só conduzido se a importância dos objetivos exceder os riscos e encargos inerentes ao paciente e ainda, sob a supervisão de médico competente e cientificamente qualificado (WMA, 2000).

Os participantes da pesquisa, antigamente conhecidos pelos jargões “usuários de pesquisas” e “sujeitos de pesquisa”, devem ser voluntários e devem ser informados quanto aos objetivos, benefícios, riscos, métodos, fontes de financiamento, conflitos de interesses e afiliações institucionais do pesquisador neste estudo. Após o perfeito entendimento pelo indivíduo, o médico obterá o consentimento espontâneo do paciente, ou de representante legalmente autorizado

(para participantes de pesquisa legalmente incompetentes) preferencialmente, por escrito (WMA, 2000). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é o documento em que deverão constar todas as informações supracitadas e a anuência do participante ou de seu representante. Este termo será mais bem explorado no próximo capítulo.

O Protocolo de Pesquisa, contendo claramente todos os dados do estudo a ser realizado e a documentação comprobatória, deve ser submetido à análise e à aprovação de um comitê de ética em pesquisa (CEP). Este comitê é um órgão colegiado, multidisciplinar, de caráter educativo, consultivo e deliberativo e tem o objetivo de salvaguardar os interesses dos participantes de pesquisas bem como tem o direito de monitorar os estudos em andamento (BRASIL, CNS, 1996; WMA, 2000).

Nos casos de pesquisas envolvendo as áreas temáticas como genética e reprodução humana, novos medicamentos, tratamentos e vacinas entre outros, o CEP deverá encaminhar a documentação junto com o parecer técnico para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O CONEP é um órgão colegiado vinculado ao Ministério da Saúde a quem compete avaliar os aspectos éticos das pesquisas que envolvam seres humanos além de adequar e atualizar as normas concernentes ao assunto (BRASIL, CNS, 1996).

Na publicação de resultados de pesquisa, tanto o autor quanto o editor têm obrigações éticas. O investigador tem de preservar a precisão das conclusões e independentemente de resultado negativo ou positivo, esse deve ser publicado ou estar disponível para publicação (WMA, 2000).

2.3 MÉTODOS DE REALIZAÇÃO

Devido à grande repercussão dos possíveis resultados das pesquisas com seres humanos, foi dedicada uma atenção especial às pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos e foram estabelecidas fases

ou diferentes etapas com o intuito de preservar a integridade e segurança dos participantes de pesquisas (GOLDIM, 2007, p. 67).

É por meio do Princípio da Precaução que justificaremos a proposta de realizar as pesquisas em etapas e/ou fases. Esse Princípio, afirma Hans Jonas (apud GOLDIM, 2007, p. 67), “estabelece que a existência de risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo”. Para Germano Schwartz (2004, p.156): “O princípio da precaução tem como objetivos preservar os benefícios do desenvolvimento científico e agir preventivamente no sentido de assegurar a saúde pública e o meio ambiente”.

Diversos países, com o intuito de regular o uso de medicamentos por seres humanos, estabeleceram padrões mínimos para liberação segura de uma nova droga no mercado. Para elaborar estas normas técnicas, avaliar novas solicitações, fiscalizar e acompanhar o uso destes medicamentos para a indicação informada foram criadas agências reguladoras responsáveis por tais atividades. No Brasil, a agência reguladora responsável é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), nos Estados Unidos é a Food and Drugs Administration (FDA) e na Europa é a European Medical Agency (EMA) (GOLDIM, 2007, p. 66).

2.3.1 PESQUISA PRÉ-CLÍNICA

A **Resolução 251/97** do Conselho Nacional da Saúde (CNS) dispõe que, as informações obtidas durante a fase pré-clínica ou fase zero, devem justificar a realização de pesquisas em seres humanos.

Os relatos desta fase, são desenvolvidos laboratorialmente ou testados em animais, devem conter o máximo de informações possíveis bem como método, modelos, tecidos, dados de farmacocinética e toxicologia. A avaliação toxicológica pode ser dividida em quatro estágios: toxicidade aguda, de doses repetidas, subcrônica e crônica, variando de acordo com o tempo de exposição. Os resultados devem gerar dados a cerca de efeitos, em relação a fertilidade, embriotoxicidade, mutagênese e oncogênese além de permitir comprovar a importância das

descobertas, as possíveis utilidades terapêuticas e perceber alguns dos riscos advindos com o seu uso (BRASIL, CNS, 1997, item IV.1.c, IV.1.h)

Não há um período pré-determinado para a conclusão desta fase. Ela deve variar de acordo com as especificidades do medicamento e com o período previsto para o seu uso terapêutico (GOLDIM, 2007, p. 67).

2.3.2 PESQUISAS CLÍNICAS

A pesquisa clínica envolve seres humanos e é subdividida em quatro fases. Estas fases são denominadas de I, II, III e IV, pois são sucessivas e escalonadas de acordo com o grau de complexidade e exposição, além de variar em nível crescente de conhecimento sobre os efeitos desta substância de acordo com os resultados obtidos na fase pré-clínica ou fase 0 (zero). Elas também se diferenciam pelos objetivos específicos de cada fase, pelo número e características dos participantes (GUILHEM, 2008, p. 390; GOLDIM, 2007, p. 68).

A Resolução 251/97 prevê que a pesquisa clínica de Fase I “é o primeiro estudo em seres humanos, em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo, ou nova formulação” de uma substância. Dependendo do tipo e da especialidade do objetivo desta fase, os estudos podem ocorrer com pacientes de grupos específicos, como portadores de HIV, portadores de doenças oncológicas, hemofílicos, entre outros. Estas pesquisas se propõem a estabelecer uma evolução preliminar da segurança, da tolerabilidade, características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, quando possível. (GOLDIM, 2007, p. 68).

Contudo, é nesta fase em que há o maior risco visto que as drogas são manipuladas em indivíduos que não terão nenhum benefício durante o tratamento, uma vez que são saudáveis. Essa é a condição na qual o participante fica mais desfavorecido, pois ao submeter os indivíduos a intervenções que podem lhe causar danos, verifica-se situação em que se requer do indivíduo que esse seja capaz de atuar simplesmente por altruísmo. (ROMERO, 2007, p. 37-38).

Os dados obtidos durante a fase I são de extrema importância para a realização dos estudos das fases subsequentes, pois estabelecem a variação das doses e o regime de administração a serem utilizados. (GOLDIM, 2007, p. 68).

A Fase II, também chamada Estudo Terapêutico Piloto, tem como objetivos apresentar a eficácia terapêutica e estabelecer a segurança, a um curto prazo, de um novo produto farmacêutico. Os estudos desta fase podem ocorrer em um número maior de participantes do que na fase I, mas não devem ultrapassar o limite de 1000 participantes. Estes indivíduos devem apresentar alguma patologia ou enfermidade para a qual a droga foi indicada ou tem sido avaliada. Geralmente, nestes estudos são pequenas as amostras, apenas uma única dose, com grandes medidas de controle para que possam ser estabelecidas as doses-respostas (fase II.a) que serão utilizadas na fase III do projeto. O principal resultado esperado é o de determinar a relação dano-benefício visto que já é possível observar casos de eventos adversos (fase II.b) (GUILHEM, 2008, p. 390; MARODIN; GOLDIM, 2009, p. 694; GOLDIM, 2007, p. 68).

Os estudos da Fase III, também chamado de Estudo Terapêutico Ampliado, têm como objetivos examinar os efeitos terapêuticos apontados na fase anterior, analisando os resultados, a curto e longo prazo, do risco/benefício, e, se estes efeitos, têm importância clínica e estatística a fim de justificar sua indicação a um grupo específico de pacientes. Nesta fase, os estudos seguem um protocolo único e são realizados com uma amostra maior de participantes, podendo ultrapassar a quantidade de 3000 indivíduos (GUILHEM, 2008, p. 390; MARODIN, GOLDIM, 2009, p. 694; GOLDIM, 2007, p. 68).

Ainda na fase III, é possível utilizar um placebo para comparação toda vez que houver incerteza sobre o potencial dos efeitos terapêuticos ou em relação ao risco associado do medicamento em teste e/ou quando não existir tratamento padrão no mercado. Fazer uso do placebo só é adequado nos casos de pesquisa, pois é uma técnica prevista e o paciente deve estar consciente desta possibilidade. Já no uso de forma assistencial, em virtude do paciente já apresentar um quadro vulnerável, poderá configurar um engano deliberado, o que seria eticamente inadequado. O pesquisador já tem o conhecimento dos riscos e benefícios para a

utilização do placebo nestas situações. (ANDRADE et al., 2007, p. 57; GOLDIM, 2007, p. 69).

Recentemente, esta fase foi subdividida em Fases 3a e 3b. A Fase 3a avalia a eficácia de drogas testadas em fases anteriores e a Fase 3b amplia o período de análise dos efeitos do novo medicamento ou a quantidade de participantes, além de ser realizada durante a tramitação do pedido de inscrição do novo fármaco (MARODIN; GOLDIM, 2009, p. 694).

De acordo com a Declaração de Helsinki VI, os estudos da Fase III devem sempre confrontar a nova substância em teste com o tratamento padrão disponível no mercado, independentemente de onde o estudo irá se realizar. A questão é: “tratamento disponível” em certa localidade pode não ser o melhor tratamento existente no mercado, o que pode gerar o estabelecimento de diferentes padrões éticos de acordo com o local onde estão acontecendo as pesquisas. Esta questão será aprofundada mais adiante, no próximo capítulo (GOLDIM, 2007, p. 69).

A fase IV é realizada após a comercialização do medicamento experimental. Tem como objetivo assegurar o valor terapêutico, determinar eventuais reações adversas, tanto as já conhecidas quanto certificar as não ocorridas, registrar e acompanhar nível de toxicidade, estratégias de tratamento, segurança de uso e interações medicamentosas visto que, nesta fase, só se pode fazer uso conforme as indicações autorizadas. Outro intuito dos estudos desta fase é o de realizar estudos comparativos de custo-efetividade entre o novo medicamento e os outros fármacos existentes no mercado (GUILHEM, 2008, p. 390; MARODIN; GOLDIM, 2009, p. 694; GOLDIM, 2007, p. 70).

Embora o produto já esteja no mercado autorizado para ser comercializado dentro das indicações para as quais foi aprovado, os estudos desta fase devem seguir todas as diretrizes éticas e cuidados científicos aplicados às fases anteriores. Caso haja interesse em usufruir do fármaco com outras indicações, que não as aprovadas pela agência reguladora, a pesquisa deverá ser reiniciada a partir da fase II, com algumas exceções (GOLDIM, 2007, p. 70).

Ainda que a nova terapêutica esteja em fase experimental e necessite de mais dados para determinar sua efetividade e segurança, por muitas vezes, ela pode trazer inúmeros benefícios aos participantes ou usuários de pesquisas (GOLDIM, 2007, p. 70).

3 A PROTEÇÃO DOS PARTICIPANTES DE PESQUISAS DIANTE DAS VULNERABILIDADES GERADAS PELOS CONFLITOS DE INTERESSES

Qualquer pesquisa tem o potencial de ocasionar prejuízos e todo participante é teoricamente vulnerável. Existem riscos que podem ser identificados em qualquer pesquisa. São eles: os riscos à integridade física que podem variar na gravidade e na temporariedade dos seus efeitos; os riscos psicológicos, como alteração da percepção de si mesmo, sofrimento emocional e modificações no pensamento ou comportamento; os riscos sociais, nos casos em que a participação do indivíduo, o exponha a discriminação ou a outras formas de estigmatização social e os riscos econômicos, quando os sujeitos precisam arcar, de alguma forma, com os custos financeiros relacionados à sua participação na pesquisa. (ARAÚJO, 2006).

A vulnerabilidade na pesquisa pode ser definida como “a incapacidade de proteger os próprios interesses” (CIOMS, 2002). O conceito de vulnerabilidade tem sido muito utilizado em diferentes campos e situações de saúde, contudo, é imprescindível o seu uso ao falarmos de pesquisas envolvendo seres humanos, principalmente, quando analisamos questões éticas na ligação entre pesquisador e participante. (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 120).

A Resolução 196/96, no item II.15, define:

Vulnerabilidade – refere-se a estado de pessoas ou grupos, que por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

Atualmente, alguns bioeticistas enunciam a vulnerabilidade como um princípio bioético. Para Patrão Neves (2007, p. 41-43):

[...] o aspecto fundamental da afirmação da vulnerabilidade como princípio ético é o de formular uma obrigação da acção moral.
(omissis)
[...] O princípio da vulnerabilidade obriga ao reconhecimento de que o exercício da autonomia e o prestar consentimento não eliminam a vulnerabilidade que, subtil e disfarçadamente, continua a poder ser explorada [...]

A vulnerabilidade do participante ocorre devido à condição de desigualdade ocasionada pelo poder de quem detém o conhecimento tecnológico-científico e a submissão daquele que precisa do conhecimento para obter melhorias em sua qualidade de vida. Ou seja, fica comprovada que esta ligação entre pesquisador e participante se caracteriza por um total desequilíbrio entre as partes. As inúmeras facetas desta relação precisam ser analisadas com o objetivo de minorar a fragilidade do participante, assegurando-os. (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 120).

Dirce Guilhem, Maria L. C. Oliveira e Maria Helena S. Carneiro (2005, p. 121), afirmam:

[...] que a vulnerabilidade se revela nas mais diversas esferas da vida pessoal e coletiva, sintetizando o descompasso entre moralidades, exercício do poder, assimetrias de gênero, classes sociais e etnias, domínio do conhecimento, controle de tecnologia, entre tantas outras possibilidades. Exatamente por isso, há que se tomar cuidado para não confundir desigualdade com diferença. Enquanto as diferenças devem ser preservadas como um pressuposto do pluralismo moral presente nas sociedades contemporâneas, as desigualdades devem ser duramente combatidas, visando a promoção do desenvolvimento das capacidades individuais e coletivas [...].

Os estudos com populações vulneráveis devem estabelecer uma agenda de pesquisa focando, basicamente, a preocupação com a saúde da comunidade estudada. O estudo clínico com essas populações deverá ser realizado, unicamente, quando a pesquisa for importante para a saúde e o bem-estar da população; a metodologia do estudo for cultural e socialmente apropriada para a população; a pesquisa for conduzida de forma que vise proteger a segurança física, emocional e psicológica da população; e o produto desenvolvido ou conhecimento gerado, for razoavelmente disponibilizado para o benefício dessa população. (CIOMS, 2002).

É possível especificar indivíduos e grupos que são singularmente vulneráveis na pesquisa, de forma usual quando o sujeito tem relativamente menos poder do que os pesquisadores. Isto pode ocorrer devido a agentes externos, como pobreza e pouca escolaridade, ou a fatores intrínsecos, como doença grave, deficiência intelectual, ou os extremos de idade (crianças e idosos). (SCHÜKLENK; HARE, 2008, p. 207; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 123-124).

Sistemas sociais injustos geram a preocupação no recrutamento de populações vulneráveis para pesquisas em que essas possam não partilhar de forma justa dos benefícios do estudo. A exploração acontece quando os benefícios de uma pesquisa são injustamente distribuídos entre as partes. Desigualdades no poder de negociação entre as partes permitem que os pesquisadores ou os patrocinadores obtenham grande parte dos benefícios da pesquisa, com prejuízo para os participantes vulneráveis. A exploração pode ser consensual: quando um indivíduo vulnerável devido à pobreza ou doença, concorda ainda que não receba benefícios justos, por lhe proporcionar uma situação melhor do que aquela em que ele se encontra. (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 141).

Já na desvantagem educacional, o desconhecimento, pouco conhecimento ou mesmo o próprio analfabetismo, podem gerar impedimentos à obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, da população a ser pesquisada. Como exemplo, a dificuldade na tradução direta para palavras como “placebo” ou “randomização”, podem levar à confusão e controvérsia (GUILHEM, 2003).

Nos casos de fatores intrínsecos, os pesquisadores devem estar cômicos de que o risco de discriminação e exclusão social pode representar um gravame significativo para os participantes e que a participação em pesquisa pode também ter efeitos psicológicos negativos sobre os sujeitos vulneráveis. Se o estudo envolve a investigação de doenças “censuradas”, tais como HIV/AIDS, ou de práticas marcadas, como homossexualidade, prostituição ou uso de droga injetável, os riscos para os participantes podem ser bastante consideráveis (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 127).

Outro grupo de grande relevância refere-se a pessoas muito dependentes de cuidados médicos. Incluem-se aí pacientes inconscientes, em UTI, sob cuidados de emergência, e alguns doentes terminais. Esse grupo, com potencial risco de morte, torna-se vulnerável à coerção, por não disporem de tempo ou capacidade para apreciar demais possibilidades para seu cuidado. (SCHÜKLENK; HARE, 2008, p. 208; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 134).

Ainda sobre os fatores intrínsecos, crianças mais velhas e adolescentes, como têm o direito de se recusar a participar da pesquisa, devem receber

explicações de modo pertinente à sua compreensão. Na maioria dos casos é interessante solicitar o termo de consentimento dos responsáveis legais e a concordância da criança/adolescente. A criança pode estar sendo coagida por adultos para que participe da investigação. Da mesma forma, pode haver conflitos de interesses entre a criança e seus pais ou responsáveis legais, como no caso de pesquisa sobre abuso físico ou sexual, nas quais há interesse do violentado, mas não daquele que comete a violência, que no caso podem ser os pais ou responsáveis. Neste caso, depender do consentimento do responsável complicaria a finalidade da investigação (BARCHIFONTAINE, 2007, p. 79; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 131-132).

Freqüentemente, as pessoas com vulnerabilidade intrínseca também são extrinsecamente vulneráveis, pois, em geral, são pobres e sem acesso à educação. É comum que os dois tipos de vulnerabilidade coexistam. Os participantes vulneráveis podem ser constrangidos por coerção ou por esclarecimentos inadequados prejudicando o consentimento livre. Também se deve observar a possibilidade de ocorrência de exploração ou de exclusão dos benefícios oriundos da pesquisa. Pesquisadores ou patrocinadores podem tirar proveito dessa desigualdade para coagir os sujeitos a participar de pesquisa que não seja de seu melhor interesse, ou para evitar a partilha eqüitativa dos benefícios da pesquisa com a população do ensaio clínico (BARCHIFONTAINE, 2007, p. 79; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 123-124).

Outro ponto de destaque é a falta de acesso a cuidados básicos de saúde. As necessidades de saúde não satisfeitas em muitos países em desenvolvimento, combinada com a pobreza e a exclusão social, torna as pessoas que estão doentes (principalmente), altamente suscetíveis a exploração ou coerção em pesquisa. Em países sem recursos e sem acesso a cuidados de saúde, muitos participantes de pesquisa se candidatam a participar de ensaios clínicos a fim de receberem tratamento médico básico. Este tipo de conduta tanto pode prejudicar a voluntariedade do consentimento como levar sujeitos a concordar em participar de estudos que não lhes oferecerão uma parte justa dos benefícios (BARCHIFONTAINE, 2007, p. 80; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 130).

A Food and Drugs Administration (FDA), órgão do governo dos EUA, aprovou nova norma que possibilitaria a cobrança dos custos com as drogas dos usuários da pesquisa. As pesquisas tornam-se uma nova fonte de receitas para as indústrias. Esta cobrança prejudica a justificativa humanitária ao deslocar o propósito da pesquisa exclusivamente para atender aos interesses econômicos das empresas farmacêuticas. Nesse modelo de arrecadação pelos custos do novo medicamento, todo o processo de execução das pesquisas deverá ser adequado, inclusive a forma de obtenção do consentimento informado do usuário, para evitar que os participantes tornem-se extremamente vulneráveis diante dos interesses econômicos das empresas. (GOLDIM, 2007, p. 71).

3.1 O TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é o instrumento formulado pelo próprio pesquisador, que deve ser preenchido previamente pelo voluntário antes do início de qualquer investigação clínica. Tem de ser aprovado pelo CEP local e no caso de pesquisa multicêntrica e com novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos, aprovado também pelo CONEP. (SPINETTI, 2001, p. 37).

No Código de Nüremberg (1947), o primeiro artigo trata da necessidade da obtenção do consentimento para realização das pesquisas com seres humanos. A Declaração de Helsinque e as Diretrizes Internacionais (CIOMS) também trazem no seu bojo a primordialidade da obtenção deste consentimento. Da mesma forma, a recomendação 4, das Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (2002) versa sobre esta exigência. No Brasil, a resolução CNS/MS 196/96 (1996, item II.11) adota a expressão “consentimento livre e esclarecido” e define-o, como:

anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais de riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

Para Beecher, o consentimento é o aspecto primeiro da pesquisa com seres humanos e este deve ser embasado em três importantes pontos: o ético, pelo qual sem o consentimento do participante não há falar em arriscar a vida de outrem por meio de procedimentos com altos riscos; o sociológico, sob o qual a sociedade não permitirá a supremacia dos interesses em detrimento do direito à saúde e à vida; e o legal, em que deverá haver a proteção da dignidade humana por meio de lei específica (ARAÚJO, 2006, p. 31).

Em *O consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil*, os autores enfatizam que o consentimento informado é um compromisso moral dos pesquisadores e profissionais de saúde com a dignidade humana. (CLOTET et al., 2000, p.13). Sendo assim, o consentimento informado ideal é um procedimento resultante do diálogo entre pesquisador e paciente, desde o primeiro contato até o final do tratamento ou pesquisa. Nesse processo, ambos trocam informação e decidem juntos os procedimentos e os objetivos terapêuticos. (ARAÚJO, 2006, p. 31).

Segundo Palácios, Schramm e Rego (2002, p.475) “o consentimento livre e esclarecido implica em um processo de tomada de decisão por parte da pessoa que participará da pesquisa, em que estão implícitos dois momentos: o entendimento e o julgamento moral”. De posse dessa compreensão, o sujeito pode julgar, segundo seus próprios valores morais, se é bom ou não participar da pesquisa.

Alguns estudiosos como Florencia Luna consideram o TCLE uma ferramenta básica dos comitês para a proteção dos vulneráveis. Outros críticos confrontam este documento a um contrato entre desiguais, protegendo primeiramente as conveniências dos laboratórios, dos pesquisadores ou dos financiadores de uma pesquisa e somente depois respaldaria as populações vulneráveis. (LUNA, 2008, p.161-162; DINIZ; SUGAI, 2008, p. 14-15).

Na realidade, o consentimento livre e esclarecido é usualmente difícil de ser obtido; porém, mesmo diante das complexidades, o consentimento é um objetivo a ser perseguido pelo pesquisador. Por vezes, o consentimento livre e esclarecido tem sido tratado como um procedimento rotineiro limitado ao preenchimento e à assinatura de um formulário, com vistas a possíveis pendências jurídicas. Mas,

importante é entender que o consentimento se faz urgente, principalmente em situações de extrema dependência, na medida em que assegura que as relações entre pessoas estranhas permaneçam éticas (ARAÚJO, 2006, p. 31; NEVES, 2003).

Em todos os grupos, é vital a avaliação se as pessoas possuem capacidade de dar consentimento, e a quantidade de informações necessárias para que eles tenham um bom entendimento. Importante verificar quem está legalmente designado a dar o consentimento por eles, nos casos de deficiência mental, ou doença que afete a capacidade de tomar decisões, ou mesmo na doença com risco de morte. Nestes casos, os responsáveis devem decidir se a participação na pesquisa converge para os melhores interesses do tutelado (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 131).

As pessoas processam as informações do consentimento livre e esclarecido de acordo com suas necessidades pessoais, nível cultural e habilidades cognitivas, ou seja, elas introjetam as informações e as processam do seu jeito. Questões éticas centrais decorrentes da incapacidade mental envolvem a correta compreensão acerca da pesquisa proposta. Pessoas com incapacidade mental possuem diferentes habilidades para entender as explicações necessárias no intuito de consentir em participar das pesquisas. Existe ainda um agravante, diante da dificuldade de obter o consentimento livre e esclarecido de pessoas com incapacidade mental, elas podem ser excluídas de pesquisas que poderiam beneficiá-las (ARAÚJO, 2006, p. 35-36; ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 133).

Assim pessoas sem plena capacidade cognitiva, por exemplo, crianças, pessoas com deficiências de entendimento ou psicoses agudas, podem precisar do consentimento de um responsável além da sua própria anuência (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 136).

Portanto, ao se tratar da esfera individual, deve-se ressaltar que a informação tem que ser adaptada aos participantes de pesquisa, bem como o indivíduo deve possuir capacidade intelectual que possibilite a total compreensão das informações relacionadas à pesquisa para fornecer o consentimento livre e informado, assegurando o sigilo sobre a origem dos dados e a continuação no tratamento. Ao se tratar da esfera social, deve-se destacar que as desigualdades econômico-sociais

fazem com que as pessoas se submetam a qualquer tipo de proposta que prometam uma melhoria em sua qualidade de vida, uma vez que a saúde pública tem dificuldades de prover, com presteza, acesso aos serviços de saúde e o governo não tem condições de fornecer um mínimo de educação formal a fim de possibilitar a opção de maneira livre e autônoma. (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 120).

Já no que se refere à esfera política, ou seja, às normas e diretrizes que envolvem pesquisas com seres humanos, há uma necessidade, não só por parte da população como por partes das empresas e do governo, de se aplicar a Resolução 196/96 além de consolidar os Comitês e a Comissão de Ética em Pesquisa com o objetivo de salvaguardar os participantes durante todo o processo do projeto de pesquisa. É preciso ressaltar que os participantes podem ficar extremamente vulneráveis quando houver a possibilidade dessas esferas se sobreporem. (GUILHEM; OLIVEIRA; CARNEIRO, 2005, p. 120).

Hoje, há dificuldade em se adequar quais informações os participantes da pesquisa devem receber e, neste sentido, aos sujeitos da pesquisa devem ser fornecidas uma variedade maior de explicações do que as regulamentadas pelas normas éticas. Devem ser informadas as características pessoais do pesquisador, suas opiniões e quem está patrocinando a pesquisa. O sujeito pode ter dúvidas sobre a imparcialidade do pesquisador, ou ter uma opinião negativa sobre algum tipo de patrocinador, como por exemplo, uma pesquisa sobre câncer de pulmão em que o patrocínio é promovido por uma indústria de tabaco (ARAÚJO, 2006, p. 36).

Assim, com a finalidade de se minimizar mal-entendidos sobre as informações e tornar os indivíduos menos suscetíveis aos interesses das grandes indústrias farmacêuticas e pesquisadores ambiciosos, é imprescindível que o sistema de consentimento seja adequado à cultura local e ao nível educacional dos participantes da pesquisa. Os voluntários valorizam as informações sobre a fisiologia, os métodos, procedimentos e efeitos colaterais (ARAÚJO, 2006, p. 36).

3.2 O PAGAMENTO A PARTICIPANTES DE PESQUISA

Leonardo D. de Castro (2008) em seu estudo **Pagamento a participantes de pesquisa**, questiona o pagamento aos voluntários dos estudos quando participam de pesquisas biomédicas.

O autor considera a existência de vantagens quando o pagamento facilita o recrutamento e assegura a continuação de pesquisas eticamente aceitáveis sobre doenças humanas e seu tratamento. Sendo assim, uma oportunidade de ganhar dinheiro é uma forma de oferecer incentivos à participação. O participante, além dos custos de alimentação e deslocamento, consome tempo, energia, além de se expor a inconveniências que também deveriam ser computadas como custos a serem compensados (CASTRO, 2008, p. 220-221).

Como desvantagens, Castro (2008, p. 222-224) indaga se o pagamento não poderia levar à profissionalização da participação em pesquisa e ao consumismo indesejável, desencorajando assim, o voluntarismo e o altruísmo. Fala ainda que a exploração de segmentos pobres da população compromete que a decisão de participação na pesquisa seja tomada de forma livre e independente. (SCHÜKLENK; HARE, 2008, p. 211).

As Resoluções CNS 196/96 e 251/97 permitem a concessão de algum tipo de remuneração aos participantes de pesquisas, mas elas não individualizam com clareza questões como a distinção entre reembolso e compensação, e a magnitude da quantia que poderia ser considerada aceitável. Outra preocupação advinda do pagamento é o temor de que a compensação dada a participantes possa dar origem a uma distribuição desigual de riscos entre os vários segmentos da população além de poder equivaler à compra do consentimento devido a razões de ordem sócio-econômica (ROMERO, 2007, p. 39; CASTRO, 2008, p. 226).

Para alguns autores, o incentivo é uma coisa boa, visto que os pesquisadores podem atrair os sujeitos de que precisam, e os participantes recebem uma recompensa. A transação satisfaz ambas as partes. Por outro lado, existem autores que possuem uma visão diferente sobre os incentivos, rejeitam o modelo de salário-pagamento afirmando que participantes humanos não estão sendo pagos para

realizar um trabalho comum, mas uma prática que envolve um risco inerente. (CASTRO, 2008, p. 237).

Três requisitos necessitam ser observados para que as decisões de uma pessoa seja considerada autônoma: a capacidade de avaliar e estabelecer juízos de valor; a capacidade de selecionar e entender informações relevantes e a capacidade de avaliar racionalmente. A atratividade do ganho monetário desvia a atenção do possível participante para fatores externos, comprometendo os dois últimos requisitos acima mencionados, tornando o indivíduo passível de manipulação por meio de ofertas de compensação material. (CASTRO, 2008, p. 238-241).

Com base nisso, o autor sugere aos estudiosos de ética e compensação aos participantes, a adoção de uma política escrita com diretrizes e procedimentos específicos; a definição do nível permissível de riscos independente do valor monetário; a manifestação clara do propósito do pagamento; o desenvolvimento de um modo padronizado de determinar quantias aceitáveis de compensação; a indicação no documento de consentimento livre e esclarecido, da soma que os participantes podem esperar e das condições para que o pagamento seja concedido e a apreciação das vulnerabilidades específicas da população do estudo. (CASTRO, 2008, p. 249).

Além disso, Castro (2008, p. 249-250) sugere considerar:

[...] 1.a proibição da menção de pagamento em anúncios, para minimizar a possibilidade de indução indevida; 2. a proibição de gratificações de conclusão, para limitar a possibilidade de que os sujeitos continuem participando da pesquisa contra seu “melhor juízo”, somente para serem elegíveis ao pagamento; 3. o rateio do pagamento oferecido aos participantes que não chegam ao término do estudo, a fim de minimizar os efeitos de fatores não razoáveis sobre decisões de sujeitos humanos em continuar a participação; 4 a limitação do pagamento monetário ao reembolso de despesas reais; 5. a permissão apenas de presentes não-monetários como um sinal de agradecimento (anunciado e oferecido após a experiência); 6. no caso de crianças e pessoas sem capacidade de dar seu consentimento livre e esclarecido, proibir o pagamento àqueles cujo consentimento é dado por representantes, mas permitir o oferecimento de presentes não-financeiros, desde que sejam dados diretamente aos participantes e que não sejam diretamente benéficos aos representantes.

Os benefícios são considerados impróprios quando corrompem a capacidade de julgamento dos possíveis sujeitos de pesquisa e prejudicam a voluntariedade do seu consentimento. É temerário que os participantes sejam iludidos pelos benefícios oferecidos, subestimando os riscos da pesquisa, supervalorizando o benefício do pagamento em dinheiro, agindo, assim, contra seus melhores interesses. (ROGERS, BALLANTYNE, 2008, p. 142).

Há, desta forma, um antagonismo entre evitar a exploração oferecendo-se benefícios justos e evitar a indução indevida oferecendo-se pagamentos. Se é destinado aos sujeitos muito pouco, eles são explorados; se é oferecido muito, a sua participação pode ser indevidamente induzida. Em que momento os benefícios oferecidos a sujeitos de pesquisa deixam de serem benefícios justos e passam a poder constituir indução indevida? Este marco divisório é muito subjetivo e pode diferir de acordo com a população envolvida. (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 142).

3.3 AS PESQUISAS MULTICÊNTRICAS, O DUPLO STANDARD E O “FAST-TRACK”

Projetos que são realizados em diferentes centros de pesquisas, geralmente em diferentes localidades, utilizando o mesmo procedimento, recebem a denominação de projetos de pesquisa multicêntricos. (Resolução 346/05). A maior parte destes estudos é patrocinada por grandes indústrias farmacêuticas transnacionais tendo em vista o grande interesse econômico em produzir e comercializar o novo produto. (GOLDIM, 2007, p. 69).

Observa-se uma grande expansão da terceirização de pesquisas clínicas para países em desenvolvimento. O CIOMS (2002) define a pesquisa internacional como aquela realizada em um país anfitrião, mas patrocinada, financiada e conduzida por uma organização ou companhia farmacêutica nacional ou internacional externa. A pesquisa internacional normalmente envolve vários patrocinadores, incluindo os corporativos, aqueles de governo nacional e agências internacionais. (SCHÜKLENK; HARE, 2008, p. 197-200).

A diferença de poder entre as populações vulneráveis provenientes de países em desenvolvimento e os patrocinadores de pesquisa de países desenvolvidos pode ser relevante. Ocorre também que, quando a pesquisa é patrocinada por uma agência externa, muitas vezes seus benefícios estarão disponíveis em países desenvolvidos, mas não serão partilhados com as populações de pesquisa e com o país anfitrião (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 143, 144). Não existe mecanismo que assegure que as populações de pesquisa de países em desenvolvimento terão acesso aos benefícios da pesquisa, embora a Declaração de Helsinque determine que:

[...] é necessário, durante o processo de planejamento do estudo, identificar o acesso pós-ensaio dos participantes a procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos reconhecidos como benéficos no estudo ou o acesso a outros cuidados adequados. Os preparativos para o acesso pós-ensaio ou a outros cuidados devem ser descritos no protocolo do estudo, a fim de que o comitê de ética em pesquisa possa considerar tais preparativos em sua revisão (WMA, 2004).

Nas pesquisas multicêntricas, são utilizados dois padrões de tratamento durante o processo de realização da pesquisa o *standard* único e o duplo *standard*.

O Duplo *standard* ocorre quando, durante o processo de realização de pesquisa, um duplo padrão de tratamento é escolhido de acordo com o país onde acontecerá a pesquisa e dos indivíduos que participarão do estudo. O *duplo standard* não está contido na atual versão da Declaração de Helsinque.

Atualmente, a Declaração de Helsinki propõe que todos os novos experimentos devem ser comparados sempre com o melhor tratamento existente. Utilizando-se deste ponto e de outros artigos de normas internacionais correlatos, é possível defender o uso de um único padrão ou referência. No Brasil, há uma grande oposição à permissão da utilização do duplo *standard*, pois acredita-se que a manutenção de um único padrão é a melhor forma de defender o uso dos princípios éticos universais para salvaguardados direitos e garantias dos participantes de pesquisa (GUILHEM, 2008, p. 363).

Outro ponto importante a favor do único *standard*, principalmente ao falar em pesquisas multicêntricas internacionais, é a condução dos protocolos e o uso de

experimentos de comparação iguais em todos os locais do estudo. Este fato diminui as desigualdades entre os países e torna os participantes deste tipo de pesquisa menos vulneráveis e desprotegidos.

Ademais, as pesquisas multicêntricas internacionais seguem critérios específicos, haja vista que o financiamento do estudo, geralmente, advém de grandes empresas alocadas em países desenvolvidos (patrocinadores) que executam os estudos em países em desenvolvimento (anfitriões). Além disso, são os patrocinadores que decidirão quais os indivíduos farão parte do grupo de controle ou experimental, que selecionarão os centros científicos e pesquisadores que conduzirão os estudos que devem seguir o mesmo protocolo independente da sua localização; e que armazenarão os dados obtidos e autorizarão as publicações dos resultados (GUILHEM, 2008, p. 362).

Com o intuito de agilizar o processo para a obtenção de resultados em períodos recorde, foi viabilizada pela FDA, em 1997, a opção de se realizar o processo “fast track”, ou seja, aprovações de projetos em curto espaço de tempo, com a sobreposição das diversas fases da pesquisa. Nas pesquisas relacionadas ao câncer e HIV, cerca de 40% foram autorizadas desta forma. (SCHLEMPER JÚNIOR, 2007, p. 258)

Ao possibilitar a realização das pesquisas pelo “fast track”, rompendo a seqüência lógica do processo escalonado das fases e elevando o estudo a uma próxima fase sem que as análises das anteriores tenham acontecido, dificultam as avaliações pelos Comitês de Ética em Pesquisa o que pode acarretar a impossibilidade de analisar a segurança dos procedimentos propostos. (GOLDIM, 2007, p. 71-72).

Desta forma, os usuários tornar-se-ão mais vulneráveis podendo ser expostos a riscos não mensurados. Em estudos multicêntricos internacionais, mesmo com a autorização da FDA para o procedimento “fast track”, as repercussões sobre o uso dos procedimentos ainda são extensas. A falta de segurança no processo e as dúvidas sobre os riscos existentes podem ser repassadas aos usuários do uso assistencial da droga. (GOLDIM, 2007, p. 72).

No Brasil, esta técnica não é permitida pela Resolução 196/96. A norma é clara ao estabelecer que os estudos devem seguir as fases de forma escalonada e sucessiva, devendo o pesquisador aguardar os resultados de uma fase antes de iniciar a próxima.

3.4 O USO EXTENSIVO DAS DROGAS E AS OBRIGAÇÕES PÓS-PESQUISA

Todo medicamento para ser aprovado tem que ser utilizado somente nas condições indicadas como específicas. Há exceções no chamado **Off-label use**, quando o fármaco não é utilizado dentro de suas indicações específicas, e por meio de pesquisas autorizadas por Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). (GOLDIM, 2007, p. 66)

Ainda existem outras três possibilidades de acesso especial a drogas sob pesquisa: através de extensões de uso, uso compassivo ou programas de acesso expandido. Os **projetos de extensão** permitem que os usuários de pesquisas continuem a utilizar a nova droga após o término do estudo. O **uso compassivo** permite que um paciente em fase avançada da doença e sem tratamento disponível possa ter acesso a uma droga independente da fase em que se encontra a pesquisa. O **programa de acesso expandido** permite a um grande número de pacientes o acesso a droga experimental já em fase de liberação para o uso assistencial (encaminhado para a fase 4). As duas últimas possibilidades descritas permitem a extensão da utilização da nova droga a pacientes que não são usuários da pesquisa relacionada ao fármaco/medicamento/vacina em questão. (SCHLEMPER JÚNIOR, 2007, p. 262-263; GOLDIM, 2008, p. 199).

Diversas diretrizes internacionais sobre pesquisa em seres humanos, como a Declaração de Helsinki e as Diretrizes Internacionais para Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos – CIOMS/OMS trazem em seus textos prerrogativas que asseguram aos usuários a continuidade do tratamento e/ou acesso aos medicamentos, mesmo após o término dos projetos de pesquisa. (SCHLEMPER JÚNIOR, 2007, p. 258; GOLDIM, 2007, p. 70).

No Brasil, mesmo só podendo verificar a superioridade do novo fármaco frente ao tratamento padrão existente, com análises estatísticas dos resultados da pesquisa, a Resolução 251/97, em seu item IV.1.m, determina:

[...] assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

Em estudos de fases iniciais, os problemas envolvendo o risco associado ao uso continuado podem não estar adequadamente determinados, visto que o período de assistência durante a administração do medicamento é muito curto e os Comitês de Monitoramento de Segurança dos Dados só acompanham os participantes durante o processo de pesquisa. Após o estudo, não há mais nenhum tipo de avaliação de segurança. (GOLDIM, 2007, p. 71).

Outro problema relevante que dificulta o proposto no item IV.1.m da Resolução CNS 251/97, está relacionado aos estudos com novos fármacos possuírem o patrocínio de uma indústria farmacêutica. A indústria divulga o projeto para o pesquisador, que deverá apresentá-lo ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição científica. Após aprovação, realiza o projeto na instituição científica que o aprovou. Ao finalizar o estudo, ninguém mais terá acesso ao novo medicamento a não ser a indústria patrocinadora. Se ela não quiser mais fornecer a droga aos participantes do estudo, nem o pesquisador, nem a instituição poderá interferir na decisão nem assegurar a continuidade de tratamento. (SCHLEMPER JÚNIOR, 2007, p. 263; GOLDIM, 2007, p. 71).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ante o estudo efetuado, verifica-se que a questão da ética em pesquisas clínicas com seres humanos tem íntima relação com a construção de uma sociedade mais justa e equânime. Verificamos que os contrastes sociais e econômicos predisõem os participantes de pesquisas a correrem riscos desmedidos em prol do avanço científico na busca da contraprestação de cuidados básicos de saúde ou na esperança de sobrevida. Em situações extremas são mínimas as chances de uma avaliação racional dos prováveis riscos ou desconfortos, e dos possíveis benefícios pessoais.

Atualmente, com o grande avanço da ciência e da tecnologia e o conseqüente incremento das pesquisas clínicas envolvendo seres humanos, há uma grande preocupação com os riscos imputados aos participantes e com os conflitos éticos e jurídicos gerados entre a proteção do sujeito - participante da pesquisa médica - e os interesses dos pesquisadores e patrocinadores.

Contudo, mesmo o sistema normativo não acompanhando os rápidos avanços biotecnológicos, é dever do Biodireito assegurar juridicamente a todos os participantes de pesquisas, a proteção de direitos mínimos, que garantam os direitos fundamentais indispensáveis, como o direito à saúde, à vida e da liberdade, basilares do princípio da dignidade humana. Assim, os princípios e garantias constitucionais, expostos nos artigos 1º, inciso III, 5º e 196, devem sempre servir de fundamento às normas do Biodireito.

Por isso, enquanto não houver lei específica para reger todos os princípios e procedimentos técnicos, além das sanções, que visem proteger a moral, a ética e os direitos do indivíduo vulnerável, faz-se necessário a conjugação das normas infra-legais, hoje existentes, com os princípios e garantias tutelados pela Constituição de 1988 pelos juristas, a fim de não mais permitir atos que violem a dignidade humana em benefício dos avanços científicos.

As Resoluções CNS 196/1996 e 251/1997 incorporaram os principais pontos e preocupações elencados nas diretrizes éticas internacionais, além de alguns princípios basilares da legislação brasileira pertinentes ao tema e apontam para a

necessidade de se realizar uma avaliação ética e jurídica da abordagem metodológica voltada para a proteção da dignidade humana dos participantes de pesquisas.

Os comitês locais e nacional, instituídos pela primeira resolução supracitada, devem avaliar a consistência dos procedimentos e das técnicas de análise dos dados indicados na pesquisa e se existe garantia de proteção para os participantes. Esse processo é de essencial importância, já que um estudo cientificamente questionável, com procedimentos inconsistentes, evidenciará um erro ético, que deverá apresentar sanções jurídicas, e poderá colocar os sujeitos do estudo sob riscos adicionais, além de originar gastos de tempo e de recursos financeiros e humanos, com resultados que não poderão ser aproveitados.

Objetivando a clareza dos procedimentos de pesquisa clínica com novas drogas, os normativos internacionais e nacionais recomendam, além da utilização do protocolo de pesquisa, o uso do Termo de Consentimento Livre Esclarecido – TCLE, com o intuito de permitir que o voluntário de um projeto de pesquisa, após receber toda a informação pertinente, compreenda perfeitamente os objetivos, riscos e benefícios que o estudo pode lhe trazer, propiciando, assim, uma decisão livre e autônoma. O Brasil pode ser visto, atualmente, como um país preocupado em assegurar seus participantes de pesquisa e tornar o processo de efetivação dos protocolos de pesquisas o mais claro e transparente possível, o que garantiria a salvaguarda da dignidade humana, princípio basilar da Carta Magna.

Não obstante, conforme constatações, o TCLE age como ferramenta essencial para o cumprimento das normas vigentes, mas nem sempre tem seus objetivos alcançados uma vez não existir normas coercitivas. A proteção esperada aos indivíduos-alvo da pesquisa por muitas vezes, não é efetivada, principalmente no caso de indivíduos vulneráveis, que, por estarem sujeitos a determinadas peculiaridades, têm a sua capacidade jurídica bastante diminuída.

Os fatores restritivos da liberdade de opção (autonomia) podem ser de caráter individual, como no caso de doenças graves, as quais predisõem a decisões de “sobrevivência”, ou ainda pelo contexto sócio-econômico do voluntário, que, se em

extrema dificuldade, pode inclinar a disposição para o recebimento de cuidados básicos de saúde em detrimento dos riscos assumidos.

A pobreza e a falta de acesso à saúde e à educação levam o voluntário a tentar solucionar sua dificuldade atual, aquilo que é básico para sua conservação. Nessas circunstâncias não se pode garantir que o indivíduo se sinta livre para exercer sua opção de participar ou não do ensaio clínico, uma vez que a qualidade assistencial provida pela pesquisa pode ser, por si só, o benefício buscado na participação, submetendo-se assim a qualquer oferta que prometa melhoria, mesmo que momentânea, em sua qualidade de vida.

Talvez fosse atribuição do CEP/CONEP interferir ou arbitrar nas conjunturas onde o participante fosse considerado fragilizado para a tomada de decisão em decorrência de situações especiais, uma vez que o objetivo de um Comitê de Ética em Pesquisa é reexaminar os protocolos de pesquisa e proteger a dignidade, os direitos, a segurança e o bem-estar dos voluntários da pesquisa.

Com isso, evidencia-se a dissonância existente entre a teoria, normas e regulamentações e a situação real, prática. Acolher o Consentimento Livre e Esclarecido preenchido e assinado pelo voluntário, por si só, não assegura a proteção dos indivíduos vulnerados.

Mas é rica a experiência de se participar em uma pesquisa. Sendo assim, a oportunidade de se obter o acesso a um medicamento ou tratamento novo não deve ser negada a indivíduos ou populações apenas porque são vulneráveis. Desde que as populações vulneráveis sejam tratadas com o cuidado apropriado, partilhem de forma justa dos benefícios, o estudo com grupos vulneráveis deve ser estimulado. Muito embora o benefício pessoal, a pesquisa com diferentes populações é importante para aperfeiçoar os conhecimentos clínicos e médicos sobre a patologia em estudo, bem como sobre a segurança e eficácia de intervenções médicas nessas populações.

Na ausência de pesquisas específicas, o tratamento clínico baseado nos resultados de estudos obtidos é extrapolado a outros grupos, independente de importantes diferenças observadas entre os dois grupos. Essa extrapolação pode

levar tanto ao tratamento inadequado por falta de dados clínicos, quanto a riscos desconhecidos, dos medicamentos, nessas populações.

A reflexão ética deve acompanhar as diferentes etapas da pesquisa, desde a projeção até a análise dos dados e divulgação dos resultados e privilegiar a atenção com a vulnerabilidade dos grupos de estudo. As vulnerabilidades, intrínseca e extrínseca, propiciam situações limites onde o paternalismo e a coerção são desafios significativos a serem alcançados nas avaliações éticas e jurídicas realizadas nos projetos de pesquisas com populações ou indivíduos vulneráveis.

Assim, embora o Brasil venha se empenhando para uma ética cônica e transparente, só uma melhor análise por parte da comunidade científica com a ratificação dos adequados valores morais, éticos e legais e a vigilante preocupação com o indivíduo e sua dignidade humana, antes de quaisquer outros valores, pode garantir às novas gerações de pesquisa clínica a solução normativa e eticamente correta em defesa dos participantes vulneráveis, uma vez que a decisão ética depende muito mais de decisões pessoais, dos valores individuais e da população onde estão inseridos o participante e o respectivo projeto de pesquisa, do que dos normativos vigentes na sociedade.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, Ana Lúcia Sampaio Sgambatti et al. A eticidade dos estudos placebo-controlados. In: GUILHEM, Dirce; ZICKER, Fabio (Eds.). *Ética na pesquisa em saúde: avanços e desafios*. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 55-75. (Coleção Ética em Pesquisa 2).

ARAÚJO, Laís Záu Serpa de. **A moralidade da pesquisa clínica e a bioética da proteção**. Orientador: Fermin Roland Schramm. Rio de Janeiro, 2006. Tese (Doutorado)-Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca. Disponível em: <http://bvssp.iciet.fiocruz.br/lildbi/docsonline/8/2/628-Lais_Zau_Serpa_Araujo>. Acesso em: 06 jun. 2009.

BEAUCHAMP, Tom L.; CHILDRESS, James F. **Princípios de ética biomédica**. Tradução Luciana Pudenzi. São Paulo: Loyola, 2002.

BARCIFONTAINE, Christian de Paul de. Vulnerabilidade e cuidados. In: BARCIFONTAINE, Christian de Paul de; ZOBOLI, Elma Lourdes Campos Pavone (Orgs.). **Bioética, vulnerabilidade e saúde**. São Paulo: Idéias&Letras, Centro Universitário São Camilo, 2007. p. 77-92.

BRASIL. **Constituição da República Federativa do Brasil, de 05 de outubro de 1988**. Disponível em: < http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/_Constituicao_Compilado.htm> Acesso em: 02 maio 2009.

BRASIL. CNS. **Resolução 01/88, de 13 de junho de 1988**. Normas de Pesquisa em Saúde Brasília, 1988. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br/r01-88.htm>> Acesso em: 11 maio 2009.

BRASIL. CNS. **Resolução 196/96, de 10 de outubro de 1996**. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos Brasília, 1996. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html>>. Acesso em: 11 maio 2009.

BRASIL. CNS. **Resolução 251/97 de 07 de agosto de 1997**. Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Brasília, 1997. Disponível em: < <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html>> Acesso em 11 maio 2009.

BRASIL. CNS. **Resolução 346/05 de 13 de janeiro de 2005**. Regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa – CEPs/CONEP. Brasília, 1997. Disponível em: <

<http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html>> Acesso em: 11 maio 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Pesquisa Clínica: orientações aos pacientes. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

CARVALHO, Thais Daí Ananias de; FERRAZ, Carolina Ananias Junqueira. Aborto Eugênico. In: SÁ, Maria de Fátima Freire de. **Biodireito**. Belo Horizonte: Del Rey, 2002. p. 456-460.

CASTILHO, Euclides Ayres de; KALIL, Jorge. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. **Rev. Sociedade Bras. de Medicina Tropical**, [S.l.], v. 38, n. 4, p. 344-347, jul./ago. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v38n4/a13v38n4.pdf>>. Acesso em: 21 maio 2009.

CASTRO, Leonardo D. de. Pagamento a participantes de pesquisa. In: DINIZ, Debora et al. (Orgs.). **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 219-251. (Coleção Ética em Pesquisa).

CIOMS. **Diretrizes internacionais em pesquisas com seres humanos**. 2002. Disponível em: <http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm> Acesso em: 25 maio 2009.

CLOTET J, GOLDIM JR, FRANCISCONI CF, organizadores. **Consentimento informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil**. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000.

CORREIA, Francisco de Assis. Alguns desafios atuais da bioética. In: PESSINI, Leo; BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de. (Org.) **Fundamentos da bioética**. 2. ed. São Paulo: Paulus, 2002. p. 30-49.

COSTA, Sérgio. O desafio da ética em pesquisa e da bioética. In: DINIZ, Debora et al. (Orgs.). **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 25-52. (Coleção Ética em Pesquisa).

DINIZ, Debora; CORREA, Marilena. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, jun. 2001. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2001000300022>. Acesso em: 25 maio 2009.

DINIZ, Debora; GUILHEM, Dirce. **O que é bioética**. São Paulo: Brasiliense, 2002. p. 10-33. (Coleção Primeiros Passos).

DINIZ, Debora; GUILHEM, Dirce. **Bioética feminista**: o resgate político do conceito de vulnerabilidade. [S.l.], 1999. Disponível em: <<http://www.portalmedico.org.br/revista/bio2v7/bioeticafeminista.htm>>. Acesso em: 05 set. 2009.

DINIZ, Debora; SUGAI, Andréa. Ética em pesquisa: temas globais. In: DINIZ, Debora et al. (Orgs.). **Ética em pesquisa**: temas globais. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 9-24. (Coleção Ética em Pesquisa).

DINIZ, Maria Helena. **O estado atual do biodireito**. 5. ed. São Paulo: Saraiva, 2008.

FABRIZ, Daurly Cesar. **Bioética e direitos fundamentais**: a bioconstituição como paradigma ao biodireito. Belo Horizonte: Mandamentos, 2003.

FERRAZ JÚNIOR, Tércio Sampaio. **Introdução ao estudo de direito**: técnica, decisão, dominação. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008. p. 9-28.

GARRAFA, Volnei; KOTTOW, Miguel; Saada, Alya (Org.). **Bases conceituais da bioética**: enfoque latino-americano. São Paulo: Gaia, 2006.

GARRAFA, Volnei. Da bioética de princípios a uma bioética interventiva. **Revista do Conselho Federal de Medicina**, Brasília, v.13, n. 1, p. 125-134, 2005. Disponível em: <<http://www.nesp.unb.br/eps/dabioetica.pdf>>. Acesso em: 21 ago. 2009.

GUILHEM, Dirce; GRECO, Dirceu. A Resolução 196/1996 e o Sistema CEP/CONEP. In: DINIZ, Debora et al. (Org.). **Ética em pesquisa**: temas globais. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 87-122. (Coleção Ética em Pesquisa).

GUILHEM, Dirce; OLIVEIRA, Maria Liz Cunha de; CARNEIRO, Maria Helena da Silva. Bioética, pesquisa envolvendo seres humanos. **Rev. Bras. Ciência e Movimento**, Brasília, v. 13, n. 1, p. 117-123. Disponível em: <http://www.imunologia.ucb.br/mestradoef/RBCM/13/13%20-%201/c_13_1_13.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2009.

GUILHEM, Dirce; ZICKER (Ed.). **Ética na pesquisa em saúde**: avanços e desafios. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2007.

GUILHEM, Dirce. Pós-fácio. In: DINIZ, Debora et al. (Org.). **Ética em pesquisa**: temas globais. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 355-372. (Coleção Ética em Pesquisa).

GOLDIM, José Roberto. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. **Rev Panam. Salud Publica**, Washington, v. 23, n. 3, Mar. 2008. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892008000300007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 maio 2009.

GOLDIM, José Roberto. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. **Rev. HCPA**, Porto Alegre, v. 27, n. 1, 2007. Disponível em: <<http://www6.ufrgs.br/seer/migrando/ojs/index.php/hcpa/article/viewFile/2073/826>>

GOLDIM, José R. Bioética e pesquisa no Brasil. In: KIPPER, Délio José (Org.). **Ética teoria e prática: uma visão multidisciplinar**. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2006. p. 17-28.

HARDY, Ellen et al. Consentimento informado na pesquisa clínica: teoria e prática. **Rev. Bras. Ginecol. e Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 6, jul. 2002. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032002000600008&tlng=en&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 25 maio 2009.

JUNGES, José Roque. A proteção do meio ambiente na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. **Revista Brasileira de Bioética**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 21-38, 2006.

KOTTOW, Miguel. História da ética em pesquisa com seres humanos. In: DINIZ, Debora et al. (Org.). **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 53-86. (Coleção Ética em Pesquisa).

LUNA, Florencia. Consentimento livre e esclarecido: ainda uma ferramenta útil na ética em pesquisa. In: DINIZ, Debora et al. (Orgs.). **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 153-183. (Coleção Ética em Pesquisa).

MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambigüidade na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **Rev. Escola de Enfermagem USP**, São Paulo, v. 43, n. 3, p.690-696, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43n3/a27v43n3.pdf>> Acesso em: 06 jun. 2009.

MUSSE, Luciana Barbosa. **Novos sujeitos de direito: as pessoas com transtorno mental na visão da bioética e do biodireito**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008. p. 1-26

NAVES, Bruno Torquato de Oliveira. Introdução ao biodireito: da zetética a dogmática jurídica. In: SÁ, Maria de Fátima Freire de. **Biodireito**. Belo Horizonte: Del Rey, 2002. p. 129-140.

NEVES, Maria do Céu Patrão. Contexto cultural e consentimento: uma perspectiva antropológica. In: GARRAFA, Volnei; PESSINI, Leo. (Org.). **Bioética: poder e injustiça**. São Paulo: Loyola, 2003. p. 487-498.

NEVES, Maria do Céu Patrão. Sentidos da *vulnerabilidade*: características, condição e princípio. In: BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de; ZOBOLI, Elma Lourdes Campos Pavone (Orgs.). **Bioética, vulnerabilidade e saúde**. São Paulo: Idéias&Letras, Centro Universitário São Camilo, 2007. p. 29-45.

OLIVEIRA, Fátima. Feminismo, raça/etnia, pobreza e bioética: a busca da justiça de gênero, anti-racista e de classe. In: GARRAFA, Volnei; PESSINI, Leo. (Org.). **Bioética: poder e injustiça**. São Paulo: Loyola, 2003. p. 345-363.

OLIVEIRA, Aline Albuquerque Silva; VILLOPOUCA, Karin Calazans. Perspectivas epistemológicas da bioética brasileira a partir da teoria de Thomas Khun. Orientador: Wilson Barroso. In: GARRAFA, Volnei; CORDÓN, Jorge (Org.). **Bioética no Brasil de hoje**. São Paulo: Gaia, 2006.

PALÁCIOS M, REGO S, SCHRAMM FR. A Regulamentação brasileira em ética em pesquisa envolvendo seres humanos. In: MACHADO RM et al. (Orgs.). **Epidemiologia**. São Paulo: Editora Atheneu; 2002. p. 465-77.

PESSINI, Leo; BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de. **Problemas atuais da bioética**. 7. ed. rev. e ampl. São Paulo: Centro Universitário São Camilo; Loyola, 2005.

PIÑERO, Walter Esteves. Biodireito. In: SOARES, André Marcelo M.; PIÑERO, Walter Esteves. **Bioética e biodireito: uma introdução**. São Paulo: Loyola, 2002.

POTTER, Van Rensselaer. Bioética global e sobrevivência humana. In: PESSINI, Leo; BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de. (Org.). **Bioética: alguns desafios**. São Paulo: Centro Universitário São Camilo; Loyola, 2001.

ROGERS, Wendy; BALLANTYNE, Angela. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. In: DINIZ, Debora et al. (Org.). **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 123-152. (Coleção Ética em Pesquisa).

ROMERO, Gustavo Adolfo Sierra. Ensaio clínico: reflexões éticas. In: GUILHEM, Dirce; ZICKER, Fabio (Eds.). **Ética na pesquisa em saúde: avanços e desafios**. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 31-54. (Coleção Ética em Pesquisa 2).

SCHÜKLENK, Udo; HARE, Darragh. Questões éticas na pesquisa internacional e em estudos multicêntricos. In: DINIZ, Debora; GRECO, Dirceu. **A Resolução**

196/1996 e o Sistema CEP/CONEP. In: DINIZ, Debora et al. (Org.). **Ética em pesquisa**: temas globais. Brasília: Letras Livres; Editora UNB, 2008. p. 87-122. (Coleção Ética em Pesquisa).

SCHWARTZ, Germano. **O tratamento jurídico do risco no direito à saúde**. Porto Alegre: Livraria do Advogado, 2004.

SCLEMPER JÚNIOR, Bruno Rodolfo. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, [S.l.], v. 15, n. 2, p. 248-266, 2007. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/46/49> Acesso em: 06 jun. 2009.

SILVA, De Plácido e. **Vocabulário jurídico**. 27. ed. rev. e atual. por Nagib Slaibi Filho e Glauca Carvalho. Rio de Janeiro: Forense, 2006. p. 223.

SIQUEIRA, José Eduardo de; PORTO, Dora; FORTES, Paulo Antonio de Carvalho. Linhas temáticas da bioética no Brasil. In: ANJOS, Márcio Fabri; SIQUEIRA, José Eduardo de. **Bioética no Brasil**: tendências e perspectivas.

UNESCO. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. 2005. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/undh.htm>>. Acesso em: 05 mai. 2009

WMA. **Declaração de Helsinki**. Versão VI. [S.l.], 2000. Disponível em: <<http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=DiretrizesDeclaracoesIntegra&id=4>>. Acesso em: 01 jun. 2009.

ANEXO A – RESOLUÇÃO N. 196/96

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 196 DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 09 e 10 de outubro de 1996, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, **RESOLVE:**

Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos:

I - PREÂMBULO

A presente Resolução fundamenta-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos: o Código de Nuremberg (1947), a Declaração dos Direitos do Homem (1948), a Declaração de Helsinque (1964 e suas versões posteriores de 1975, 1983 e 1989), o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966, aprovado pelo Congresso Nacional Brasileiro em 1992), as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS 1982 e 1993) e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Cumpre as disposições da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 e da legislação brasileira correlata: Código de Direitos do Consumidor, Código Civil e Código Penal, Estatuto da Criança e do Adolescente, Lei Orgânica da Saúde 8.080, de 19/09/90 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes), Lei 8.142, de 28/12/90 (participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde), Decreto 99.438, de 07/08/90 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), Decreto 98.830, de 15/01/90 (coleta por estrangeiros de dados e materiais científicos no Brasil), Lei 8.489, de 18/11/92, e Decreto 879, de 22/07/93 (dispõem sobre retirada de tecidos, órgãos e outras partes do corpo humano com fins humanitários e científicos), Lei 8.501, de 30/11/92 (utilização de cadáver), Lei 8.974, de 05/01/95 (uso das técnicas de engenharia genética e liberação no meio ambiente de organismos geneticamente modificados), Lei 9.279, de 14/05/96 (regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial), e outras.

Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado.

O caráter contextual das considerações aqui desenvolvidas implica em revisões periódicas desta Resolução, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.

Ressalta-se, ainda, que cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os princípios emanados deste texto, deve cumprir com as exigências setoriais e regulamentações específicas.

II - TERMOS E DEFINIÇÕES

A presente Resolução, adota no seu âmbito as seguintes definições:

II.1 - Pesquisa - classe de atividades cujo objetivo é desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. O conhecimento generalizável consiste em teorias, relações ou princípios ou no acúmulo de informações sobre as quais estão baseados, que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

II.2 - Pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.

II.3 - Protocolo de Pesquisa - Documento contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e à todas as instâncias responsáveis.

II.4 - Pesquisador responsável - pessoa responsável pela coordenação e realização da pesquisa e pela integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

II.5 - Instituição de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.

II.6 - Promotor - indivíduo ou instituição, responsável pela promoção da pesquisa.

II.7 - Patrocinador - pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa.

II.8 - Risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.

II.9 - Dano associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexos causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico.

II.10 - Sujeito da pesquisa - é o(a) participante pesquisado(a), individual ou coletivamente, de caráter voluntário, vedada qualquer forma de remuneração.

II.11 - Consentimento livre e esclarecido - anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

II.12 - Indenização - cobertura material, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa ao ser humano a ela submetida.

II.13 - Ressarcimento - cobertura, em compensação, exclusiva de despesas decorrentes da participação do sujeito na pesquisa.

II.14 - Comitês de Ética em Pesquisa-CEP - colegiados interdisciplinares e independentes, com "munus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os

interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

II.15 - Vulnerabilidade - refere-se a estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

II.16 - Incapacidade - Refere-se ao possível sujeito da pesquisa que não tenha capacidade civil para dar o seu consentimento livre e esclarecido, devendo ser assistido ou representado, de acordo com a legislação brasileira vigente.

III - ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender às exigências éticas e científicas fundamentais.

III.1 - A ética da pesquisa implica em:

a) consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (**autonomia**). Neste sentido, a pesquisa envolvendo seres humanos deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade;

b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos (**beneficência**), comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;

c) garantia de que danos previsíveis serão evitados (**não maleficência**);

d) relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (**justiça e equidade**).

III.2- Todo procedimento de qualquer natureza envolvendo o ser humano, cuja aceitação não esteja ainda consagrada na literatura científica, será considerado como pesquisa e, portanto, deverá obedecer às diretrizes da presente Resolução. Os procedimentos referidos incluem entre outros, os de natureza instrumental, ambiental, nutricional, educacional, sociológica, econômica, física, psíquica ou biológica, sejam eles farmacológicos, clínicos ou cirúrgicos e de finalidade preventiva, diagnóstica ou terapêutica.

III.3 - A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:

a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;

b) estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos;

c) ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;

d) prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;

e) obedecer a metodologia adequada. Se houver necessidade de distribuição aleatória dos sujeitos da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, *a priori*, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro através de revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;

f) ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica;

g) contar com o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal;

h) contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do sujeito da pesquisa, devendo ainda haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto;

i) prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de auto-estima, de prestígio e/ou econômico - financeiro;

j) ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser sujeitos de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida através de sujeitos com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios diretos aos vulneráveis. Nestes casos, o direito dos indivíduos ou grupos que queiram participar da pesquisa deve ser assegurado, desde que seja garantida a proteção à sua vulnerabilidade e incapacidade legalmente definida;

l) respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes quando as pesquisas envolverem comunidades;

m) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. O projeto deve analisar as necessidades de cada um dos membros da comunidade e analisar as diferenças presentes entre eles, explicitando como será assegurado o respeito às mesmas;

n) garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;

o) comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa, sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os sujeitos da pesquisa não sejam estigmatizados ou percam a auto-estima;

p) assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

q) assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso, nas pesquisas de rastreamento; demonstrar a preponderância de benefícios sobre riscos e custos;

r) assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto;

s) comprovar, nas pesquisas conduzidas do exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os sujeitos das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização. Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacionais co-responsáveis pela pesquisa. O protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição brasileira, que exigirá o cumprimento de seus próprios referenciais éticos. Os estudos patrocinados do exterior também devem responder às necessidades de treinamento de pessoal no Brasil, para que o país possa desenvolver projetos similares de forma independente;

t) utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo;

u) levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;

v) considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem, ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objetivo fundamental da pesquisa;

x) propiciar, nos estudos multicêntricos, a participação dos pesquisadores que desenvolverão a pesquisa na elaboração do delineamento geral do projeto; e

z) descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou.

IV - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

IV.1 - Exige-se que o esclarecimento dos sujeitos se faça em linguagem acessível e que inclua necessariamente os seguintes aspectos:

a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa;

b) os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados;

c) os métodos alternativos existentes;

d) a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;

e) a garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;

f) a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;

g) a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;

h) as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e

i) as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV.2 - O termo de consentimento livre e esclarecido obedecerá aos seguintes requisitos:

a) ser elaborado pelo pesquisador responsável, expressando o cumprimento de cada uma das exigências acima;

b) ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa que referenda a investigação;

c) ser assinado ou identificado por impressão dactiloscópica, por todos e cada um dos sujeitos da pesquisa ou por seus representantes legais; e

d) ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.

IV.3 - Nos casos em que haja qualquer restrição à liberdade ou ao esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se ainda observar:

a) em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade;

b) a liberdade do consentimento deverá ser particularmente garantida para aqueles sujeitos que, embora adultos e capazes, estejam expostos a condicionamentos específicos ou à influência de autoridade, especialmente estudantes, militares, empregados, presidiários, internos em centros de readaptação, casas-abrigo, asilos, associações religiosas e semelhantes, assegurando-lhes a inteira liberdade de participar ou não da pesquisa, sem quaisquer represálias;

c) nos casos em que seja impossível registrar o consentimento livre e esclarecido, tal fato deve ser devidamente documentado, com explicação das causas da impossibilidade, e parecer do Comitê de Ética em Pesquisa;

d) as pesquisas em pessoas com o diagnóstico de morte encefálica só podem ser realizadas desde que estejam preenchidas as seguintes condições:

- documento comprobatório da morte encefálica (atestado de óbito);

- consentimento explícito dos familiares e/ou do responsável legal, ou manifestação prévia da vontade da pessoa;

- respeito total à dignidade do ser humano sem mutilação ou violação do corpo;

- sem ônus econômico financeiro adicional à família;

- sem prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento;

- possibilidade de obter conhecimento científico relevante, novo e que não possa ser obtido de outra maneira;

e) em comunidades culturalmente diferenciadas, inclusive indígenas, deve-se contar com a anuência antecipada da comunidade através dos seus próprios líderes, não se dispensando, porém, esforços no sentido de obtenção do consentimento individual;

f) quando o mérito da pesquisa depender de alguma restrição de informações aos sujeitos, tal fato deve ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador e submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa. Os dados obtidos a partir dos sujeitos da pesquisa não poderão ser usados para outros fins que os não previstos no protocolo e/ou no consentimento.

V - RISCOS E BENEFÍCIOS

Considera-se que toda pesquisa envolvendo seres humanos envolve risco. O dano eventual poderá ser imediato ou tardio, comprometendo o indivíduo ou a coletividade.

V.1 - Não obstante os riscos potenciais, as pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a) oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema que afete o bem-estar dos sujeitos da pesquisa e de outros indivíduos;

b) o risco se justifique pela importância do benefício esperado;

c) o benefício seja maior, ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

V.2 - As pesquisas sem benefício direto ao indivíduo, devem prever condições de serem bem suportadas pelos sujeitos da pesquisa, considerando sua situação física, psicológica, social e educacional.

V.3 - O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

V.4 - O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.

V.5 - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos.

V.6 - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no termo de consentimento e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização.

V.7 - Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

VI - PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo a ser submetido à revisão ética somente poderá ser apreciado se estiver instruído com os seguintes documentos, em português:

VI.1 - folha de rosto: título do projeto, nome, número da carteira de identidade, CPF, telefone e endereço para correspondência do pesquisador responsável e do patrocinador, nome e assinaturas dos dirigentes da instituição e/ou organização;

VI.2 - descrição da pesquisa, compreendendo os seguintes itens:

- a)** descrição dos propósitos e das hipóteses a serem testadas;
- b)** antecedentes científicos e dados que justifiquem a pesquisa. Se o propósito for testar um novo produto ou dispositivo para a saúde, de procedência estrangeira ou não, deverá ser indicada a situação atual de registro junto a agências regulatórias do país de origem;
- c)** descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia);
- d)** análise crítica de riscos e benefícios;
- e)** duração total da pesquisa, a partir da aprovação;
- f)** explicitação das responsabilidades do pesquisador, da instituição, do promotor e do patrocinador;
- g)** explicitação de critérios para suspender ou encerrar a pesquisa;
- h)** local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa;
- i)** demonstrativo da existência de infra-estrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição;
- j)** orçamento financeiro detalhado da pesquisa: recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador;
- l)** explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas, demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos, tão logo se encerre a etapa de patenteamento;
- m)** declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; e
- n)** declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados.

VI.3 - informações relativas ao sujeito da pesquisa:

- a)** descrever as características da população a estudar: tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Expor as razões para a utilização de grupos vulneráveis;
- b)** descrever os métodos que afetem diretamente os sujeitos da pesquisa;
- c)** identificar as fontes de material de pesquisa, tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos. Indicar se esse material será obtido especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins;
- d)** descrever os planos para o recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos. Fornecer critérios de inclusão e exclusão;

e) apresentar o formulário ou termo de consentimento, específico para a pesquisa, para a apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa, incluindo informações sobre as circunstâncias sob as quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza da informação a ser fornecida aos sujeitos da pesquisa;

f) descrever qualquer risco, avaliando sua possibilidade e gravidade;

g) descrever as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos. Descrever também os procedimentos para monitoramento da coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção à confidencialidade; e

h) apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa. A importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa.

VI.4 - qualificação dos pesquisadores: "Curriculum vitae" do pesquisador responsável e dos demais participantes.

VI.5 - termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição de cumprir os termos desta Resolução.

VII - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP

Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa.

VII.1 - As instituições nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos deverão constituir um ou mais de um Comitê de Ética em Pesquisa- CEP, conforme suas necessidades.

VII.2 - Na impossibilidade de se constituir CEP, a instituição ou o pesquisador responsável deverá submeter o projeto à apreciação do CEP de outra instituição, preferencialmente dentre os indicados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/MS).

VII.3 - Organização - A organização e criação do CEP será da competência da instituição, respeitadas as normas desta Resolução, assim como o provimento de condições adequadas para o seu funcionamento.

VII.4 - Composição - O CEP deverá ser constituído por colegiado com número não inferior a 7 (sete) membros. Sua constituição deverá incluir a participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição. Poderá variar na sua composição, dependendo das especificidades da instituição e das linhas de pesquisa a serem analisadas.

VII.5 - Terá sempre caráter multi e transdisciplinar, não devendo haver mais que metade de seus membros pertencentes à mesma categoria profissional, participando pessoas dos dois sexos. Poderá ainda contar com consultores "ad hoc", pessoas pertencentes ou não à instituição, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos.

VII.6 - No caso de pesquisas em grupos vulneráveis, comunidades e coletividades, deverá ser convidado um representante, como membro "ad hoc" do CEP, para participar da análise do projeto específico.

VII.7 - Nas pesquisas em população indígena deverá participar um consultor familiarizado com os costumes e tradições da comunidade.

VII.8 - Os membros do CEP deverão se isentar de tomada de decisão, quando diretamente envolvidos na pesquisa em análise.

VII.9 - Mandato e escolha dos membros - A composição de cada CEP deverá ser definida a critério da instituição, sendo pelo menos metade dos membros com experiência em pesquisa, eleitos pelos seus pares. A escolha da coordenação de cada Comitê deverá ser feita pelos membros que compõem o colegiado, durante a primeira reunião de trabalho. Será de três anos a duração do mandato, sendo permitida recondução.

VII.10 - Remuneração - Os membros do CEP não poderão ser remunerados no desempenho desta tarefa, sendo recomendável, porém, que sejam dispensados nos horários de trabalho do Comitê das outras obrigações nas instituições às quais prestam serviço, podendo receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte, hospedagem e alimentação.

VII.11 - Arquivo - O CEP deverá manter em arquivo o projeto, o protocolo e os relatórios correspondentes, por 5 (cinco) anos após o encerramento do estudo.

VII.12 - Liberdade de trabalho - Os membros dos CEPs deverão ter total independência na tomada das decisões no exercício das suas funções, mantendo sob caráter confidencial as informações recebidas. Deste modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa, devem isentar-se de envolvimento financeiro e não devem estar submetidos a conflito de interesse.

VII.13 - Atribuições do CEP:

a) revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas;

b) emitir parecer consubstanciado por escrito, no prazo máximo de 30 (trinta) dias, identificando com clareza o ensaio, documentos estudados e data de revisão. A revisão de cada protocolo culminará com seu enquadramento em uma das seguintes categorias:

- aprovado;

- com pendência: quando o Comitê considera o protocolo como aceitável, porém identifica determinados problemas no protocolo, no formulário do consentimento ou em ambos, e recomenda uma revisão específica ou solicita uma modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em 60 (sessenta) dias pelos pesquisadores;

- retirado: quando, transcorrido o prazo, o protocolo permanece pendente;

- não aprovado; e

- aprovado e encaminhado, com o devido parecer, para apreciação pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa -CONEP/MS, nos casos previstos no capítulo VIII, item 4.c.

c) manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos na execução de sua tarefa e arquivamento do protocolo completo, que ficará à disposição das autoridades sanitárias;

d) acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores;

e) desempenhar papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência;

f) receber dos sujeitos da pesquisa ou de qualquer outra parte denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, adequar o termo de consentimento. Considera-se como anti-ética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou;

g) requerer instauração de sindicância à direção da instituição em caso de denúncias de irregularidades de natureza ética nas pesquisas e, em havendo comprovação, comunicar à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP/MS e, no que couber, a outras instâncias; e

h) manter comunicação regular e permanente com a CONEP/MS.

VII.14 - Atuação do CEP:

a) A revisão ética de toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos não poderá ser dissociada da sua análise científica. Pesquisa que não se faça acompanhar do respectivo protocolo não deve ser analisada pelo Comitê.

b) Cada CEP deverá elaborar suas normas de funcionamento, contendo metodologia de trabalho, a exemplo de: elaboração das atas; planejamento anual de suas atividades; periodicidade de reuniões; número mínimo de presentes para início das reuniões; prazos para emissão de pareceres; critérios para solicitação de consultas de *experts* na área em que se desejam informações técnicas; modelo de tomada de decisão, etc.

VIII - COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP/MS)

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/MS é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde.

O Ministério da Saúde adotará as medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão e de sua Secretaria Executiva.

VIII.1 - Composição: A CONEP terá composição multi e transdisciplinar, com pessoas de ambos os sexos e deverá ser composta por 13 (treze) membros titulares e seus respectivos suplentes, sendo 05 (cinco) deles personalidades destacadas no campo da ética na pesquisa e na saúde e 08 (oito) personalidades com destacada atuação nos campos teológico, jurídico e outros, assegurando-se que pelo menos um seja da área de gestão da saúde. Os membros serão selecionados, a partir de listas indicativas elaboradas pelas instituições que possuem CEP registrados na CONEP, sendo que 07 (sete) serão escolhidos pelo Conselho Nacional de Saúde e 06 (seis) serão definidos por sorteio. Poderá contar também com consultores e membros "ad hoc", assegurada a representação dos usuários.

VIII.2 - Cada CEP poderá indicar duas personalidades.

VIII.3 - O mandato dos membros da CONEP será de quatro anos com renovação alternada a cada dois anos, de sete ou seis de seus membros.

VIII.4 - Atribuições da CONEP - Compete à CONEP o exame dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, bem como a adequação e atualização das normas atinentes. A CONEP consultará a sociedade sempre que julgar necessário, cabendo-lhe, entre outras, as seguintes atribuições:

- a) estimular a criação de CEPs institucionais e de outras instâncias;
- b) registrar os CEPs institucionais e de outras instâncias;
- c) aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais tais como:
 - 1- genética humana;
 - 2- reprodução humana;
 - 3- fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações;
 - 4- equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país;
 - 5- novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;
 - 6- populações indígenas;
 - 7- projetos que envolvam aspectos de biossegurança;
 - 8- pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior; e
 - 9- projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;
- d) prover normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para aplicação das mesmas;
- e) funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter *ex-officio* ou a partir de denúncias ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias;
- f) rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente, podendo requisitar protocolos para revisão ética inclusive, os já aprovados pelo CEP;
- g) constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados;
- h) informar e assessorar o MS, o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos;
- i) divulgar esta e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos;
- j) a CONEP juntamente com outros setores do Ministério da Saúde, estabelecerá normas e critérios para o credenciamento de Centros de Pesquisa. Este credenciamento deverá ser proposto pelos setores do Ministério da Saúde, de acordo com suas necessidades, e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde; e
- l) estabelecer suas próprias normas de funcionamento.

VIII.5 - A CONEP submeterá ao CNS para sua deliberação:

- a) propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive modificações desta norma;
- b) plano de trabalho anual;
- c) relatório anual de suas atividades, incluindo sumário dos CEP estabelecidos e dos projetos analisados.

IX - OPERACIONALIZAÇÃO

IX.1 - Todo e qualquer projeto de pesquisa envolvendo seres humanos deverá obedecer às recomendações desta Resolução e dos documentos endossados em seu preâmbulo. A responsabilidade do pesquisador é indelegável, indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

IX.2 - Ao pesquisador cabe:

- a) apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa;
- b) desenvolver o projeto conforme delineado;
- c) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- d) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;
- e) manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP;
- f) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;
- g) justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

IX.3 - O Comitê de Ética em Pesquisa institucional deverá estar registrado junto à CONEP/MS.

IX.4 - Uma vez aprovado o projeto, o CEP passa a ser co-responsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa.

IX.5 - Consideram-se autorizados para execução, os projetos aprovados pelo CEP, exceto os que se enquadrarem nas áreas temáticas especiais, os quais, após aprovação pelo CEP institucional deverão ser enviados à CONEP/MS, que dará o devido encaminhamento.

IX.6 - Pesquisas com novos medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos para a saúde deverão ser encaminhados do CEP à CONEP/MS e desta, após parecer, à Secretaria de Vigilância Sanitária.

IX.7 - As agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo CEP e/ou CONEP, quando for o caso.

IX.8 - Os CEP institucionais deverão encaminhar trimestralmente à CONEP/MS a relação dos projetos de pesquisa analisados, aprovados e concluídos, bem como dos projetos em andamento e, imediatamente, aqueles suspensos.

X. DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

X.1 - O Grupo Executivo de Trabalho-GET, constituído através da Resolução CNS 170/95, assumirá as atribuições da CONEP até a sua constituição, responsabilizando-se por:

- a)** tomar as medidas necessárias ao processo de criação da CONEP/MS;
- b)** estabelecer normas para registro dos CEP institucionais;

X.2 - O GET terá 180 dias para finalizar as suas tarefas.

X.3 - Os CEP das instituições devem proceder, no prazo de 90 (noventa) dias, ao levantamento e análise, se for o caso, dos projetos de pesquisa em seres humanos já em andamento, devendo encaminhar à CONEP/MS, a relação dos mesmos.

X4 - Fica revogada a Resolução 01/88.

ADIB D. JATENE

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ADIB D. JATENE

Ministro de Estado da Saúde

ANEXO B – RESOLUÇÃO N. 251/97

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997

Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Décima Quinta Reunião Extraordinária, realizada no dia 05 de agosto de 1997, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, Resolve:

Aprovar as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos:

I - PREÂMBULO

I.1 - A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.

I.2 - Reporta-se ainda à Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) N.º 129/96, da qual o Brasil é signatário, que dispõe acerca de regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica.

I.3 - Deverão ser obedecidas as normas, resoluções e regulamentações emanadas da SVS/MS, subordinando-se à sua autorização para execução e subsequente acompanhamento e controle, o desenvolvimento técnico dos projetos de pesquisa de Farmacologia Clínica (Fases I, II, III e IV de produtos não registrados no país) e de Biodisponibilidade e de Bioequivalência. Os projetos de pesquisa nesta área devem obedecer ao disposto na Lei 6.360 (23 de setembro de 1976) regulamentada pelo Decreto nº 79.094 (5 de janeiro de 1977).

I.4 - Em qualquer ensaio clínico e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a dignidade e o bem estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade.

I.5 - É fundamental que toda pesquisa na área temática deva estar alicerçada em normas e conhecimentos cientificamente consagrados em experiências laboratoriais, in vitro e conhecimento da literatura pertinente.

I.6 - É necessário que a investigação de novos produtos seja justificada e que os mesmos efetivamente acarretem avanços significativos em relação aos já existentes.

II - TERMOS E DEFINIÇÕES

II.1 - Pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos - Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência.

II.2 - Ficam incorporados, passando a fazer parte da presente Resolução os termos a seguir referidos que constam da Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96):

a - Fase I

É o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

b - Fase II

(Estudo Terapêutico Piloto)

Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III).

c - Fase III

Estudo Terapêutico Ampliado

São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar:

- o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo.
- de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo.

Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.

d - Fase IV

São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal.

Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento.

Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores.

Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.

e - Farmacocinética

Em geral, são todas as modificações que um sistema biológico produz em um princípio ativo.

Operativamente, é o estudo da cinética (relação quantitativa entre a variável independente tempo e a variável dependente concentração) dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos e/ou seus metabolitos).

f - Farmacodinâmica

São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação.

g - Margem de Segurança

Indicador farmacodinâmico que expressa a diferença entre a dose tóxica (por exemplo DL 50) e a dose efetiva (por exemplo DE 50).

h - Margem Terapêutica

É a relação entre a dose máxima tolerada, ou também tóxica, e a dose terapêutica (Dose tóxica/dose terapêutica). Em farmacologia clínica se emprega como equivalente de Índice Terapêutico.

III - RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

III.1 - Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

III.2 - O pesquisador responsável deverá:

a - Apresentar ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP - o projeto de pesquisa completo, nos termos da Resolução, 196/96 e desta Resolução.

b - Manter em arquivo, respeitando a confidencialidade e o sigilo as fichas correspondentes a cada sujeito incluído na pesquisa, por 5 anos, após o término da pesquisa.

c - Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária - SVS/MS.

d - Comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações adversas não esperadas.

e - Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a

proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.

f - Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda informação devidamente requerida.

g - Proceder à análise contínua dos resultados, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios de um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.

h - Apresentar relatórios periódicos dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.

i - Dar acesso aos resultados de exames e de tratamento ao médico do paciente e ou ao próprio paciente sempre que solicitado e ou indicado

J - Recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

IV - PROTOCOLO DE PESQUISA

IV.1 - O protocolo deve conter todos os itens referidos no Cap. VI da Resolução 196/96 e ainda as informações farmacológicas básicas adequadas à fase do projeto, em cumprimento da Res. GMC 129/96 - Mercosul - incluindo:

a - Especificação e fundamentação da fase de pesquisa clínica na qual se realizará o estudo, demonstrando que fases anteriores já foram cumpridas.

b - Descrição da substância farmacológica ou produto em investigação, incluindo a fórmula química e ou estrutural e um breve sumário das propriedades físicas, químicas e farmacêuticas relevantes. Quaisquer semelhanças estruturais com outros compostos conhecidos devem ser também mencionadas.

c - Apresentação detalhada da informação pré clínica necessária para justificar a fase do projeto, contendo relato dos estudos experimentais (materiais e métodos, animais utilizados, testes laboratoriais, dados referentes a farmacodinâmica, margem de segurança, margem terapêutica, farmacocinética e toxicologia, no caso de drogas, medicamentos ou vacinas). Os resultados pré clínicos devem ser acompanhados de uma discussão quanto à relevância dos achados em conexão com os efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos indesejados em humanos.

d - Os dados referentes à toxicologia pré clínica compreendem o estudo da toxicidade aguda, sub aguda a doses repetidas e toxicidade crônica (doses repetidas).

e - Os estudos de toxicidade deverão ser realizados pelo menos em 3 espécies animais, de ambos os sexos das quais uma deverá ser de mamíferos não roedores.

f - No estudo da toxicidade aguda deverão ser utilizadas duas vias de administração, sendo que uma delas deverá estar relacionada com a recomendada para o uso terapêutico proposto e a outra deverá ser uma via que assegure a absorção do fármaco.

g - No estudo da toxicidade sub aguda e a doses repetidas e da toxicidade crônica, a via de administração deverá estar relacionada com a proposta de emprego terapêutico: a duração do experimento deverá ser de no mínimo 24 semanas.

h - Na fase pré-clínica, os estudos da toxicidade deverão abranger também a análise dos efeitos sobre a fertilidade, embriotoxicidade, atividade mutagênica, potencial oncogênico (carcinogênico) e ainda outros estudos, de acordo com a natureza do fármaco e da proposta terapêutica.

i - De acordo com a importância do projeto, tendo em vista a premência de tempo, e na ausência de outros métodos terapêuticos, o CEP poderá aprovar projetos sem cumprimento de todas as fases da farmacologia clínica; neste caso deverá haver também aprovação da CONEP e da SVS/MS.

j - Informação quanto à situação das pesquisas e do registro do produto no país de origem.

k - Apresentação das informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas à segurança, farmacodinâmica, eficácia, dose-resposta, observadas em estudos no ser humano, seja voluntários sadios ou pacientes. Se possível, cada ensaio deve ser resumido individualmente, com descrição de objetivos, desenho, método, resultados (segurança e eficácia) e conclusões. Quando o número de estudos for grande, resumir em grupos por fase para facilitar a discussão dos resultados e de suas implicações.

l - Justificativa para o uso de placebo e eventual suspensão de tratamento (washout).

m - Assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

n - Em estudos multicêntricos o pesquisador deve, na medida do possível, participar do delineamento do projeto antes de ser iniciado. Caso não seja possível, deve declarar que concorda com o delineamento já elaborado e que o seguirá.

o - O pesquisador deve receber do patrocinador todos os dados referentes ao fármaco.

p - O financiamento não deve estar vinculado a pagamento per capita dos sujeitos efetivamente recrutados.

q - O protocolo deve ser acompanhado do termo de consentimento: quando se tratar de sujeitos cuja capacidade de auto determinação não seja plena, além do consentimento do responsável legal, deve ser levada em conta a manifestação do próprio sujeito, ainda que com capacidade reduzida (por exemplo, idoso) ou não desenvolvida (por exemplo, criança).

r - Pesquisa em pacientes psiquiátricos: o consentimento, sempre que possível, deve ser obtido do próprio paciente. É imprescindível que, para cada paciente psiquiátrico candidato a participar da pesquisa, se estabeleça o grau de capacidade de expressar o consentimento livre e esclarecido, avaliado por profissional psiquiatra e que não seja pesquisador envolvido no projeto.

No caso de drogas com ação psicofarmacológica deve ser feita análise crítica quanto aos riscos eventuais de se criar dependência.

IV.2 - Inclusão na pesquisa de sujeitos sadios:

a - Justificar a necessidade de sua inclusão no projeto de pesquisa. analisar criticamente os riscos envolvidos.

b - Descrever as formas de recrutamento, não devendo haver situação de dependência.

c - No caso de drogas com ação psicofarmacológica, analisar criticamente os riscos de se criar dependência.

V - ATRIBUIÇÕES DO CEP

V.1 - O CEP assumirá com o pesquisador a co-responsabilidade pela preservação de condutas eticamente corretas no projeto e no desenvolvimento da pesquisa, cabendo-lhe ainda:

a - Emitir parecer consubstanciado apreciando o embasamento científico e a adequação dos estudos das fases anteriores, inclusive pré-clínica, com ênfase na segurança, toxicidade, reações ou efeitos adversos, eficácia e resultados;

b - Aprovar a justificativa do uso de placebo e “washout”;

c - Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo como as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

d - No caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP. Não se deverá indicar de forma implícita ou explícita, que o produto em investigação é eficaz e/ou seguro ou que é equivalente ou melhor que outros produtos existentes.

e - Convocar sujeitos da pesquisa para acompanhamento e avaliação.

f - Requerer à direção da instituição a instalação de sindicância, a suspensão ou interrupção da pesquisa, comunicando o fato à CONEP e à SVS/MS;

g - Qualquer indício de fraude ou infringência ética de qualquer natureza deve levar o CEP a solicitar a instalação de Comissão de Sindicância e comunicar à CONEP, SVS/MS e demais órgãos (direção da Instituição, Conselhos Regionais pertinentes), os resultados.

h - Comunicar à CONEP e a SVS/MS a ocorrência de eventos adversos graves;

i - Comunicar à instituição a ocorrência ou existência de problemas de responsabilidade administrativa que possam interferir com a ética da pesquisa: em seguida dar ciência à CONEP e à SVS/MS, e, se for o caso, aos Conselhos Regionais;

V.2 - Fica delegado ao CEP a aprovação do ponto de vista da ética, dos projetos de pesquisa com novos fármacos, medicamentos e testes diagnósticos, devendo porém ser encaminhado à CONEP, e à SVS/MS:

a - Cópia do parecer consubstanciado de aprovação, com folha de rosto preenchida;

b - Parecer sobre os relatórios parciais e final da pesquisa;

c - Outros documentos que, eventualmente, o próprio CEP, a CONEP ou a SVS considerem necessários.

V.3 - Em pesquisas que abrangem pacientes submetidos a situações de emergência ou de urgência, caberá ao CEP aprovar previamente as condições ou limites em que se dará o consentimento livre e esclarecido, devendo o pesquisador comunicar oportunamente ao sujeito da pesquisa sua participação no projeto.”

V.4 - Avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada.

VI - OPERACIONALIZAÇÃO

VI.1 - A CONEP exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a - organizar, com base nos dados fornecidos pelos CEPs (parecer consubstanciado de aprovação, folha de rosto devidamente preenchida, relatórios parciais e final, etc) o sistema de informação e acompanhamento (item VIII.9.g, da Resolução 196/96).

b - organizar sistema de avaliação e acompanhamento das atividades dos CEP. Tal sistema, que deverá também servir para o intercâmbio de informações e para a troca de experiências entre os CEP, será disciplinado por normas específicas da CONEP, tendo, porém, a característica de atuação inter-pares, isto é, realizado por membros dos diversos CEP, com relatório à CONEP.

c - comunicar às autoridades competentes, em particular à Secretária de Vigilância Sanitária/MS, para as medidas cabíveis, os casos de infração ética apurados na execução dos projetos de pesquisa.

d - prestar as informações necessárias aos órgãos do Ministério da Saúde, em particular à Secretaria de Vigilância Sanitária, para o pleno exercício das suas respectivas atribuições, no que se refere às pesquisas abrangidas pela presente Resolução.

VI.2 - A Secretaria de Vigilância Sanitária/MS exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

a - Comunicar, por escrito, à CONEP os eventuais indícios de infrações de natureza ética que sejam observados ou detectados durante a execução dos projetos de pesquisa abrangidos pela presente Resolução.

b - Prestar, quando solicitado ou julgado pertinente, as informações necessárias para o pleno exercício das atribuições da CONEP.

c - Nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado ("uso humanitário" ou "por compaixão") poderá vir a ser autorizada a liberação do produto, em caráter de emergência, desde que tenha havido aprovação pelo CEP, ratificada pela CONEP e pela SVS/MS.

d - Normatizar seus procedimentos operacionais internos, visando o efetivo controle sanitário dos produtos objeto de pesquisa clínica.

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE

Ministro de Estado da Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 251, de 07 de Agosto de 1997, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

ANEXO C – RESOLUÇÃO N. 346/05

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº , 346, DE 13 DE JANEIRO DE 2005

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Centésima Quinquagésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 11, 12 e 13 de janeiro de 2005, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e considerando a experiência acumulada na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP na apreciação de projetos de pesquisa multicêntricos e objetivando uma tramitação simplificada, estabelece a seguinte

RESOLVE:

I- DEFINIÇÃO DO TERMO:

Projetos multicêntricos – projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos.

II- Tramitação dos protocolos de pesquisa multicêntricos:

Os protocolos de pesquisa multicêntricos que devem receber parecer da CONEP, por força da Resolução CNS nº 196/96 e suas complementares, terão a seguinte tramitação:

1. Será analisado pela CONEP apenas o primeiro protocolo, enviado por um dos centros. A listagem dos centros envolvidos deverá acompanhar o protocolo e o parecer consubstanciado do CEP. A CONEP, após regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos no sistema Comitês de Ética em Pesquisa-CEPs – CONEP, terem sido atendidas eventuais pendências, enviará o parecer final a este CEP e aos demais centros envolvidos;

a) No caso de existir um coordenador nacional da pesquisa, o CEP a receber inicialmente o protocolo e enviá-lo à CONEP deverá ser o CEP da instituição a qual pertence ou, conforme Resolução CNS nº 196/96 item VII.2, o CEP indicado pela CONEP;

2. O protocolo de pesquisa não aprovado na CONEP para o primeiro centro não poderá ser realizado em nenhum centro.

3. O protocolo de pesquisa aprovado pela CONEP deve ser apresentado pelos respectivos pesquisadores aos CEPs dos demais centros, que deverão exigir que o pesquisador anexe declaração de que o protocolo é idêntico ao apresentado ao primeiro centro.

a) Eventuais modificações ou acréscimos referentes a respostas aos requisitos do parecer da CONEP devem ser apresentados em separado, de forma bem identificada, juntadas ao protocolo após os documentos acima.

4. A CONEP delegará aos demais CEPs a aprovação final dos projetos citados no item 3 acima, mantida a prerrogativa desses CEPs de aprovar ou não o protocolo na sua instituição, cabendo-lhes sempre:

- a) verificar a adequação do protocolo às condições institucionais e à competência do pesquisador responsável na instituição;
- b) exigir o cumprimento de eventuais modificações aprovadas pela CONEP e requisitos do próprio CEP; e
- c) enviar o parecer consubstanciado à CONEP, em caso de não aprovação final no CEP.

5. Apenas o CEP do primeiro centro se encarregará das notificações à CONEP em caso de eventos adversos sérios ocorridos em centros estrangeiros, interrupções das pesquisas ou modificações relevantes, mantendo-se as notificações necessárias de cada pesquisador ao CEP local.

a) em caso de evento adverso ocorrido no país, o pesquisador responsável do centro onde ocorreu, após análise, deverá notificar ao CEP e este, em caso de evento adverso sério, à CONEP.

6. Fica revogada a regulamentação de 08/08/02 da Resolução CNS nº 292/99, sobre delegação para pesquisas com cooperação estrangeira, mantendo-se a Resolução CNS nº 292/99 de 08/07/99 na íntegra.

HUMBERTO COSTA

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS Nº 346, de 13 de janeiro de 2005, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

HUMBERTO COSTA

Ministro de Estado da Saúde