

SERGIO SLAWKA

**O termo de consentimento livre e esclarecido e a
pesquisa em seres humanos na área de saúde :
uma revisão crítica**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de
Mestre em Ciências.

Área de concentração: Medicina Preventiva

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Hillegonda Maria Dutilh Novaes

São Paulo
2005

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Slawka, Sergio

O termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa em seres humanos na área de saúde : uma revisão crítica / Sergio Slawka. -- São Paulo, 2005.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes.

Descritores: 1.BIOÉTICA/tendências 2.ÉTICA MÉDICA
3.EXPERIMENTAÇÃO HUMANA 4.DIREITOS HUMANOS
5.CONSENTIMENTO ESCLARECIDO/história 6.CONSENTIMENTO
ESCLARECIDO/legislação & jurisprudência 7. RELAÇÕES MÉDICO-
PACIENTE 8.TOMADA DE DECISÕES 9.PROBABILIDADE

USP/FM/SBD-009/05

Dedicatória

Dedico aos meus pais, Débora e Luiz Slawka, que me ensinaram a nunca desistir de um projeto de vida.

Dedico aos meus filhos, Isabella e Eric Slawka, que me ensinaram a gerenciar o tempo entre as funções de *mestrando* e de *papai*.

Agradecimentos

À minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Hillegonda Maria Dutilh Novaes, por ter-me ensinado a pensar de forma acadêmica.

Aos professores da banca de qualificação, Prof.^a Lilia Blima Schraiber, Prof.^a Elma Lourdes Campos Pavoni Zoboli, Prof. José Ricardo de Carvalho Mesquita Ayres, pelas sugestões e correções necessárias ao bom andamento deste projeto.

Aos demais professores do Departamento de Medicina Preventiva, por compartilharem seus conhecimentos comigo.

Aos amigos e familiares, por aceitarem que a importância deste projeto me privou do prazer de suas companhias durante os três anos de sua duração.

À Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda., empresa na qual, como Gerente de Pesquisa Clínica responsável pela coordenação de inúmeros protocolos de estudo clínico em seres humanos ao longo de vários anos, tive a motivação para avaliar os fatores que interferem na compreensão do termo de consentimento livre e esclarecido pelo sujeito da pesquisa.

À Joana D'Arc da Silva Costa, pela revisão do texto em língua portuguesa.

À Maria Machado Mastrobuono Nesti, amiga-mestranda que ganhei durante este projeto.

À Patricia Schachtitz, por ter dividido comigo as derrotas e vitórias diárias durante a finalização desta pesquisa.

Normatização adotada

Esta dissertação está acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Prática médica e pesquisa	2
1.2 Bioética da pesquisa em seres humanos	25
1.3 Direitos humanos do sujeito da pesquisa	33
1.4 História da obtenção do consentimento dos pacientes e dos sujeitos da pesquisa	36
1.5 Regulamentação da pesquisa em seres humanos no Brasil	46
2 OBJETIVO	60
3 MATERIAL E MÉTODOS	62
3.1 Revisão da literatura	63
3.1.1 Internet (web)	65
3.1.2 Artigos de revistas indexadas	71
3.1.3 Livros	74
3.1.4 Relatórios técnicos	75
3.1.5 Teses	76
3.2 Análise dos textos selecionados	76
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
4.1 A comunicação médico-paciente	80
4.2 O processo de tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa	97
4.3 A possibilidade de avaliação dos riscos nas expressões de probabilidade apresentadas, segundo interpretação pelo sujeito da pesquisa	120
5 CONCLUSÃO	138
6 ANEXOS	147
6.1 O poder e as injustiças nas pesquisas em seres humanos	148
6.2 Portaria 16/81 – Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos	182
6.3 Resolução 1081/82 – Conselho Federal de Medicina	186
6.4 Resolução 01/88 – Conselho Nacional de Saúde	188
6.5 Resolução N.º 170/95 – Conselho Nacional de Saúde	226
6.6 Resolução N.º 173/95 – Conselho Nacional de Saúde	227
6.7 Resolução N.º 196/96 – Conselho Nacional de Saúde	228
6.8 Resolução N.º 251/97 – Conselho Nacional de Saúde	254
6.9 Resolução N.º 292/99 – Conselho Nacional de Saúde	268
6.10 Resolução N.º 301/2000 – Conselho Nacional de Saúde	272
6.11 Resolução N.º 303/2000 – Conselho Nacional de Saúde	273
7 REFERÊNCIAS	274
8 APÊNDICE	
8.1 Aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq	

RESUMO

Slawka S. *O termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa em seres humanos na área de saúde: uma revisão crítica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Desde meados do século XX, as transformações da prática médica levaram à socialização do trabalho médico e ao empobrecimento da relação médico-paciente. Atualmente, neste cenário de relação interpessoal difícil, surge, apoiado no desenvolvimento da pesquisa em saúde, a figura do médico-pesquisador que necessita da concordância do paciente para ser, ao mesmo tempo, seu paciente e *sujeito da pesquisa*. O desenvolvimento concomitante da bioética contribuiu para que essa situação passasse a ser submetida a diretrizes que buscam preservar o bem-estar do paciente e tornasse obrigatória a obtenção de um consentimento livre e esclarecido. Esta dissertação teve por objetivo estudar as características do processo de obtenção do consentimento do paciente, na pesquisa clínica em seres humanos, e as possibilidades de realização das diretrizes de beneficência, não-maleficência, autonomia e justiça. Foi desenvolvida uma revisão sistematizada da literatura nas bases de dados existentes e analisados os artigos selecionados, segundo critérios especificados. Os artigos estudados revelaram as inúmeras variáveis envolvidas no processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/TCLE. As características atuais da prática médica, o distanciamento entre o paciente e os profissionais da saúde, a dificuldade inerente a uma decisão baseada no julgamento de riscos futuros apenas estimados e a presença de outros interesses individuais, envolvidos na realização da pesquisa clínica, tornam a decisão do sujeito da pesquisa, sobre o seu consentimento em participar ou não, apenas *substancialmente* autônoma e não *plenamente* informada, autônoma e genuína, mesmo quando atendidos todos os pré-requisitos. Foram identificados na literatura os procedimentos considerados como contributivos para melhores processos de comunicação médico-paciente, tomada de decisão e interpretação das expressões de probabilidade pelo sujeito da pesquisa durante a obtenção do TCLE.

Descritores: bioética, ética médica, experimentação humana, direitos humanos, consentimento esclarecido, relações médico-paciente, tomada de decisões, probabilidade.

SUMMARY

Slawka S. *The informed consent form and the research in human beings in the health field: a critical review* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005.

Since the midst of the 20th century, changes in medical practice resulted in its socialization and poor physician-patient relationship. Nowadays, in this arena of difficult interpersonal relationship, arises the figure of the physician-investigator, a professional supported by the development of health research and who needs the patient's agreement to become, at the same time, his or her patient and research *subject*. The concurrent development of bioethics contributed to submit this situation to guidelines that aim to preserve the patient's well-being and make obligatory the obtainment of his or her consent. The objective of this dissertation was to study the characteristics of the process of obtaining patient's consent in clinical research with human beings and the possibilities to undertake the guidelines of beneficence, non maleficence, autonomy and justice. A systematic-like review of the literature in existing databases was developed and articles selected according to specific criteria were analyzed. The articles evaluated revealed the diverse variables involved in the process of obtaining Informed Consent/IC. The current characteristics of medical practice, the increasing distance between the patient and the health care professionals, the inherent difficulty of making a decision based on the judgment of only estimated future risks and the presence of other individual interests, involved in the process of conducting clinical research, make the decision of the research subject, about consenting to participate or not, merely *substantially* autonomous rather than *fully* informed, autonomous and genuine, even if all pre-requirements are fulfilled. In the literature were identified the procedures considered to contribute to better processes for physician-patient communication, decision-making and interpretation of probability expressions by the research subject while obtaining informed consent.

Descriptors: bioethics, medical ethics, human experimentation, human rights, informed consent, physician-patient relationships, decision-making, probability.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Prática médica e pesquisa

A configuração da profissão médica tal qual a conhecemos hoje ocorreu ao final do século XIX, mas a sua consolidação enquanto medicina moderna, de trabalho técnico diferenciado com marca intelectual e parte das políticas sociais, ocupou todo o século XX nos países desenvolvidos e também no Brasil (Schraiber, 1993).

A prática liberal da medicina surgiu quando esta passou a constituir-se em trabalho social e parte do desenvolvimento econômico e social de tipo capitalista, preservando, no entanto, uma forma de trabalho “artesanal”. Atender a uma clientela que tem liberdade de escolher por quem deseja ser cuidada e ter a liberdade de estabelecer quanto vale o seu trabalho, apresenta-se como o principal objetivo a ser atingido logo após a formatura do médico, e essa autonomia nas suas decisões é uma característica específica de inserção deste agente no modo de produção capitalista. Há, neste momento histórico, uma forte relação entre instrução e auto-suficiência, de modo que a escolarização e qualificação universitária passam a ser recursos necessários, e por si mesmos suficientes, para a profissão: o saber representa o principal meio de trabalho, e sua posse, o recurso suficiente para que o médico se estabeleça na vida profissional (Schraiber, 1993).

As décadas que antecederam a II Grande Guerra se caracterizaram por importantes transformações sociais no Brasil, mas o trabalho médico ainda se caracterizava como um ato de discernimento e intervenção apoiado simultaneamente no conhecimento, na intuição e na criatividade. Naquele período, o médico começa a repartir os “tempos de trabalho”: o “tempo da manhã”, anteriormente reservado ao aprimoramento da experiência clínica individual do médico em serviços de filantropia, Santas Casas e outros serviços gratuitos, passa a ser paulatinamente substituído pelo “tempo do emprego”, quando a instituição filantrópica e o setor público passam a assalariar os médicos. O “tempo da tarde” ainda permanece como o tempo nobre da atividade de consultório, entretanto, com o surgimento de serviços médicos complementares para diagnóstico e tratamento, o médico passa a necessitar da articulação entre estes serviços complementares para manter, ainda que parcialmente, o controle sobre sua prática médica liberal e seus pacientes. Dessa forma, a articulação do médico entre os serviços parcelares permite a configuração de um trabalho profissional próximo da representação do exercício autônomo-independente correspondente à figura tradicional do médico (Schraiber, 1993).

Ao longo da década de 1950, ser especialista e incorporar mais tecnologia material aos cuidados médicos surge como um elemento importante na diferenciação da prática profissional. Tal fato aponta para as progressivas transformações por que passa a medicina, quando a organização institucional e a produção de serviços substituem, gradualmente,

a experiência clínica pessoal ou a localização geográfica do consultório como elemento diferenciador na qualificação da prática médica. (Schraiber, 1993).

A partir da década de 1960, o médico passa a vivenciar o enfraquecimento do modelo liberal de trabalho. A forma de produtor privado isolado e independente, tão conhecida na figura do médico de prática liberal, vai sendo substituída pela conformação da prática médica em trabalhos especializados de produtores associados e de cooperação obrigatória: a medicina tecnológica impõe-se como a modalidade dominante de organização do trabalho médico e a medicina passa a não mais deter o grau de “intelectualidade” conferido em outras épocas aos “trabalhos-profissões”. Na medicina tecnológica, à medida que a profissão sofre uma reestruturação progressiva sobre as bases impessoais e objetivas da tecnologia material, enfraquecem as dimensões de personalização e sacralização da prática médica. Como consequência, o exercício da medicina se insere em uma nova organização de trabalho, com demarcação de lugares e períodos típicos do trabalho cooperativo da produção capitalista (tempo e espaço da vida pessoal vs tempo e espaço do trabalho). Surge um ponto de clivagem entre o individual-privado e o trabalho coletivizado, criando uma divergência entre essas duas dimensões da vida social: o médico, enquanto produtor direto, se vê marginalizado da concepção original de seu trabalho e não reconhece a atividade coletivizada como um componente da sua vida pessoal (Schraiber, 1993).

As transformações da prática médica e a sua inserção nas políticas de saúde e sociais no Brasil fazem parte do processo que, na década de 1990, levou à consolidação do Sistema Único de Saúde (SUS), cuja implementação foi determinada pela Constituição de 1988, levando à descentralização da atenção à saúde e reorientação do modelo assistencial. Com a criação do SUS, buscou-se implantar um sistema de saúde único, universal e de acesso igualitário que, apesar das dificuldades sempre presentes, foi bem sucedido na implementação das suas principais diretrizes.

Ainda que os indicadores de saúde demonstrem uma evolução positiva nas condições gerais de saúde coletiva na década de 1990 (aumento da esperança de vida, redução da mortalidade infantil e da mortalidade proporcional por causas variáveis, tais como infecções respiratórias agudas e diarreias) (Piola; Vianna; Osório, 2002), para as quais a implantação do SUS certamente contribuiu, esta também incorporou as alterações que já estavam em andamento na relação médico-paciente. Uma vez que a “compartimentalização” da vida entre individual-privado e trabalho coletivizado, originada na forma capitalista de conceber e realizar a produção, tornou o profissional médico alienado ao seu trabalho coletivizado (Schraiber, 1993), também a relação médico-paciente sofreu alterações: o médico deixou de ser um profissional conhecedor do histórico médico de todos seus pacientes, portanto, passou a ser um profissional que raramente tem condições de estabelecer relações mais duradouras com seus pacientes.

O trabalho médico, enquanto parte da história dos modos de produção na ordem social capitalista, sofreu as influências decorrentes da nova estruturação geral do trabalho social, isto é, sofreu a necessidade histórica de tornar-se social (socializado, coletivizado, repartido no conjunto social). As mudanças na organização da prática médica no Brasil refletem a industrialização tardia da sociedade brasileira, constituindo parte das transformações sociais que caracterizam a modernidade, tais como: urbanização, mudanças nas formas de organização do trabalho, no papel do Estado, desenvolvimento científico, direitos sociais, relações entre a medicina e a sociedade, dentre outras transformações. O profissional médico liberal também foi afetado por essas mudanças, de maneira que o assalariamento foi inserido nas relações de trabalho na medicina, assumindo, nas representações profissionais, uma qualidade antagônica à autonomia profissional (Schraiber, 1993).

Na maioria dos serviços de atenção médica, a relação médico-paciente passou a ser apenas momentânea, e o paciente é só mais um desconhecido que o médico deve atender antes de partir para sua próxima jornada de trabalho. Esta despersonalização da relação médico-paciente é percebida pelo paciente mediante o desinteresse que o médico “desconhecido” tem sobre os pacientes que atende, criando assim viesés de desconfiança, desentendimento e desconhecimento nesta relação entre doente e provedor de cuidados da saúde.

Neste cenário de relações interpessoais difíceis, introduziu-se uma nova questão com o desenvolvimento da figura do médico também pesquisador. Este profissional recém-surgido começa a solicitar ao seu paciente, durante a consulta ou no momento da internação, a sua concordância em se constituir, ao mesmo tempo, *paciente e sujeito da pesquisa*. Conseguir de forma adequada a concordância do paciente com o tratamento proposto sempre fez parte do exercício da prática e ética profissional do médico. No entanto, trata-se agora de obter uma dupla aceitação e concordância do tratamento proposto, pois esse não se organiza apenas pelas necessidades individuais daquele paciente, mas está inserido em uma proposta geral de procedimentos diagnósticos e terapêuticos orientada para permitir a produção de conhecimento sobre uma questão específica. As condições necessárias e as formas consideradas adequadas para a obtenção, pelo médico, da aceitação, concordância e formalização do consentimento do paciente em ser sujeito da pesquisa, passaram a constituir um tema de importância não mais apenas para a medicina e a pesquisa médica, mas também para a sociedade como um todo.

Historicamente, a função de médico-pesquisador teve início nos Estados Unidos no começo da década de 1950, quando a Rockefeller Foundation e o NIH (National Institutes of Health) começaram a influenciar os melhores alunos das escolas médicas a se envolverem em atividades cujo paradigma era a atividade mesclada de médico-cientista. Nesta atividade, os médicos eram estimulados a desenvolver atividades da prática clínica associada à pesquisa básica e voltadas a atender o cotidiano da

atividade médica em ambulatórios e enfermarias; entretanto, o paradigma baseava-se no pressuposto de que só seria possível entender e curar as doenças se a pesquisa básica fosse desenvolvida tanto em situação normal/fisiológica quanto patológica/fisiopatológica. Este estímulo à fusão da atividade médica com a atividade de pesquisa fez com que a função de médico-pesquisador fosse impulsionada com grande sucesso, acomodando a fórmula de médico-pesquisador em um período de trabalho intercalado com períodos de atividade médica assistencial (Csillag; Schor, 1999).

Perante o aumento do volume de pesquisas, da maior utilização dos serviços de saúde pela população para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, do grau de intervenção que a medicina tem sobre o corpo humano, com riscos crescentes para o paciente, lidar com essa situação tornou-se cada vez mais difícil, tanto para o paciente quanto para o profissional de saúde, e foram sendo feitas proposições que permitissem equacionar os potenciais riscos e conflitos de interesse de uma forma socialmente aceita, levando ao desenvolvimento da área de ética em pesquisa com seres humanos.

A ética em pesquisa com seres humanos, como todas as éticas (se diferenciando das leis e normas estabelecidas) tem por objetivo auxiliar o médico-pesquisador a vivenciar uma nova tensão dentro do seu novo contexto profissional: ao tentar fundir suas atividades clínicas usuais com suas novas atividades de pesquisador, o médico começa a ver-se dividido entre suas obrigações perante o paciente e perante a pesquisa. É ela que,

legitimada socialmente, potencializa a produção e utilização do conhecimento resultante dos estudos em seres humanos: este conhecimento passa a ter funções sociais, respondendo a demandas sociais expressas de diferentes maneiras que o legitimam e o tornam possível (Pellegrini Filho, 2000).

Uma das questões centrais na ética em pesquisa com seres humanos é o desenvolvimento das condições que permitam ao paciente - solicitado a concordar em ser sujeito de uma pesquisa - o fornecimento de um consentimento que esteja baseado em uma decisão, atitude e ação independentes e autônomas, fundamentadas em informações verdadeiras quanto às implicações presentes e futuras para o paciente e permitindo uma escolha entre as alternativas de *consentir* ou *não consentir*. Nos últimos anos, passou a haver uma progressiva normatização quanto às condições necessárias (fundamentação científica da pesquisa, explicitação dos riscos possíveis para o paciente, garantia de atendimento independentemente da decisão, dentre outras) para que esse consentimento possa ser solicitado e formalizado em documentos apropriados, e esse conjunto de diretrizes passou a ser denominado de obtenção do *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/TCLE*.

A pesquisa médica, mesmo aliada à ética e institucionalizada por intermédio da análise dos projetos por Comissões de Ética em Pesquisa e utilização do TCLE, não se realiza independentemente das condições existentes de assistência à saúde e de saúde da população. Nos países

pobres ou emergentes, os grandes problemas de saúde, causados pela falta de saneamento ou educação, pelo desemprego e miséria, não dependem unicamente de novas descobertas científicas para serem solucionados, mas da utilização de conhecimento existente e ações públicas sustentadas. Nestas condições, torna-se necessária a análise crítica dos temas prioritários de pesquisa médica de interesse para o país, buscando-se identificar e priorizar temáticas que poderão contribuir para a formulação de políticas nacionais adequadas e resolução dos problemas de saúde mais impactantes para a população (Zago, 2004).

Na avaliação do aporte financeiro dirigido à resolução dos problemas de saúde de maior impacto social ou emocional, observa-se uma dissociação muito grande entre a carga de doenças das populações desfavorecidas nos países pobres ou emergentes e a concentração do investimento global em pesquisa em saúde no mundo industrializado: menos de 10% dos recursos para a pesquisa em saúde se destinam às doenças ou condições responsáveis por 90% da carga global de doenças. A exigüidade de recursos para a pesquisa em saúde nas “doenças da pobreza” ou patologias de forte impacto social ou emocional, nas quais possa haver a rígida implementação da ética em pesquisa, exige das agências financiadoras um árduo trabalho de priorização e seleção de programas e projetos de pesquisa clínica (Morel, 2004).

Nos últimos anos observa-se nos países pobres ou emergentes uma crescente participação dos setores privado e filantrópico no financiamento e

execução da pesquisa em saúde por meio de parcerias público-privadas (Morel, 2004), aliados à ênfase crescente para com a ética em pesquisa:

- no princípio da década de 1970, 2,8% do gasto mundial total em pesquisa e desenvolvimento (P&D) era proveniente dos países em desenvolvimento (0,8% provenientes da América Latina), cifra esta que aumentou para 6,5% (1,7% da América Latina) em 1980
- em 1988, estes percentuais haviam diminuído para 3,9% (países em desenvolvimento) e 0,7% (América Latina), graças às dificuldades financeiras e sociopolíticas enfrentadas pelas nações na década de 1980
- durante a década de 1990, já com o término ou arrefecimento do período agudo das crises econômicas e políticas de ajuste, aliado às transformações nos modos de produção e P&D (introdução de novas tecnologias, matérias primas e formas diferenciadas de organização da produção), houve redefinição das relações entre a economia, o Estado e a sociedade (Pellegrini Filho, 2000).

Na década de 1990, com os padrões de competitividade entre os países passando a basear-se em novas tecnologias, surgiu a necessidade nos países desenvolvidos da privatização precoce dos resultados das pesquisas em seres humanos até seu nível mais básico, por intermédio de diferentes mecanismos, tais como o estreitamento das relações universidade-indústria farmacêutica (Pellegrini Filho, 2000).

No Brasil, também houve estreitamento desta parceria na década de 1990, parceria esta até então considerada “pouco nobre” ou provedora de uma “ciência de segunda categoria” (Csillag; Schor, 1999). As inter-relações entre indústria farmacêutica e comunidade acadêmica passam a ser percebidas como benéficas para ambas, podendo atender aos interesses públicos, desde que mantenham o respeito a todos os limites éticos e códigos de conduta envolvidos (Zago, 2004). Nesse contexto de parceria indústria-comunidade científica, em que interesses econômicos imediatos se fazem mais presentes, a questão da ética em pesquisa e a garantia da participação e consentimento dos pacientes, segundo as diretrizes estabelecidas, mostram-se ainda mais significativas.

A aliança academia-indústria, associada ao fortalecimento dos mecanismos internacionais de proteção à propriedade intelectual, dificultou as possibilidades de transferência indevida de conhecimentos e tecnologia e facilitou as grandes inversões financeiras em P&D na América Latina na década de 1990. Entre 1990 e 1996 foram observados os seguintes gastos com P&D na região:

- considerando-se a população e o produto interno bruto (PIB), houve um crescimento de gastos com P&D na América Latina de 57%, com 82,5% deste montante concentrados em apenas três países: Brasil (60%), Argentina (12,5%) e México (10%)
- os gastos com P&D por habitante na América Latina foram, em média, de US\$ 22,00, ainda que Argentina, Brasil, Chile e Costa

Rica tenham apresentado uma média superior (entre US\$ 32,00 e US\$ 35,00); de qualquer maneira, nesse período, houve um crescimento de 41% para gastos com P&D por habitante na região

- os gastos com P&D na América Latina, em relação ao PIB, foram de 0,5%, em média, ainda que outros países tenham efetuado gastos maiores: Brasil (0,76%), Chile (0,64%) e Costa Rica (1,13%)
- nesse período, o Estado foi a principal fonte de financiamento para P&D na região, entretanto, a participação das empresas vem crescendo gradualmente: como exemplo, pode ser citado o Brasil, onde o aporte privado para P&D passou de 22% (em 1990) para 40% (em 1996) (Pellegrini Filho, 2000).

Ao mesmo tempo que é necessário preservar a liberdade de ação do médico-pesquisador na escolha de temas e objetos de pesquisa, protegendo o exercício da pesquisa que não visa apenas a resultados imediatamente aplicáveis, o custo das atividades científicas e o papel central do conhecimento científico e tecnológico exigem uma política governamental de longo prazo para orientação dos grandes investimentos na área e manutenção do foco na resolução de patologias com forte impacto social ou emocional (Zago, 2004).

Inovações nas ciências da saúde têm resultado em mudanças dramáticas na capacidade de tratamento das doenças e na melhoria da qualidade de vida. Desde o final da década de 1990, os gastos com

medicamentos têm aumentado mais rapidamente do que os outros componentes no sistema de cuidados com a saúde; conseqüentemente, as discussões sobre a elevação de custos para cuidados com a saúde e o desenvolvimento de novas tecnologias médicas têm focalizado a indústria farmacêutica de maneira crescente, uma vez que esta é um participante fundamental na indústria de cuidados com a saúde e uma fonte importante de avanços nas tecnologias para a saúde (DiMasi; Hansen; Grabowski, 2003).

Apesar da indústria farmacêutica investir também em outros tipos de inovação, em geral a mais significativa delas é a descoberta e desenvolvimento de novas entidades químicas e bio-farmacêuticas que possam se transformar em novas terapias medicamentosas. Alguns novos compostos investigados pela indústria farmacêutica tiveram sua origem em laboratórios do governo ou da academia (DiMasi; Hansen; Grabowski, 2003). Atualmente, entretanto, é a indústria farmacêutica, e não o setor público, quem mais investe em P&D de novos produtos, direcionando para este objetivo aproximadamente 18,5% do total de seus recursos (Dainesi, 2002). O custo médio com P&D para uma nova droga subiu, aproximadamente, de US\$ 231 milhões em 1987 para US\$ 800 milhões em 2000 (DiMasi; Hansen; Grabowski, 2003); apesar desse aumento, a pesquisa da indústria farmacêutica é, hoje em dia, responsável por 99% das descobertas de novas moléculas e desenvolvimento de novos medicamentos contra apenas 1% originado por outras instituições de pesquisa, incluindo o setor público. Ainda que, comparativamente ao custo médio para o desenvolvimento global de um novo medicamento da ordem de US\$ 800 milhões, os valores investidos

em pesquisa clínica no Brasil não sejam grandes, eles saltaram de R\$ 21,9 milhões em 1995 para R\$ 112 milhões em 2001, um crescimento acumulado no período de 411%: em 2002, estima-se que os investimentos locais nesta área tenham atingido R\$ 150 milhões (Vormittag, 2003).

Ainda que a saúde constitua-se em uma das áreas de maior intervenção estatal, tanto para serviços quanto para atividades científicas e tecnológicas, ela representa um dos espaços econômicos mais dinâmicos de acumulação de capital e de inovação. O forte papel regulatório exercido pelo Estado sobre o mercado farmacêutico justifica-se pela preservação do interesse social inerente à produção e inovação de medicamentos. Tal controle gera tensão entre o dinamismo empresarial na geração de inovações e a necessidade de assegurar um acesso equitativo aos bens e serviços de saúde, de controle de qualidade e de atenuação dos problemas de informação, de maneira que a lógica econômica da produção privada desses produtos pela indústria farmacêutica não se sobreponha às necessidades sociais (Gadelha; Quental; Fialho, 2003).

No Brasil, o complexo educacional universitário e, conseqüentemente, o sistema de ciência e tecnologia (C&T) foram estruturados muito tardiamente, e encontram-se ainda em processo de consolidação. Ainda que o setor público e também a indústria farmacêutica invistam na infra-estrutura de C&T e atividades de P&D para novos produtos (o setor público investe diretamente, a indústria farmacêutica o faz indiretamente, por meio das bolsas para pesquisa em seres humanos e apoio para treinamento das equipes de

investigadores), a proposição de patentes fundamentadas em conhecimento científico gerado no próprio país ainda é baixa (Guimarães, 2004).

Curiosamente, ainda que a proposição de patentes baseadas em conhecimento científico gerado localmente esteja aquém do desejado, as últimas quatro décadas mostraram um aumento importante no segmento de C&T no Brasil: nesse período, a produção científica brasileira na área médica cresceu, atingindo, no *ranking* de 1997-2001, a 23.^a posição dentre os 175 países que compõem o banco de dados de publicações indexadas do ISI (Institute for Scientific Information – ISI, Filadélfia, EUA) (7.365 artigos brasileiros publicados e qualificados, representando 0,9% da publicação médica mundial no período). Entretanto, apenas algumas poucas subáreas da medicina destacam-se dentre estas publicações (imunologia, bioquímica e biofísica, neurociências, microbiologia, biologia celular, cardiologia, oncologia, hematologia, endocrinologia, medicina ambiental e saúde pública, reumatologia, medicina laboratorial), refletindo o elevado grau de heterogeneidade nas atividades de pesquisa médica e biomédica (Guimarães, 2004).

Nosso crescimento em C&T não vem sendo suportado apenas pela áreas da saúde, mas também por outras áreas consolidadas, tais como, física, química, ciências agrárias, engenharia, ciências humanas e sociais. Sob o enfoque qualiquantitativo, o desempenho científico brasileiro mostrou uma evolução importante nas últimas quatro décadas:

- década de 1960: cerca de 52 publicações científicas anuais indexadas na base de dados do ISI
- 1970: 64 artigos indexados no ISI, representando 0,019% da produção científica mundial
- 1981-2000: crescimento relativo da produção científica brasileira de 5,6 vezes, fruto da criação do Ministério da Ciência e Tecnologia em 1986 e conseqüentes investimentos em recursos humanos (melhoria na capacidade instalada de pesquisa e capacitação da formação de novos pesquisadores/pós-graduados). Nesse mesmo período, aumentou também a qualificação das nossas publicações sob alguns indicadores importantes: nos parâmetros *número de artigos citados* e *total de citações*, houve um crescimento, respectivamente, de 5,3 e 6,9 vezes (nesse período, os 175 países do banco de dados do ISI apresentaram índices médios de, respectivamente, 1,8 e 2,6 vezes) (Guimarães, 2004).

Sendo a indústria farmacêutica, e não o setor público, quem mais investe em P&D de novos produtos (Dainesi, 2002), o grande comprador e usuário da pesquisa científica e tecnológica não é, necessariamente, o setor produtivo privado mas sim o setor público. Uma vez que este setor ainda é o responsável pela regulamentação e acompanhamento da indústria farmacêutica, a interação entre ambos pode gerar apoio científico e tecnológico mais consistentes, políticas públicas mais eficientes e eficazes,

vinculação mais importante entre as atividades da indústria e as atividades de interesse público, e também fortalecer o setor de P&D de ambos os setores mediante transferência de conhecimento, de legitimidade e de recursos (Schwartzman, 2002).

Historicamente, as relações entre C&T e o setor público têm sido conflitantes pelas mais diversas causas; entretanto, o setor público vem apresentando movimentos de mudança e organização no sentido de proporcionar recursos e aumentar o papel e a presença da C&T no país. A pesquisa de medicamentos se desenvolve dentro de uma lógica industrial que requer a integração de toda a cadeia de estudos e pesquisas respectivas (envolvendo fornecedores de serviços externos e questões de propriedade intelectual), e a existência de recursos do setor público, aliados às novas tecnologias e interesses sociais definidos, tem permitido que a atividade de pesquisa se organize de maneira distinta da que ocorre usualmente na ciência acadêmica (Schwartzman, 2002).

A questão da efetividade da pesquisa científica e tecnológica tem sido contextualizada como um posicionamento antagônico entre a pesquisa enquanto atividade acadêmica (pura e desinteressada de suas possíveis aplicações) e enquanto pesquisa aplicada (orientada e determinada pelo mundo empresarial para fins específicos). Curiosamente, apesar desta percepção dicotômica, a maior parte dos recursos públicos para pesquisa científica no Brasil sempre foram direcionados para atividades de interesse prático:

- cerca de 66% dos recursos públicos atuais para os programas de pesquisa são consumidos pelas áreas de tecnologia industrial e programas militares de grande porte
- uma parcela importante dos dispêndios atuais do governo brasileiro em C&T são para programas de capacitação de recursos humanos (pós-graduação e bolsas de estudo)
- cerca de 50 milhões de reais (1,7% da verba total do Ministério de Ciência e Tecnologia para projetos da comunidade científica) são distribuídos pelos programas de auxílio à pesquisa do CNPq (Schwartzman, 2002).

A maior parte das pesquisas conduzidas nas universidades ou institutos de pesquisa governamentais são orientadas para temas práticos em engenharia, ciências da saúde e educação; entretanto, uma vez que elas se desenvolvem nos moldes institucionais e organizacionais da pesquisa acadêmica ou do serviço público, raramente conduzem a aplicações efetivas. São estes moldes institucionais e organizacionais, mais do que o conteúdo ou natureza das pesquisas, que fazem a diferença entre a pesquisa básica e a pesquisa aplicada; isto é, a transformação de conhecimentos básicos ou aplicados em resultados efetivos depende de arranjos institucionais que geralmente não existem na universidade (Schwartzman, 2002).

Tal dificuldade que a universidade enfrenta para implantar arranjos institucionais na produção do conhecimento científico poderia ser um resquício do modo anterior de produção do conhecimento, até então centrado na estrutura acadêmica e sem vivenciar a (atual) ruptura de fronteiras entre o setor público e o setor privado, entre a pesquisa básica e a pesquisa aplicada:

<i>Modo de produção anterior do conhecimento científico (“estrutura acadêmica”)</i>	<i>Modo de produção atual do conhecimento científico (“ruptura de fronteiras”)</i>
O conhecimento básico era produzido antes e independentemente de aplicações	O conhecimento é produzido no contexto das aplicações
Organização da pesquisa de forma disciplinar	Transdisciplinaridade
Organizações de pesquisa homogêneas	Heterogeneidade e diversidade organizacional
Compromisso estrito com o conhecimento: os pesquisadores não sentiam-se responsáveis pelas possíveis implicações práticas de seus trabalhos	Responsabilidade e reflexividade: os pesquisadores se preocupam e são responsáveis pelas implicações não-científicas de seu trabalho

(Gibbons, Trow, Scott et al., 1994 – apud Schwartzman, 2002)

A atividade científica sempre apresentou muitas características do modo de produção pluralista (interdisciplinar, heterogêneo e sem fronteiras), não atendo exclusivamente ao modo “estrutura acadêmica” para produzir

conhecimentos; a diferença é que, atualmente, o conhecimento passou a ser produzido não pela penetração da ciência e tecnologia no mundo da indústria, mas sim pela penetração do modo industrial na produção do conhecimento. Isto não significa que a pesquisa acadêmica esteja deixando a universidade ou instituições públicas e transferindo-se para o setor industrial, mas apenas que está mais aberta e porosa aos principais valores e formatos organizacionais do mundo empresarial:

1. *mudança de escala e processos de trabalho*, onde as tarefas de coordenação e controle do trabalho de grandes equipes são essenciais, e as doutrinas e concepções organizacionais típicas da atividade industrial passam a ser utilizadas no mundo da pesquisa
2. *transformações que ocorrem no nível dos valores* onde, aliados aos sistemas tradicionais de reconhecimento do mérito e qualidade do trabalho científico, começam a ser agregados outros valores, tais como, utilidade comercial e industrial, adequação à política vigente, ou exercício do poder
3. *ciência proprietária*, em que há preocupação pela propriedade intelectual e apropriação indevida dos conhecimentos produzidos (Schwartzman, 2002).

As novas formas de organização da atividade científica, com a redução ou desaparecimento das barreiras entre ciência pura e ciência aplicada, aliadas ao papel central do setor público - não enquanto apenas agente financiador,

mas também enquanto agente avaliador dos resultados da pesquisa científica e tecnológica - trazem a necessidade de uma maior abertura nas instituições acadêmicas de pesquisa científica, na qual haja participação mais ampla da sociedade e implantação de procedimentos mesclando excelência dos trabalhos científicos com aplicabilidade (Schwartzman, 2002).

A diminuição de barreiras entre a indústria de pesquisa acadêmica e o setor privado pode apresentar um viés financeiro originado pela crescente participação da iniciativa privada, notadamente a indústria farmacêutica, no financiamento da pesquisa clínica. Como as forças que impulsionam a pesquisa acadêmica ou empresarial em saúde estão atreladas às forças do mercado, o médico-pesquisador - ao mesmo tempo que deve respeitar os procedimentos exigidos pelas diretrizes da ética em pesquisa em seres humanos - necessita também ater-se às mudanças no perfil do mercado da pesquisa em saúde, o que pode gerar tensões com alguma frequência (Csillag; Schor, 1999).

A articulação entre a pesquisa acadêmica e a pesquisa privada em saúde teve reflexos na maneira pela qual a sociedade percebe as razões para a pesquisa: de início, apenas para produzir conhecimentos com potencial benefício para a saúde da população, mas que pode implicar também a possibilidade de obtenção de lucro com os seus resultados a curto, médio e longo prazo por indústria farmacêutica e de equipamentos, serviços de saúde, profissionais, farmácias, agências de publicidade, entre outras instituições. Estes reflexos sobre a função da pesquisa, quando derivados para os estudos

em seres humanos, terminaram por influir na maneira pela qual os indivíduos consideram a sua participação em pesquisas.

A expansão da pesquisa clínica e a mudança nas suas características levaram a desdobramentos importantes no Brasil, entre o quais destacam-se:

- o desenvolvimento da pesquisa clínica com seres humanos no Brasil, atualmente apresentando uma prática mais estruturada de pesquisa clínica, um maior grau de intervenção na atividade de pesquisa científica, e uma situação de mudança no sistema de atuação na saúde
- o desenvolvimento da bioética, dos princípios éticos, e dos direitos humanos do sujeito da pesquisa.

Atualmente, a pesquisa clínica envolve, além do médico, outros profissionais da saúde com destaque para as áreas de enfermagem, nutrição, fisioterapia e serviço social, enquanto parte das equipes que realizam os procedimentos diagnósticos e terapêuticos que compõem a atenção prestada aos pacientes e sujeitos da pesquisa. Vale ressaltar também que a pesquisa em seres humanos inclui não apenas a pesquisa clínica, isto é, a pesquisa que se articula à atenção ao paciente, mas também a pesquisa de base populacional que se realiza fora dos serviços de saúde. Mesmo as pesquisas em animais ou em materiais biológicos têm sido encaminhadas aos Comitês de Ética em Pesquisa para uma análise da perspectiva ética, na qual se verifica inclusive a sua fundamentação

científica, considerando-se que uma pesquisa sem adequada fundamentação científica não é ética e desperdiça recursos preciosos.

O exercício dos princípios que orientam a ética em pesquisa em seres humanos resultou na regulamentação dos mecanismos que permitem que eles sejam, de fato, aplicados em uma política de ética em pesquisa em seres humanos. No que diz respeito ao sujeito da pesquisa, esses mecanismos têm por objetivo procurar garantir que ele possa exercer de forma considerada adequada o direito de decidir se quer participar da pesquisa. As formas a serem adotadas para apresentação da pesquisa, dos riscos possíveis, da conduta a ser adotada nas intercorrências, do direito à informação, da revisão da sua decisão, e dos instrumentos que documentam desse processo, encontram-se hoje bastante regulamentados por organismos internacionais e nacionais e denominam-se Termo de Consentimento Livre e Esclarecido/TCLE.

Para uma melhor compreensão dos condicionantes filosóficos, políticos e sociais que levaram à conformação da ética em pesquisa em seres humanos, das formas adotadas para a sua implantação enquanto política no Brasil, e que determinaram às características específicas que o termo de consentimento livre e esclarecido/TCLE adquiriu, faz-se necessário abordar as seguintes temáticas: bioética da pesquisa em seres humanos, direitos humanos do sujeito da pesquisa, história da obtenção do consentimento dos pacientes e dos sujeitos da pesquisa, e regulamentação da pesquisa em seres humanos no Brasil.

1.2 Bioética da pesquisa em seres humanos

A pesquisa com seres humanos introduz múltiplas questões ante as implicações éticas originadas pela adesão consciente do sujeito da pesquisa ao estudo proposto. No contexto da pesquisa em seres humanos, o exercício das questões bioéticas é perspassado pela ética da profissão médica, que tem como uma das suas questões centrais o reconhecimento de uma assimetria na relação médico-paciente.

A bioética, quando aplicada à pesquisa em seres humanos, ajuda a responder questões éticas importantes:

- seria o termo de consentimento livre e esclarecido atual uma condição não apenas necessária, mas suficiente para o consentimento verdadeiramente livre e esclarecido?
- uma vez obtido o termo de consentimento livre e esclarecido, é ético submeter o paciente à pesquisa, ou há casos em que o TCLE, ao menos em princípio, não seria suficiente?
- a ética médica deve assumir o termo de consentimento livre e esclarecido como condição suficiente para a pesquisa com seres humanos ou não? (Souza, 2002).

A bioética é a reflexão ou juízo crítico sobre valores e não apenas um código moral [(Hossne, 2002) (ANEXO 6.1)], e para responder às questões acima ela utiliza quatro princípios fundamentais:

- a) autonomia
- b) beneficência
- c) não-maleficência
- d) justiça

a) Autonomia

Por “Princípio da Autonomia” ou “Princípio Bioético do Respeito à Pessoa” entende-se a anuência do indivíduo para uso do seu próprio corpo.

O exercício do consentimento livre e esclarecido envolve uma relação de diálogo, eliminando atitudes arbitrárias ou prepotentes por parte do profissional da saúde e reconhecendo o sujeito da pesquisa como um ser autônomo, livre e merecedor de respeito (Clotet et al., 2000a).

Diversas propostas já foram apresentadas tentando definir melhor o que vem a ser a autonomia ou “propriedade” que o indivíduo mantém sobre seu próprio corpo, ainda que não sujeito da pesquisa:

Sobre si mesmo, seu próprio corpo e mente, o indivíduo é soberano (Goldim, 2003a).

Uma pessoa autônoma é um indivíduo capaz de deliberação sobre objetivos pessoais e de atuar sob o direcionamento de tal deliberação (The Belmont Report, 1979).

Autonomia é um dos aspectos da responsividade dos sistemas de saúde no qual o indivíduo usufrui a liberdade de decidir por si próprio sobre tratamento alternativo, testes e opções de cuidados com a saúde, incluindo a decisão de recusar tratamento, caso seja adequado (World Health Organization, 2003).

O nível de autonomia de um indivíduo pode ser variado, entretanto, seja qual for este nível, a autonomia per se exige duas condições essenciais – “liberdade” (independência do controle de influências) e “ação” (capacidade de ação intencional) (Goldim, 2003a) – e incorpora duas convicções éticas fundamentais – “tratamento do indivíduo como agente autônomo” e “proteção às pessoas com autonomia reduzida” (The Belmont Report, 1979).

No Brasil, a Resolução CNS 196/96 [BRASIL. Ministério da Saúde(a)] exige o respeito à autonomia do sujeito da pesquisa; portanto, sob tal visão, o termo de consentimento livre e esclarecido/TCLE passa a ser um instrumento de manutenção da autonomia do sujeito:

A norma legal do consentimento tenta garantir e fortalecer a autonomia do indivíduo, principalmente em situações controvertidas e, às vezes, únicas na vida de uma pessoa. O objetivo da lei do consentimento é aumentar a autonomia pessoal nas decisões que afetam o bem-estar físico e mental (Clotet et al., 2000b).

b) Beneficência

O princípio da beneficência atua como um apelo intuitivo orientando a relação médico-paciente (Goldim, 2003b), e é também um dever englobado pela ética médica (Associação Médica Mundial).

A beneficência não informa como distribuir o bem e o mal, mas manda promover o primeiro e evitar o segundo (Goldim, 2003b). Ainda que seja freqüentemente compreendida como a promoção de atos de bondade ou caridade além da estrita obrigação, a beneficência deve ser vista de forma mais ampla: “não causar mal e maximizar os benefícios possíveis e minimizar os danos possíveis” (The Belmont Report, 1979).

Os efeitos da beneficência afetam investigadores e a própria sociedade, pois se estendem tanto para projetos de pesquisa com seres humanos quanto para o empreendimento global de pesquisa:

- para projetos com seres humanos, os investigadores são obrigados a prever a maximização dos benefícios e a redução do risco que possa ocorrer baseando-se na investigação
- para projetos globais de pesquisa, os membros da sociedade são obrigados a reconhecer os benefícios e riscos a longo prazo que possam resultar da melhora do conhecimento (The Belmont Report, 1979).

Para os médicos, o princípio da beneficência é justificativa suficiente para aliviar a dor de seus pacientes (Post et al., 1996). Entretanto, em muitas áreas da pesquisa com seres humanos, o papel da beneficência poderá não ser tão explícito, como, por exemplo, em pesquisas que apresentam risco acima do mínimo e sem a perspectiva imediata de benefício direto ao sujeito (The Belmont Report, 1979).

Para a Resolução CNS 196/96 [BRASIL. Ministério da Saúde(a)], a beneficência na pesquisa com seres humanos exige ponderação entre riscos e benefícios atuais e potenciais, individuais ou coletivos, e o comprometimento com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. Adicionalmente, o investigador deve também preocupar-se contra o risco de danos ao sujeito da pesquisa e contra a perda de benefícios substanciais que a pesquisa possa causar a este sujeito (The Belmont Report, 1979).

c) Não-Maleficência

O princípio da não-maleficência propõe a obrigação de não causar dano intencional ao próximo.

Para muitos autores, este princípio (deontológico em sua essência) seria controverso, pois a não-maleficência já estaria implícita no princípio da beneficência: quem evita o dano intencional ao próximo já está visando ao seu bem (Goldim, 2003c).

A controvérsia sobre haver vinculação, ou não, entre beneficência e não-maleficência já vem de longa data. Apesar do *Juramento de Hipócrates* desvincular claramente o *bem* do *mal* (CREMESP, 2003), o célebre médico da Grécia antiga, quando escreveu a frase “Pratique duas coisas ao lidar com as doenças: auxilie ou não prejudique o paciente” (Goldim, 2003c) já levantou, ainda que indiretamente, a questão: *existe o mal na presença do bem?*

O Relatório Belmont – elaborado em 1979 por uma comissão do Senado americano, (com base na junção dos princípios biéticos de autonomia, beneficência e justiça), e com o intuito de sistematizar a aplicação da bioética em pesquisa com seres humanos - também não reconhece o *mal* isoladamente, mas apenas a ausência do *mal* como parte do *bem* (The Belmont Report, 1979); diretrizes posteriores do NIH (datadas de 1995) dão respaldo ao não-reconhecimento do *mal* pelo Relatório Belmont, enfatizando que tal Relatório contém apenas três princípios bioéticos: autonomia, beneficência e justiça (Guidelines at the NIH, 1995).

No Brasil, a Resolução CNS 196/96 [BRASIL. Ministério da Saúde(a)] desconsidera esta controvérsia e reconhece o Princípio da Não-Maleficência como um princípio bioético per se, devendo ser aplicado ao indivíduo e às coletividades.

d) Justiça

A justiça é um elemento essencial nas relações humanas, e está intimamente imbricada com a liberdade (Hossne, 2002).

Justiça significa “fairness” (a atitude de ser justo para com todos) (World Health Organization, 2003) e apresenta múltiplas facetas quando aplicada à pesquisa com seres humanos:

- para a Resolução CNS 196/96
 - (Item III.1.d.) é importante a 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) [BRASIL. Ministério da Saúde(a)]
- para o FDA
 - suas regulamentações sobre o termo de consentimento livre e esclarecido baseiam-se, entre outros, no princípio de justiça discutido pelo Relatório Belmont
 - os encargos e benefícios da participação em pesquisa clínica devem ser igualmente distribuídos para toda a população da região na qual a pesquisa é conduzida

- *status* racial, étnico, sexo e condição econômica não devem ser utilizados injustamente para excluir a participação em pesquisa clínica
- pessoas elegíveis para participação na pesquisa clínica devem ter uma oportunidade justa e razoável de serem incluídas até que a coorte da mesma esteja completamente recrutada (Investigational New Drug Applications, 1997)
- para o Relatório Belmont
 - deve ser determinado um tratamento igual para todos
 - a seleção de sujeitos da pesquisa necessita ser escrutinada a fim de determinar se algumas classes estão sendo sistematicamente selecionadas simplesmente devido a sua fácil disponibilidade, sua posição comprometida ou sua capacidade de ser manipulada, ao invés de razões diretamente relacionadas ao problema sendo estudado (The Belmont Report, 1979).

Em face da desigualdade na relação investigador (dono do saber) vs sujeito da pesquisa (dependente do saber), sempre haverá um poder do investigador - maior ou menor, mais ou menos visível - sobre o sujeito da pesquisa e que poderá levar a injustiças. Portanto, nos estudos com seres

humanos, sempre que houver poder e este sufocar a ética, poderá haver injustiça ou situações que favoreçam o seu aparecimento:

- injustiça por discriminação: tratamento desigual arbitrário ao legislar, administrar ou forçar regras
- injustiça por exploração: obter vantagem sobre a confiança do próximo ou incapacidades naturais para ganhar injustamente às suas custas
- injustiça de julgamento: qualquer tipo de fraude, desde omissão proposital de informações ao sujeito da pesquisa até o falseamento de resultados (Hossne, 2002).

1.3 Direitos humanos do sujeito da pesquisa

O segundo elemento a construir o contexto atual para o TCLE são os direitos humanos do sujeito da pesquisa.

Os argumentos morais e de direitos humanos para obtenção do TCLE apóiam-se no fato de que o sujeito da pesquisa pode enfrentar risco superior àqueles encontrados em sua vida diária, uma vez que o grau dos riscos da pesquisa só será conhecido após seu término. Para as populações marginalizadas vulneráveis, os direitos humanos visam também a provisão de benefícios para os doentes e o seu retorno à sociedade (Sommerville, 2001).

O primeiro reconhecimento internacional sobre a importância do consentimento e dos direitos humanos na pesquisa médica surge com o Código de Nuremberg:

A contribuição principal de Nuremberg foi unir a ética hipocrática e a proteção dos direitos humanos em um único código (Sommerville, 2001).

Até a II Guerra, a individualidade e os direitos do sujeito da pesquisa não eram prioritários para muitos pesquisadores, e a obtenção do consentimento do paciente era então um processo não-mandatário. O Código de Nuremberg veio estabelecer um elo importante entre os preceitos do “Juramento de Hipócrates” e os direitos humanos do sujeito da pesquisa:

- o Código requer que o pesquisador proteja o bem-estar do sujeito da pesquisa, e dá a este proteção por meio do termo de consentimento livre e esclarecido e o direito de retirar-se da pesquisa; portanto, ao substituir a ética de Hipócrates, centrada no médico pelos direitos humanos centrados no sujeito da pesquisa, o Código de Nuremberg oferece a este sujeito a mesma autonomia que oferece ao pesquisador (Sommerville, 2001).

Ainda que Nuremberg seja um marco na discussão da voluntariedade do sujeito da pesquisa, a discussão hoje é sobre a prática mais estruturada da pesquisa clínica, na qual direitos humanos e princípios éticos caminhem

em paralelo. A forma atual para o consentimento, o TCLE, seria o instrumento que concretiza os princípios éticos e direitos humanos para com o sujeito da pesquisa, e é por seu intermédio que se procura manter a dignidade deste sujeito.

Sob a ótica dos direitos humanos, todo e qualquer cidadão teria a obrigação moral de contribuir para o objetivo social de aumento do conhecimento existente:

- no passado, essa argumentação foi utilizada para legitimar pesquisas em pacientes vulneráveis ou dependentes sem seu consentimento livre e esclarecido, aumentando a percepção de que estudos em seres humanos poderiam sobrepujar a autonomia e liberdade individual dos indivíduos (Sommerville, 2001)
- nessas pesquisas, os direitos humanos de liberdade e opção de escolha foram seriamente comprometidos, favorecendo o estabelecimento da Declaração Universal dos Direitos Humanos em 1948 (Souza, 2002).

Atualmente, liberdade e autodeterminação constituem o ponto central dos direitos humanos. Além disso, hoje também já se reconhece a interface entre direitos humanos e pesquisa clínica:

1. direitos humanos e ética em pesquisa coincidem ao enfatizar o papel fundamental do TCLE para estudos clínicos

2. em situações nas quais o interesse social sobrepuja o interesse individual, liberdades civis e direitos humanos individuais podem ser legitimamente infringidos a fim de atingir um objetivo maior, tal como a manutenção da saúde pública
3. a negação de informações aos voluntários de pesquisa pode ser encarada como uma quebra de seus direitos morais e humanos
4. a pesquisa em países em desenvolvimento levanta preocupações sobre ética e direitos humanos, principalmente quando terapias dispendiosas e inovadoras são utilizadas em países nos quais o gasto anual com saúde básica é incapaz de preencher o custo de tais terapias (Sommerville, 2001).

1.4 História da obtenção do consentimento dos pacientes e dos sujeitos da pesquisa

O terceiro elemento formando o contexto atual para o TCLE é a história da obtenção do consentimento dos pacientes e dos sujeitos da pesquisa.

Inicialmente solicitado apenas para tratamentos e, posteriormente, para tratamentos e participação em pesquisa, a forma de obtenção do consentimento sofreu modificações dependendo do contexto histórico no

qual estava inserido, até constituir-se em parte fundamental da ética em pesquisa conforme o modelo atual:

- **1767** – Na Inglaterra observa-se a primeira citação conhecida sobre questões envolvendo consentimento e informação, quando um paciente em tratamento de fratura óssea acusa seus médicos de ignorância, imperícia e não-fornecimento de informações precisas sobre seu tratamento (Clotet et al., 2000b).
- **1830** – John William Willcock, advogado inglês, publica um livro sobre legislação e exercício profissional da Medicina, apresentando base jurídica para utilização do consentimento em pesquisa com pacientes (Clotet et al., 2000b).
- **1833** – Primeiro registro científico conhecido estabelecendo relação entre investigador e sujeito da pesquisa, quando um paciente com seqüela em estômago por arma de fogo passa a receber dinheiro, casa e comida de seu médico para permanecer à disposição de experimentos científicos (Goldim, 2003d).
- **1880** – A Corte da cidade de Bergen (Noruega) condena um médico por realizar uma pesquisa sem a autorização antecipada do paciente (Clotet et al., 2000b).
- **1884** – Louis Pasteur propõe testar uma vacina contra a raiva utilizando condenados à morte no Brasil, porém sem solicitar

autorização prévia. D. Pedro II nega autorização para o teste (Clotet et al., 2000b).

- **1900** – O senador Jacob H. Gallinger propõe uma lei para regulamentar os experimentos científicos em seres humanos nos EUA. Ainda que não tenha sido aceita, esta proposta é considerada o primeiro documento legal a estabelecer regras claras para a realização de pesquisas em seres humanos, a exigir aprovação prévia da pesquisa por um comitê, utilização de autorização dos participantes, avaliação prévia dos riscos envolvidos e preservação dos grupos vulneráveis (Clotet et al., 2000b).
- **1901** – O governo da Prússia aprova o primeiro documento legal sobre a utilização do consentimento em pesquisa, estabelecendo os dois componentes básicos do consentimento: informação e autorização expressa (Clotet et al., 2000b).
- **1931** – O Ministério do Interior da Alemanha estabelece as “Diretrizes para Novas Terapêuticas e Pesquisa em Seres Humanos”, tornando imprescindível o uso do consentimento e abrindo a possibilidade de que o mesmo pudesse ser obtido por um representante quando o sujeito da pesquisa fosse considerado incapaz (Clotet et al., 2000b).
- **1946** – O Conselho Jurídico da Associação Médica Americana divulga um relatório utilizando a expressão consentimento

voluntário e estabelecendo três princípios éticos básicos para a pesquisa em seres humanos:

- consentimento voluntário da pessoa na qual o experimento será realizado
 - o perigo de cada experimento deve ser previamente investigado por experimentação animal
 - o experimento deve ser realizado sob proteção e gerenciamento médico adequados (Clotet et al., 2000b).
- **1947** – O Tribunal Militar de Nuremberg estabelece o Código de Nuremberg, com dez princípios básicos para pesquisas em seres humanos e sendo dois deles diretamente relacionados ao consentimento:
 - Princípio Um – requeria que o sujeito da pesquisa fosse voluntário, com capacidade legal para dar consentimento sem sofrer qualquer forma de coerção, e que tivesse conhecimento e compreensão suficientes do experimento para tomar uma decisão fundamentada a respeito
 - Princípio Nove – discutia a liberdade do sujeito retirar-se do protocolo de estudo (Brody, 2001).
- **1954** – A Associação Médica Mundial publica a “Resolução Humana sobre Experimentação”, permitindo a obtenção do

consentimento por intermédio do representante legal quando adequado (Brody, 2001) e estabelecendo também três Princípios sobre o consentimento:

- Princípio 3 – para pesquisa em pessoas saudáveis, garantir informação plena
 - Princípio 4 – para pesquisa em pessoas doentes, exigir consentimento da própria pessoa ou do seu representante legal
 - Princípio 5 – necessidade de obter o consentimento por escrito e, no caso de pacientes considerados irresponsáveis, exigir consentimento do representante legal (Clotet et al., 2000b).
-
- **1957** – Surge o primeiro uso da expressão *consentimento informado*: em uma sentença judicial nos EUA julgando um caso médico, a Corte afirmou que o médico deveria revelar plenamente os fatos necessários a um *consentimento informado* (Goldim, 2003e).
 - **1964** – A 18.^a Assembléia da Associação Médica Mundial (Helsinki, Finlândia) aprova a Declaração de Helsinki (Associação Médica Mundial), estabelecendo o consentimento como uma condição indispensável para a realização de pesquisa clínica (Clotet et al., 2000b). Desde então, a Declaração de Helsinki é considerada o documento internacional de referência mundial para as pesquisas médicas (Freitas, 2000).

- **1966** – Henry K. Beecher publica um artigo relatando 22 trabalhos científicos publicados em importantes revistas médicas e que apresentavam desvios éticos por parte dos investigadores. Esses trabalhos haviam sido realizados nas principais escolas médicas e hospitais dos Estados Unidos, porém a maioria deles não tinha o consentimento dos pacientes (Bunker, 2001).
- **1967** – Maurice Pappworth publica o livro “Human Guinea Pigs” (Cobaias Humanas), resumindo cerca de 200 investigações clínicas publicadas nas principais revistas médicas, e que representavam casos de pesquisa não-benéfica aos voluntários ou que foram conduzidas sem o consentimento e/ou conhecimento destes (Edelson, 2001).
- **1974** – O Congresso dos EUA decreta o “National Research Act” (Ato Nacional de Pesquisa), criando regulamentações para proteção do sujeito da pesquisa, tais como requerimento para consentimento, revisão da pesquisa por comitês de revisão institucionais e obrigação de submeter protocolos de pesquisa com seres humanos à revisão dos pares (Getz; Borfitz, 2003a).
- Ainda em 1974, surge nos EUA a “National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research” (NCPHSBBR) para estabelecer critérios na pesquisa com seres humanos. Essa Comissão elaborou diversos documentos

abordando diferentes situações de pesquisa e grupos vulneráveis de pessoas, tais como crianças e prisioneiros (Clotet et al., 2000b).

- **1975** – A Declaração de Helsinki (29.^a Assembléia da Associação Médica Mundial – Tóquio, Japão) sugere a aprovação prévia dos protocolos por um comitê independente e admite a existência de possível conflito de interesse do investigador entre o papel de médico e o de cientista, negando assim a neutralidade da ciência (Freitas, 2000).
- **1979** – Por intermédio da junção dos princípios bioéticos de autonomia, beneficência e justiça, a Comissão NCPHSBBR elabora o “Belmont Report” (Relatório Belmont) determinando, pela primeira vez, a utilização sistemática desses princípios bioéticos, a requisição do consentimento, a avaliação do risco-benefício e a necessidade de adequar as informações do consentimento ao nível de compreensão do sujeito da pesquisa (Clotet et al., 2000b). Ainda que não reconhecendo o *mal* isoladamente mas apenas a ausência do mal como parte do bem, pode-se depreender que a gênese da bioética – enquanto um conjunto de princípios éticos aplicados à pesquisa clínica em seres humanos – ocorreu de maneira concomitante à elaboração do Belmont Report.
- **1982** – O “Council for the International Organization of Medical Sciences” (CIOMS) publica suas diretrizes, fornecendo orientação para pesquisadores de países tecnologicamente avançados ao conduzirem pesquisas em países em desenvolvimento (Getz; Borfritz, 2003a).

- **1983** – A Declaração de Helsinki (35.^a Assembléia da Associação Médica Mundial – Veneza, Itália) reconhece o direito moral de crianças e adolescentes perante o consentimento ao determinar que, caso uma criança participante de estudo clínico tenha desenvolvimento moral suficiente para fornecer seu consentimento, deverá dá-lo em acréscimo ao consentimento fornecido pelo seu guardião legal (Clotet et al., 2000b).

- **1988** – No Brasil, o uso do consentimento na pesquisa em seres humanos é proposto pela primeira vez mediante a Resolução CNS 01/88. Definindo a autorização fornecida pelo sujeito da pesquisa como *consentimento pós-informado*, esta Resolução apresentava dois destaques principais:
 1. as informações do estudo deveriam ser dadas ao paciente previamente ao seu consentimento

 2. era dever moral permitir a participação de grupos específicos, tal como, menores de 18 anos de idade, no processo do consentimento, ainda que sem validade legal (Clotet et al., 2000b).

- **1989** – São estabelecidas internacionalmente as diretrizes de Boas Práticas Clínicas ou GCP (Good Clinical Practice), orientando a realização de estudos clínicos com produtos medicinais em seres humanos.

- **1990** – Em abril, representantes das agências regulatórias e indústrias farmacêuticas da Europa, Estados Unidos e Japão reúnem-se na Conferência Internacional de Harmonização (ICH), visando a padronizar os requerimentos regulatórios no desenvolvimento de produtos farmacêuticos (IFPMA, 2003).
- **1991** – O CIOMS (Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas) publica suas diretrizes para revisão ética de estudos epidemiológicos, possibilitando a obtenção de um consentimento coletivo - desde que obtido junto às lideranças reconhecidas da comunidade – e preservando ainda o direito de um membro da comunidade recusar sua participação no estudo (Clotet et al., 2000b).
- **1993** – As diretrizes aprovadas pelo CIOMS incluem novas questões sobre o consentimento:
 1. discussão sobre o uso do termo de consentimento em estudos epidemiológicos
 2. a possibilidade de crianças recusarem sua participação
 3. a possibilidade de pessoas portadoras de distúrbios mentais ou comportamentais recusarem sua participação (Clotet et al., 2000b).
- **1996** – O Conselho Nacional de Saúde no Brasil aprova a Resolução CNS 196/96 [BRASIL. Ministério da Saúde(a)], propondo a expressão *consentimento livre e esclarecido* e

preservando as características do seu processo de obtenção. Essa Resolução, devido a sua abrangência de orientações na pesquisa clínica com seres humanos, veio a ser incorporada posteriormente pelas principais Resoluções brasileiras nesta área.

- **1997** – A Resolução CNS 251/97 [BRASIL. Ministério da Saúde(b)] aprova normas de pesquisa referentes à capacidade do indivíduo. Ela inclui a discussão do consentimento na pesquisa clínica com pacientes idosos ou doentes mentais, e possibilita a participação de crianças e adolescentes no seu processo de obtenção (Clotet et al., 2000b).
- **1998** – O Japão estabelece normas para a condução de pesquisa clínica em seres humanos e propõe a utilização do consentimento por escrito. Esta questão, tão culturalmente estranha à cultura japonesa, gera questionamentos sobre a transposição de modelos, valores morais, e adequação transcultural do conceito e utilização do consentimento (Clotet et al., 2000b).

1.5 Regulamentação da pesquisa em seres humanos no Brasil

O quarto e último elemento formando o contexto atual para o TCLE são as regulamentações brasileiras que normatizam as pesquisas em seres humanos.

No Brasil, os limites da experimentação em seres humanos são definidos por normas gerais e específicas. Dentre as *normas gerais* destaca-se o artigo 132 do Código Penal Brasileiro, ao estabelecer que a exposição da vida ou saúde de outra pessoa ao perigo direto ou iminente é crime passível de detenção de três meses a um ano, se o fato não constituir-se em crime maior (Munõz, 2003). Portanto, não haveria necessidade de dano efetivo ao sujeito da pesquisa, uma vez que a simples exposição da sua vida ou saúde a um perigo direto ou iminente já configura o crime.

Já as *normas específicas* para pesquisa em seres humanos apresentam caráter internacional ou apenas local; elas podem ser gerais e globalizadas, tal como a Declaração de Helsinkí, ou servir apenas a um país, como a Resolução brasileira CNS 196/96. Essas normas, sejam locais ou internacionais, estabelecem os limites entre o moral e o imoral, o lícito e o ilícito nos estudos com seres humanos, gerenciando assim o nível ético desses estudos.

A normatização do uso do consentimento em pesquisa clínica com seres humanos tem início na década de 1980. Em 27/novembro/1981, a Divisão de Vigilância Sanitária de Medicamentos (DIMED) do Ministério da Saúde baixou a Portaria 16/81, instituindo o “Termo de Conhecimento de

Risco” (TCR) (ANEXO 6.2) para todos os projetos de pesquisa com medicamento não registrado, com indicação ainda não aprovada ou que era importado e cuja documentação ainda não havia sido analisada pela DIMED.

Essa Portaria priorizava os riscos em pesquisa, os deveres éticos, e o registro e/ou controle de qualidade dos medicamentos importados. Já o TCR tinha por objetivo apenas informar ao participante as características experimentais de utilização do medicamento: seu texto era genérico e padronizado, não abordava a questão da compreensão ou voluntariedade, isentava o Ministério da Saúde no caso de danos decorrente do estudo, e não estabelecia critérios sobre os riscos específicos de cada medicamento (Goldim, 2003f).

Em 12/março/1982, o Conselho Federal de Medicina baixou a Resolução CFM 1081/82 (Consentimento para Procedimentos Diagnósticos e Terapêuticos) (ANEXO 6.3), estabelecendo que as provas necessárias para diagnóstico e terapêutica poderiam ser realizadas apenas com o consentimento do paciente, e destacando também os cuidados *post mortem* (quatro dos seus cinco artigos abordavam a questão de autorização para necropsia).

Essa Resolução já utilizava, ainda que superficialmente, componentes de informação e capacidade para consentir, porém a questão da compreensão e voluntariedade não eram sequer abordadas. Seu texto caracterizava ainda um consentimento por procuração, via representante legal ou familiares, no caso do paciente ser incapaz de decidir por si próprio (Goldim, 2003f).

Em 1988 foi implantada a Resolução CNS 01/88 (ANEXO 6.4), estabelecendo as primeiras normas de pesquisa em saúde no Brasil, regulamentando o credenciamento de centros de pesquisa no país, e recomendando a criação de um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) registrado junto ao Conselho Nacional de Saúde para cada instituição que realizasse pesquisa em seres humanos (Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde, 2004).

Em 1995 são implantadas duas novas Resoluções para pesquisa clínica em seres humanos:

- Resolução CNS 170/95 (ANEXO 6.5) - definindo a formação de um Grupo Executivo de Trabalho para revisão da Resolução CNS 01/88
- Resolução CNS 173/95 (ANEXO 6.6) - definindo o Plano de trabalho de revisão da Resolução CNS 01/88 e incluindo a normatização de áreas temáticas especiais.

Em outubro de 1996, após ampla discussão com a sociedade civil, surge a Resolução CNS 196/96 [BRASIL. Ministério da Saúde(a)] (ANEXO 6.7) e é revogada a Resolução CNS 01/88.

A implementação dessa nova Resolução tornou-se necessária porque havia a percepção de que o Brasil era um território adequado para a implementação de pesquisas clínicas negadas no país de origem. Ela veio

normatizar a pesquisa clínica em seres humanos no Brasil, impondo uma visão bioética multidisciplinar e pluralista:

A Resolução CNS 196/96 é de natureza bioética desde a sua gênese, assim como sua concepção, estruturação e consolidação (Hossne, 2002).

Portanto, a Resolução CNS 196/96 veio destacar os quatro princípios bioéticos mais importantes:

- *consentimento livre e esclarecido* do sujeito da pesquisa e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes. Os seres humanos envolvidos devem ser tratados com dignidade, respeitados em sua autonomia e defendidos em sua vulnerabilidade (*autonomia*)
- ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos (*beneficência*)
- garantia de que danos previsíveis serão evitados (*não-maleficência*)
- relevância social da pesquisa com vantagens significativas para o sujeito da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, garantindo igual consideração dos interesses envolvidos e não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (*justiça*).

Essa Resolução preocupou-se ainda com as questões bioéticas relacionadas ao poder e a injustiça:

- não era cartorial, estatutária ou um simples código
- não era coercitiva
- era aplicável a todas as pesquisas que pudessem causar danos físicos, psíquicos, morais, intelectuais, sociais, culturais ou espirituais do ser humanos
- tinha suporte de disposição legal, permitindo análise ética pelo Ministério da Saúde e julgamento por órgãos profissionais de classe e justiça comum (Hossne, 2002).

As percepções iniciais da classe médica sobre a Resolução CNS 196/96 foram negativas, mas também foi reconhecido o incremento da ética em pesquisa que ela trouxe (Grande encontro reúne comitês de ética em pesquisa, 2003).

A criação da CONEP (Comissão Nacional de Ética de Pesquisa) também é fruto dessa Resolução. Funcionando como instância normativa, de recurso e coordenação, a CONEP atua de maneira interdisciplinar em diversas áreas temáticas, sendo ainda obrigatória a presença de um representante do usuário final (o sujeito da pesquisa) entre os membros do seu colegiado (Hossne, 2002).

A Resolução CNS 196/96 implantou também características operacionais importantes envolvendo o sujeito da pesquisa:

- O sujeito da pesquisa é autônomo, deve ser esclarecido em terminologia acessível, e o seu consentimento livre e esclarecido fornecido sem indução, sedução, coação ou coerção
- O sujeito da pesquisa terá livre acesso às informações, liberdade de recusa, e direito à assistência por eventos decorrentes da pesquisa
- O sujeito da pesquisa terá assegurada a inexistência de conflito de interesses entre as partes envolvidas no estudo e terá seus valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos respeitados
- Devem ser previstos procedimentos que assegurem a confidencialidade, privacidade e proteção da imagem do sujeito da pesquisa
- O estudo deve ser desenvolvido, preferencialmente, em sujeitos da pesquisa com autonomia plena
- Os benefícios resultantes do projeto devem ser assegurados ao sujeito da pesquisa, assim como também as condições de acompanhamento ou tratamento médico adequados
- O material biológico do sujeito da pesquisa e os dados obtidos com sua participação no estudo devem ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo

- A pesquisa deverá ser suspensa caso seja percebido algum risco ou dano à saúde do sujeito da pesquisa não previsto no TCLE; ao contrário, caso seja percebida a superioridade de um método em estudo sobre outro, os benefícios da melhor terapia deverão ser oferecidos ao sujeito da pesquisa
- O sujeito da pesquisa que vier a sofrer dano decorrente da pesquisa, previsto ou não no TCLE, terá direito à indenização e não poderá ser exigido que renuncie a este direito (Hossne, 2002).

A Resolução CNS 196/96 também considerou algumas áreas temáticas como *especiais* e com grande ingerência sobre os respectivos TCLEs: em todas essas áreas especiais, a Resolução visava a proteger o sujeito da pesquisa e assegurar a compreensão do TCLE. Além disso, ela exigia informações sobre as circunstâncias nas quais o termo de consentimento livre e esclarecido seria obtido, quem iria tratar de obtê-lo e a natureza da informação a ser fornecida aos sujeitos da pesquisa.

Por ser muito abrangente no contexto ético da pesquisa clínica em seres humanos, a Resolução CNS 196/96 veio a ser incorporada pelas principais Resoluções brasileiras que se seguiram nesta área.

Em 07/agosto/1997 foi decretada a Resolução CNS 251/97 [BRASIL. Ministério da Saúde(b)] (ANEXO 6.8) para regulamentação das pesquisas clínicas em seres humanos realizadas dentro da área temática especial “3” da Resolução CNS 196/96 (novos fármacos, medicamento, vacinas e testes

diagnósticos envolvendo seres humanos). Esta nova Resolução não revogou a Resolução anterior 196/96; ao contrário, ela incorporou todas as disposições contidas na 196/96 e também delegou aos CEPs a análise final dos projetos na área temática especial “3” (Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde, 2004).

A Resolução CNS 251/97 também oferecia atenção especial ao sujeito da pesquisa:

- no caso de conflitos de interesse, sua dignidade e bem-estar prevaleciam sobre outros interesses, fossem econômicos, da ciência ou da comunidade
- fornecia garantia de condições para o atendimento do sujeito da pesquisa.

Além disso, essa nova Resolução conferia um caráter especial à plena capacidade do indivíduo para consentir, ou não, com sua participação em estudos clínicos:

- para sujeitos com capacidade de autodeterminação reduzida (por exemplo, idosos) ou não desenvolvida (por exemplo, crianças), deveria se levar em conta a manifestação do próprio sujeito, além do TCLE do responsável legal
- no caso de pacientes psiquiátricos, o TCLE deveria ser obtido do próprio paciente, sempre que possível; além disso, esta Resolução

tornou fundamental que um profissional não envolvido no estudo estabelecesse a capacidade deste paciente em expressar seu consentimento livre e esclarecido.

A Resolução CNS 251/97 conferia ao CEP o direito de contato direto com o sujeito da pesquisa para acompanhamento e avaliação, e ainda sugeria uma postura ética para sujeitos da pesquisa em situações de emergência ou com autodeterminação alterada:

- em estudo com pacientes em situação de emergência, o CEP deveria aprovar previamente as condições ou limites em que se daria o consentimento livre e esclarecido
- em estudo com pacientes apresentando capacidade de autodeterminação reduzida ou limitada, o CEP deveria assegurar todas as medidas adequadas

Em 08/julho/1999 foi decretada a Resolução CNS 292/99 [BRASIL. Ministério da Saúde(c)] (ANEXO 6.9), estabelecendo normas para aprovação de protocolos de estudo com cooperação estrangeira, mantendo a aprovação dos mesmos pelo CEP e, em seguida, pela CONEP.

Essa Resolução atendia a todos os critérios éticos e bioéticos da Resolução CNS 196/96 e destacava sua área temática especial “8” (pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e

pesquisas envolvendo remessa de material biológico para o exterior): ao considerar toda e qualquer amostra biológica proveniente do sujeito da pesquisa como sua *propriedade*, a Resolução CNS 292/99 normatizou os cuidados éticos na manipulação dessas amostras e deu ao sujeito da pesquisa o direito de concordar, ou não, com o destino das mesmas.

Esta nova Resolução exigia que as amostras biológicas do sujeito da pesquisa fossem coletadas exclusivamente para os fins previstos no protocolo de estudo, e também abordava situações de discriminação que um aporte financeiro poderia representar para o sujeito da pesquisa, conduzindo-o a benefícios extraordinários.

Segundo a Resolução CNS 292/99, a CONEP pôde ainda delegar competência temporária aos CEPs para determinados projetos, mantendo para si, contudo, a decisão final em estudos clínicos com cooperação estrangeira envolvendo uso de placebo ou banco de material biológico. Dessa forma, por meio da Resolução CNS 292/99, a CONEP mantinha para si a salvaguarda da integridade e bem-estar dos sujeitos da pesquisa.

Posteriormente, algumas outras Resoluções sobre pesquisa clínica em seres humanos foram decretadas, todas, porém, abordando apenas aspectos muito específicos:

- Resolução CNS 301/00 [BRASIL. Ministério da Saúde(d)] (ANEXO 6.10) – veio contemplar o posicionamento do CNS e CONEP contrário a modificações da Declaração de Helsinque

- Resolução CNS 303/00 [BRASIL. Ministério da Saúde(e)] (ANEXO 6.11) – contemplou uma norma complementar na área de Reprodução Humana, estabelecendo subáreas que deveriam ser analisadas na CONEP e delegando aos CEPs a análise de outros projetos da área temática
- Resolução CNS 304/00 [BRASIL. Ministério da Saúde(f)] – contemplou a norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas

Mais recentemente, em 08/julho/2004, foi decretada a Resolução CNS 340/04. Ao levar em consideração o recente avanço técnico-científico e suas aplicações na pesquisa em genética humana, essa Resolução veio definir os termos mais usuais neste novo campo terapêutico, os seus aspectos éticos mais importantes e a operacionalização dos estudos clínicos em genética humana. No tocante ao TCLE para estudos nessa área, a Resolução CNS 340/04 estipulou as seguintes orientações:

- a) explicitação clara dos exames e testes que serão realizados, indicação dos genes/segmentos do DNA ou do RNA ou produtos gênicos que serão estudados e a relação com a eventual condição do sujeito da pesquisa
- b) garantia de sigilo, privacidade e, quando necessário, anonimato

- c) plano de aconselhamento genético e acompanhamento clínico, com a indicação dos responsáveis, sem custos para o sujeito da pesquisa
- d) tipo e grau de acesso aos resultados por parte do sujeito, com a opção de tomar ou não conhecimento dessas informações
- e) no caso de armazenamento do material, a informação deve constar do TCLE, explicitando a possibilidade de ser usado em novo projeto de pesquisa. É indispensável que conste também que o sujeito será contatado para conceder, ou não, autorização para uso do material em futuros projetos e que, quando não for possível, o fato será justificado perante o CEP. Explicitar também que o material somente será utilizado mediante aprovação do novo projeto pelo CEP e pela CONEP (quando for o caso)
- f) informação quanto às medidas de proteção de dados individuais, resultados de exames e testes, bem como do prontuário, que somente serão acessíveis aos pesquisadores envolvidos e que não será permitido o acesso a terceiros (seguradoras, empregadores, supervisores hierárquicos, entre outros)
- g) informação quanto as medidas de proteção contra qualquer tipo de discriminação e/ou estigmatização, individual ou coletiva
- h) em investigações familiares, deverá ser obtido o termo de consentimento livre e esclarecido de cada indivíduo estudado.

As questões e informações apresentadas ao longo da introdução tiveram por objetivo contextualizar os processos que levaram à proposição dessa forma de obtenção do consentimento dos sujeitos da pesquisa em estudos com seres humanos. Fica evidente a importância das transformações recentes na valorização do exercício dos preceitos éticos na prática cotidiana da pesquisa. Atualmente, não se observa mais discordância explícita por parte dos pesquisadores, ainda que possam ocorrer queixas quanto a uma eventual burocratização excessiva do processo, com o retardamento das pesquisas. São ainda poucos, no entanto, os estudos que buscam sistematizar o conhecimento quanto às possibilidades efetivas do exercício dos princípios éticos desejados, por parte dos sujeitos da pesquisa, nas pesquisas clínicas atuais, crescentemente complexas, invasivas e de longa duração.

A efetividade na aplicação dos princípios que permitem a realização de um processo que leve ao consentimento verdadeiramente livre e esclarecido, mostram-se dependentes de algumas condições essenciais: a comunicação entre o paciente/sujeito da pesquisa e o médico (ou outro profissional responsável pela obtenção do consentimento), a possibilidade real do exercício da sua autonomia e a capacidade do paciente/sujeito da pesquisa para compreender e interpretar as expressões de probabilidade utilizadas para indicar os possíveis riscos. São elementos de sustentação para o consentimento livre e esclarecido de participação como sujeito de uma pesquisa a competência para a tomada de decisões, a apresentação das informações relevantes, a compreensão das informações e a

voluntariedade na decisão de participar, ou não, da pesquisa. Pela análise crítica da literatura, pretende-se nesta dissertação analisar a efetividade da realização plena do consentimento livre e esclarecido, tomando por referência esses condicionantes.

2 OBJETIVO

Avaliar como a literatura apresenta a discussão sobre o consentimento dos seres humanos para participar em pesquisas clínicas no âmbito dos serviços de saúde, e em que medida o termo de consentimento livre e esclarecido/TCLE mostra-se capaz de alcançar as diretrizes éticas que o orientam.

3 MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo de pesquisa referente a essa dissertação foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo em 28.11.02, sob o nº 921/02 (Apêndice 8.1).

3.1 Revisão da literatura

A literatura disponível sobre o TCLE pode ser caracterizada como vasta: tratamentos acadêmicos do sujeito em revisões jurídicas, em jornais médicos ou literatura de ciências sociais; artigos que lidam expressamente com o termo de consentimento livre e esclarecido; estudos empíricos em jornais médicos e de ciências sociais; relatos de caso na literatura médica; estudos sobre algum aspecto do TCLE ou do processo completo para tomada de decisão médica dentre outros (Meisel; Roth, 1983).

Em face da tarefa impossível de revisar toda a literatura existente sobre o TCLE, a busca ativa de textos que pudessem constituir-se na base empírica desta pesquisa obedeceu aos seguintes critérios:

- não foram incluídas monografias, artigos de imprensa leiga local-regional ou publicações de circulação na indústria farmacêutica
- foram utilizadas apenas revistas indexadas, incluindo-se “Cartas ao Editor” e abordando tópicos diretamente relacionados a aspectos do termo de consentimento livre e esclarecido
- foram analisados tópicos diretamente relacionados à inserção e compreensão do TCLE no exercício da ética em pesquisa com seres humanos praticada nos serviços de saúde: crianças, adolescentes, adultos competentes, pacientes idosos, pacientes psiquiátricos, pacientes cirúrgicos, pacientes em estudos genéticos, pacientes sob concepção assistida, pacientes em unidades de emergência, pacientes portadores de síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV), sujeitos voluntários, consentimento livre e esclarecido para acesso a registros médicos.

Não foi definido “a priori” um período de tempo para a inclusão de textos, e ainda que a revisão da literatura tenha se concentrado na década de 1990 em diante, foram incluídos na análise os artigos considerados de referência para a temática estudada, publicados na mídia impressa ou internet, levando à inclusão de artigos publicados em décadas anteriores. Foi realizada uma busca ativa em diferentes fontes, discriminadas abaixo, por artigos e informações inerentes à discussão, sob qualquer tipo de

abordagem, acerca da inserção e compreensão do TCLE no exercício da ética em pesquisa clínica com seres humanos nos serviços de saúde:

- *internet (web)*
- *artigos de revistas indexadas*
- *livros*
- *relatórios técnicos*
- *teses.*

3.1.1 Internet (web)

A internet foi a principal fonte de referências obtidas para esta dissertação.

Na internet, diversos endereços eletrônicos (*sites*) foram pesquisados na busca ativa por informações, com enfoque em palavras-chave (*descritores*) relacionadas à inserção e compreensão do TCLE no exercício da ética em pesquisa com seres humanos enquanto prática de pesquisa clínica nos serviços de saúde.

Os descritores utilizados na busca pela internet foram selecionados de maneira direcionada, isto é, consistiam nos conceitos ou percepções com maior chance de interferência na inserção e processo de compreensão do TCLE pelo sujeito da pesquisa, assim como nos mais prováveis vieses envolvidos neste processo. É importante salientar também que novos

descritores foram sendo incorporados à seleção inicial de descritores conforme era aprofundado o estudo para esta dissertação.

Os descritores utilizados na busca ativa pela internet foram os seguintes:

- processos para tomada de decisão
- comunicação médico-paciente
- interpretação de expressões de probabilidade
- ética
- compreensão
- legibilidade
- relação médico-paciente
- conflitos de interesse
- aderência do paciente
- competência de crianças e adolescentes
- competência de pacientes com déficit mental
- nível educacional do paciente
- severidade da patologia
- retenção de informações
- proteção do paciente
- revisão e crítica jurídica
- fatores sociais
- processos psicológicos
- uso de amostras biológicas pós-cirurgia

- TCLE para *screening* (seleção de pacientes)
- TCLE para recrutamento e seleção
- TCLE para processos de alocação
- formas de documentação do TCLE
- crenças e fatores holísticos
- aderência do TCLE às diretrizes internacionais para pesquisa em seres humanos
- fatores interculturais
- diversos.

Para cada descritor, procurou-se efetuar uma busca ativa sistematizada pelos *sítes* das mais reconhecidas publicações na área médico-científica. Entretanto, nessa busca observou-se que – mais do que a inserção per se – a compreensão do TCLE, no exercício da ética em pesquisa com seres humanos praticada nos serviços de saúde, é objeto de estudo em várias outras áreas do conhecimento humano além da área médico-científica; portanto, também foi efetuada uma busca ativa – utilizando-se os mesmos descritores – em *sítes* da internet dedicados a outras áreas do conhecimento, tais como Direito, Lingüística, Sociologia, dentre outras.

Os principais *sítes* da internet analisados foram os seguintes:

- (American College of Physicians) <http://www.acponline.org/>
- (University of Washington School of Medicine)
<http://eduserv.hscer.washington.edu/bioethics/>

- (Annals of Internal Medicine) <http://www.annals.org/>
- (Applied Clinical Trials Magazine)
<http://www.actmagazine.com/appliedclinicaltrials/>
- (Archives of Internal Medicine) <http://archinte.ama-assn.org/>
- (National Institutes of Health) <http://www.nih.gov/sigs/bioethics/>
- (British Medical Journal) <http://bmj.com/>
- (The Bulletin of Medical Ethics)
http://ourworld.compuserve.com/homepages/Bulletin_of_Medical_Ethics/
- (BIREME – Biblioteca Regional de Medicina) <http://www.bireme.br/>
- (ClinicalTrials.gov) <http://clinicaltrials.gov/ct/gui/>
- (National Cancer Institute) <http://www.cancer.gov/>
- (CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) <http://www.cnpq.br/>
- ECRI (formerly the Emergency Care Research Institute)
<http://www.ecri.org/>
- (Pub Med) <http://www4.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>
- (National Library of Medicine)
http://www.nlm.nih.gov/pubs/cbm/hum_exp.html
- (Google) <http://www.google.com/>
- (Arizona Health Sciences Library)
<http://www.ahsl.arizona.edu/journals/>
- (The Lancet) <http://www.thelancet.com/>
- (Human Research Report) <http://www.humansubjects.com/>

- (Office for Human Research Protections – U.S Dept. Health & Human Services) <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/index.htm>
- (The International Statistical Classification of Diseases and Related Health Human Problems, tenth revision)
<http://www.who.int/whosis/icd10/>
- (University of Minnesota) <http://www.research.umn.edu/consent/>
- (Mayo Clinic) <http://www.mayoclinic.com/>
- (MedLine) <http://search.nlm.nih.gov/medlineplus/>
- (Medscape) <http://www.medscape.com/>
- (The National Academies Press) <http://bob.nap.edu/>
- (Kennedy Institute of Ethics – Georgetown University)
<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/>
- (CenterWatch) <http://www.centerwatch.com/patient/index.html>
- (Plexus Institute) <http://www.plexusinstitute.com/>
- (Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica)
<http://www.sbmf.org.br/>
- (Social Science and Medicine)
<http://www.elsevier.com/locate/socscimed>
- (Center for Bioethics – University of Pennsylvania)
<http://www.med.upenn.edu/bioethic/>
- (The Hastings Center) <http://www.thehastingscenter.org/>
- (The Library of Congress) <http://lcweb.loc.gov/>
- (The New England Journal of Medicine) <http://content.nejm.org/>
- (The President’s Council on Bioethics) <http://www.bioethics.gov/>

- (Thorax) <http://thorax.bmjournals.com/misc/medline.shtml>
- (The Cochrane Library) <http://www.cochranelibrary.com/>
- (Wiley InterScience) <http://www3.interscience.wiley.com/>
- (Yahoo – Biology & Biological Ethics)
http://dir.yahoo.com/Science/Biology/Biomedical_Ethics/
- (National Bioethics Advisory Commission)
<http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac/>
- (The American Society of Law, Medicine & Ethics)
<http://www.aslme.org/>

Procurou-se também por referências científicas mencionadas nos artigos analisados (“referências das referências”), quando estes artigos apontavam referências com informações consideradas importantes para esta dissertação.

Quanto às diretrizes regulatórias para pesquisa clínica em seres humanos no Brasil, foram estudadas as principais regulamentações (locais e internacionais) publicadas e/ou vigentes e o seu impacto sobre o TCLE, enfocando-se principalmente as regulamentações decretadas pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

3.1.2 Artigos de revistas indexadas

Para as revistas indexadas na área médico-científica já previamente identificadas como de boa qualidade e com política editorial incluindo a temática estudada, o método de procura por artigos consistiu na busca ativa pelos *sites* dessas revistas, de acordo com os descritores e critérios mencionados acima. Quando eram encontrados artigos considerados de impacto para esta dissertação, eram solicitadas cópias à BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, São Paulo - SP) sempre que possível.

Quando a leitura dessas revistas previamente identificadas revelava artigos de interesse em outras revistas também indexadas (na área médico-científica ou outras áreas do conhecimento humano), porém não previamente identificadas como de interesse para esta dissertação, tais novas revistas eram então incluídas na listagem de revistas a serem estudadas e submetidas aos mesmos procedimentos de busca referidos acima.

Na busca por artigos em revistas indexadas para esta dissertação, as principais publicações consultadas foram as seguintes:

- British Medical Journal (BMJ)
- Arizona Law Review
- Informed Consent: Legal Theory and Clinical Practice – Oxford University Press
- Hastings Center Report
- Journal of American Medical Association (JAMA)

- The New England Journal of Medicine (NEJM)
- Annals of Internal Medicine
- Archives of Internal Medicine
- Journal of Epidemiology and Community Health (JECH)
- Ethics Manual – American College of Physicians
- Applied Clinical Trials
- Neuropsychopharmacology
- Social Science and Medicine
- Patient Education and Counseling
- Journal of Adolescent Health
- British Journal of Plastic Surgery
- Journal of the Royal Society of Medicine
- The Lancet
- The Belmont Report
- Cadernos de Medicina Farmacêutica (Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica)
- Drug Information Journal
- Cadernos de Ética em Pesquisa (Publicação Oficial da CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conselho Nacional de Saúde)
- Medical Decision Making
- The Journal of Pediatrics
- American Journal of Public Health
- The American Journal of Medicine

- Child Development
- Clinical Research
- The Western Journal of Medicine
- Clinical Pharmacology and Therapeutics
- Controlled Clinical Trials
- Journal of Clinical Oncology
- Journal of Child Language
- Journal of the National Cancer Institute
- STAI Manual
- Journal of Applied Social Psychology
- Pediatrician
- Journal of General Internal Medicine
- Behavioral Sciences and the Law
- Language and Communication
- Journal of Medical Ethics
- Revista USP (publicação oficial da Coordenadoria de Comunicação Social da USP)
- Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics
- Bone
- Pan American Journal of Public Health
- Journal of Health Economics
- Medical Hypotheses
- Ciência & Saúde Coletiva
- Revista Brasileira de Inovação

- Revista da Associação Médica Brasileira
- The Journal of Infectious Diseases
- Caderno de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

3.1.3 Livros

Os seguintes livros foram consultados para esta dissertação:

- **Informed Consent in Medical Research** – Doyal L, Tobias JS. British Medical Journal Books, 2001.
- **The Textbook of Pharmaceutical Medicine** - Griffin JP, O'Grady J, D'Arcy PF. 3rded. The Queen's University of Belfast, 1998.
- **Capacidade para consentir. Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil.** Clotet J, Francisoni CF; Goldim JR. 1^a ed. Porto Alegre:, EDIPUCRS, 2000.
- **Informed Consent** – A Guide to the Risks and Benefits of Volunteering for Clinical Trials. Getz K, Borfitz D. Thomson/CenterWatch, 2003.
- **O médico e seu trabalho – limites da liberdade.** Schraiber LB. São Paulo: Hucitec; 1993.

3.1.4 Relatórios técnicos

Os seguintes relatórios técnicos foram consultados para esta dissertação:

- Ciencia en pro de la salud. Pellegrini Filho, A. Organización Panamericana de la Salud.. Publicación Científica y Técnica No. 578, 2000
- Saúde no Brasil na Década de 1990. Piola SF, Vianna SM, Osório RG. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada / Diretoria de Estudos Sociais – DISOC, 2002. . [citado 31 ago 2004]. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br>.
- The Belmont Report – Office of the Secretary: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research – The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research – April 18, 1979 [cited 2003 oct 11]. Disponível em: <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm>

3.1.5 Teses

A seguinte tese foi consultada para esta dissertação:

- **Medicina tecnológica e prática profissional contemporânea: novos desafios, outros dilemas** [tese livre-docência]. Schraiber LB. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1997.

3.2 Análise dos textos selecionados

O método adotado para leitura e síntese dos artigos e textos selecionados teve como referência as dimensões sugeridas por Wilfond (2004) para análise de textos sobre o termo de consentimento livre e esclarecido:

- a) Estrutura do TCLE, condições e processos utilizados para a sua obtenção:
 - justificativa para o TCLE
 - elementos do TCLE
 - informações contidas no TCLE
 - legibilidade/compreensibilidade do TCLE
 - modo de apresentação das informações pelo TCLE
 - processo de aplicação do TCLE.

b) Conceitos de referência, diretrizes, avaliações (de adesão, compreensão, impacto e outras), propostas de mudança das formas de obtenção do consentimento:

- o que é consentimento livre e esclarecido?
- tentativas para melhorar a compreensão do TCLE
- a comunicação médico-paciente
- percepção sobre a situação atual do TCLE
- a inclusão de sujeitos da pesquisa em condição de maior vulnerabilidade (crianças, doentes mentais, idosos, doentes com patologias muito graves ou terminais)
- características dos processos para tomada de decisão, em geral, e em particular para o TCLE.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise da literatura permitiu a construção de grandes recortes temáticos para a organização das principais questões de interesse para esta pesquisa. Este tipo de pesquisa, que busca produzir sínteses orientadas para questões previamente definidas com base na literatura existente, apresenta o desafio de produzir um novo conhecimento, tendo como material empírico a produção científica existente, ou seja, não se trata apenas de repetir, de forma resumida ou agregada, o conteúdo dos textos selecionados, mas extrair deles novas análises, que respeitam os elementos disponíveis, mas não se confundem com eles. O olhar externo do pesquisador, que de início se faz presente pela seleção dos textos na busca de elementos para a discussão de questões também previamente definidas por ele, procura identificar semelhanças, diferenças e contradições na abordagem dessas questões para a elaboração de sínteses orientadas.

A análise da literatura foi direcionada, de maneira que pudesse fornecer substratos para responder ao objetivo principal da pesquisa: como se apresenta na literatura a discussão sobre o consentimento dos sujeitos humanos em participar de pesquisas, no âmbito dos serviços de saúde, e em que medida o termo de consentimento livre e esclarecido/TCLE mostra-se capaz de alcançar as diretrizes éticas que o orientam. O processo de

análise dos textos selecionados mostrou que esta questão depende de questões anteriores e que condicionam o processo de obtenção do TCLE:

- ***a comunicação médico-paciente***
- ***o processo de tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa***
- ***a possibilidade de avaliação dos riscos nas expressões de probabilidade apresentadas, segundo interpretação pelo sujeito da pesquisa***

4.1 A comunicação médico-paciente

O processo de comunicação médico-paciente é a primeira questão implícita na discussão sobre a efetividade do processo de obtenção do TCLE. A literatura disponível é concordante em reconhecer a importância da comunicação médico-paciente na obtenção do TCLE; entretanto, mostra as diversas situações de comunicação inadequada entre investigador e sujeito da pesquisa, com impacto negativo na obtenção do TCLE.

Os objetivos básicos do processo de comunicação médico-paciente são *agregar informações, construir relacionamentos, explicar e planejar*; entretanto, a percepção geral é de que os médicos envolvidos com pesquisa clínica têm maior responsabilidade em informar adequadamente seus pacientes, quando comparados aos médicos no ambiente clínico usual. A

literatura é farta em relatos sobre a insatisfação que a comunicação médico-paciente pode gerar, identificando ausência de compreensão do médico sobre a individualidade do paciente no que concerne aos seus pontos de vista, preocupações e desejos (Hall, 2001).

A assinatura do sujeito da pesquisa no TCLE não significa, necessariamente, o seu consentimento *genuíno* ao estudo proposto. O que seria um *verdadeiro* consentimento livre e esclarecido exige o acesso a informações suficientes de maneira compreensível e a oportunidade de solicitar esclarecimentos. Atingir tal nível de consentimento livre e esclarecido requer mais do que simplesmente a assinatura do paciente em um formulário e, portanto, *o TCLE pode ser entendido como um processo de comunicação médico-paciente* (Sharp, 2001).

Muitos médicos, servindo-se da comunicação indevida com seus pacientes, transformam o processo de obtenção do TCLE em um simples ritual burocrático, dando continuidade aos procedimentos do estudo clínico ainda que percebam que o paciente assinou o TCLE sem compreendê-lo adequadamente (Hall, 2001). A desatenção do médico no processo de comunicação com seu paciente pode influenciar o comprometimento deste com o estudo, pois, uma vez que não recebeu as informações adequadas, o paciente terá maior tendência a abandonar o tratamento ou não aderir à medicação do estudo.

Interferências na comunicação do termo de consentimento livre e esclarecido entre médico e paciente podem originar interpretações diferentes

entre as partes envolvidas (Alderson; Goodey, 1998). As distorções que surgem na comunicação médico-paciente vão influenciar diretamente a maior ou menor aceitação do TCLE pelo paciente.

O termo de consentimento livre e esclarecido faz parte de um processo de comunicação muito complexo para poder ser explicado por apenas um modelo teórico. Diversos modelos sociológicos, para interpretar ou orientar “o fazer do TCLE”, podem estar envolvidos na comunicação do TCLE ao sujeito da pesquisa, criando mais contradições na comunicação médico-paciente. O médico não “escolhe” um modelo específico de interpretação sociológica dos fundamentos para a sua prática na obtenção do consentimento: ele utiliza uma determinada interpretação sem, no entanto, se dar conta disso.

O contexto social no qual ocorre a comunicação médico-paciente, as características dos atores do processo (formação, idade, ideologia pessoal e outras) irão condicionar o modelo utilizado, permitindo compreender melhor as diferentes formas usadas nos processos para a obtenção do TCLE:

- *positivismo*: Este modelo faz uso de dicotomias entre conceitos previamente definidos (informado X ignorante, competente X incompetente, livre escolha X coerção). O médico, de maneira geral, tende a assumir o conceito positivista na comunicação do TCLE ao sujeito, isto é, as informações dadas ao paciente no processo de obtenção do TCLE são tratadas quase como uma “coisa”. Este modelo, entretanto, traz um benefício importante ao

sujeito da pesquisa: o médico deve explicar claramente o que pode ou não pode fazer e o porquê. O positivismo pressupõe, portanto, a troca de informações objetivas entre médico e paciente.

- *construtivismo social*: Sob este olhar, o TCLE é um processo ambíguo e complexo e não apenas um simples evento de comunicação entre médico e paciente. Seus dois componentes principais são compreensão e voluntariedade, e sua base são as crenças pessoais e sociais da natureza humana. Por esse modelo, ainda que o sujeito compreenda o TCLE, sua decisão de aceitá-lo ou recusá-lo envolve um processo de voluntariedade com desejos e resistências complexos: inicialmente, o paciente quer rejeitar tratamentos perigosos e desagradáveis, e antes que possa aceitá-los deve percorrer uma jornada emocional que vai do “medo do tratamento” até o “medo maior da condição clínica não-tratada”.
- *funcionalista*: Este modelo vê a comunicação do TCLE apenas como uma formalidade. Sob seu olhar, o processo de obtenção do TCLE é uma cerimônia polida na qual os médicos contribuem para o funcionamento suave da sociedade, e a sua recusa é vista como irracional. Sob essa teoria, o TCLE é um meio conveniente de transferir a responsabilidade do médico por eventuais riscos para o sujeito da pesquisa, permitindo que o estudo clínico prossiga sem riscos importantes de um confronto jurídico. Ainda que muitos médicos não apoiem explicitamente a concepção funcionalista, em

instituições muito movimentadas, o TCLE tende a ser tratado como uma mera e tediosa formalidade.

- *teoria crítica*: Este modelo teórico vê o TCLE como uma proteção necessária dos pacientes contra intervenções desnecessárias, dolorosas e indesejadas. O TCLE não é percebido como uma “via de mão única” na comunicação médico-paciente, mas como uma troca de conhecimento entre médico e paciente, de maneira que ambos possam tomar decisões mais informadas.
- *teoria pós-moderna*: Esta teoria entra em prática quando a escolha em si passa a ser mais importante do que a opção escolhida. Aqui, as forças econômicas e sociais percebem os membros da sociedade moderna como consumidores em potencial, apenas esperando o oferecimento de opções de escolha; neste contexto, os médicos seriam apenas fornecedores importantes de opções para cuidados com a saúde do berço à morte. Dessa forma, a aceitação ou recusa do TCLE poderia ser mais influenciada por preferências pessoais do que por outros julgamentos do sujeito durante a comunicação médico-paciente. (Alderson; Goodey, 1998).

Uma vez que a obtenção do TCLE é um processo de comunicação entre médico e paciente, a maneira do médico comunicar-se com o paciente irá influenciar a maneira deste julgar os riscos, benefícios e barreiras à sua entrada no estudo (Albrecht et. al., 1999). Um complicador neste processo

de comunicação é o fato de, usualmente, o TCLE ser explicado ao paciente por um profissional diferente daquele que o redigiu (Clotet et al., 2000c), tornando ainda mais crítica a maior ou menor habilidade do médico em comunicar-se adequadamente com o paciente.

Ainda que apenas 10% dos médicos verifiquem se os pacientes compreenderam as informações que lhes foram fornecidas (Gattellari; Butow; Tattersail, 1999), a má compreensão das informações médicas indica uma clara deficiência na comunicação médico-paciente.

Paradoxalmente, ainda que possa dificultar a compreensão da comunicação médico-paciente, há pacientes que preferem a utilização de termos médicos ao invés de termos leigos, associando esta terminologia científica a um maior senso de profissionalismo médico e maior respeito às suas queixas (Dobson, 2003).

Viéses originados pelo médico ou pelo próprio paciente também podem interferir na comunicação entre ambos, durante a discussão do TCLE. Em uma pesquisa via internet com cerca de 1.600 voluntários que haviam completado algum estudo clínico há seis meses, em diferentes instituições, Getz (2002) observou uma grande variabilidade no posicionamento dos voluntários em face do TCLE:

- 14% dos voluntários informaram não ter lido o TCLE antes de assiná-lo
- cerca de 70% dos voluntários não fizeram perguntas sobre o TCLE
- 10% dos voluntários informaram estar muito assustados para perguntar certas questões à equipe do estudo.

Em um estudo avaliando a eficácia da comunicação entre pacientes com câncer e seus médicos, Ishikawa et al. (2002) observaram outros vieses importantes e bastante diversificados no processo de comunicação médico-paciente:

- pacientes com câncer tendem a buscar mais informações com seu médico
- o uso de questões abertas pelo médico é importante nas consultas centralizadas no paciente
- os pacientes ficam mais satisfeitos com menos direcionamento médico durante a consulta
- quando as informações dadas pelo médico são insuficientes ou incompreendidas pelo paciente, este é tentado a fazer perguntas e ter, então, sua satisfação reduzida
- os pacientes freqüentemente buscam informações de maneira indireta.

Freqüentemente, os estudos clínicos em seres humanos conduzidos aqui no Brasil utilizam termos de consentimento livre e esclarecido criados em outras culturas. Aspectos operacionais na transferência desses termos de consentimento entre diferentes culturas, tais como traduções imperfeitas, estruturas de texto inadequadas, dentre outros, também criam vieses na comunicação médico-paciente e, conseqüentemente, no processo de obtenção do TCLE.

O efeito que a legibilidade do TCLE pode apresentar na comunicação médico-paciente também tem sido avaliado pela literatura. Existem vários índices de legibilidade que correlacionam estrutura do texto vs dificuldade de compreensão pelo paciente vs nível de escolaridade necessário para sua compreensão, entretanto, o índice de Flesch-Kincaid tem sido o mais utilizado. Um documento é considerado adequado para leitura por um paciente típico nos países desenvolvidos quando apresenta valores no índice de Flesch-Kincaid compatíveis com uma escolaridade entre seis e dez anos de estudo, o que não se mostra adequado para os pacientes típicos de países como o Brasil (Clotet et al., 2000c).

O índice de Flesch-Kincaid é primariamente utilizado para estudos de legibilidade na língua inglesa. Nos EUA, estudos sobre a legibilidade dos termos de consentimento livre e esclarecido revelaram índices de Flesch-Kincaid correspondentes a mais de 12 anos de escolaridade; na média, os estudos revelam índices variando entre oito a 17 anos de escolaridade. No Brasil, também já foram realizados estudos avaliando o índice de Flesch-Kincaid na legibilidade dos TCLEs em português: um primeiro estudo, com seis diferentes termos de consentimento livre e esclarecido, obteve valores de 12 a 18 anos de escolaridade, enquanto um outro estudo com 12 TCLEs obteve valores entre dez a 22 anos de escolaridade, mostrando uma total dissociação com a escolaridade dos pacientes sujeitos das pesquisas (Clotet et al., 2000c).

Quando o médico comunica-se de maneira efetiva com seus pacientes, parece haver benefício para todos:

- o médico consegue identificar o problema dos seus pacientes mais acuradamente
- os pacientes ficam mais satisfeitos com os cuidados com sua saúde e podem compreender melhor seus problemas, e opções terapêuticas
- os pacientes ficam mais propensos a aderir ao tratamento e a seguir os conselhos médicos sobre mudanças de hábito ou comportamento
- há diminuição do estresse dos pacientes, assim como de sua vulnerabilidade à depressão e ansiedade
- há melhora do bem-estar dos médicos (Maguire; Pitceathly, 2002).

A efetividade na comunicação médico-paciente, por conseguinte, no processo de obtenção do TCLE, também depende do relacionamento entre ambos. Médico e paciente trazem diferentes *expertises* para tal encontro, com realidades diferentes e desigualdade na troca das informações e percepções.

Dentro dessas diferentes realidades, existem alguns atributos que o paciente costuma valorizar na relação com seu médico, mas que – em razão de diferenças nas percepções e valores – podem interferir na comunicação médico-paciente:

1. *atributos de comunicação* (escutar, explicar, reassegurar, acompanhar, linguagem)
2. *atributos de impacto pessoal* (cuidar, compreender, contexto, gostar, respeitar)
3. *atributos de profissionalismo* (confiança na integridade pessoal; confiança na competência médica) (Lings et al., 2003).

No caso de doenças com risco de vida, tais como câncer e aids, a comunicação médico-paciente é ainda mais crítica e vulnerável aos atributos que os pacientes depositam em seus médicos: à medida que o paciente vai tornando-se mais enfermo, o seu sentido de controle pessoal vai sendo substituído por uma maior dependência física e emocional do seu médico, produzindo um viés em sua capacidade decisória perante o TCLE e prejudicando o seu processo de obtenção (Hall, 2001).

Uma melhor comunicação médico-paciente pressupõe redução das barreiras de linguagem entre ambos, igualando-os na transferência, discussão e compreensão das informações compartilhadas. Uma vez que ambos vivenciam realidades e percepções diferentes, mostra-se importante o médico estar atento às diferentes percepções quando comunicar o TCLE ao sujeito da pesquisa:

- para o paciente, *escutar* significa a sensação de poder falar com o médico sem a sensação de que o tempo da consulta é crítico. Para

o médico, escutar significa usar a linguagem corporal junto com a comunicação verbal (projetando a impressão de que há muito tempo disponível na consulta), priorizar os problemas do paciente e atuar sobre suas queixas

- para o paciente, *respeitar* significa a sensação de que ele é importante para o médico, que ele é um indivíduo único e não um caso clínico. Para o médico, respeitar significa projetar a impressão (ainda que possa não ser verdadeira) de que o paciente é um indivíduo único e que nenhuma de suas preocupações é percebida como trivial
- para o paciente, *cuidar* significa perceber que o médico está emocionalmente envolvido com ele, deseja tratá-lo bem e quer que ele melhore. Para o médico, cuidar significa transmitir empatia, projetar a sensação de calor humano e a impressão de que ele não é neutro ou completamente objetivo
- para o paciente, *gostar* do médico significa ter com ele um relacionamento fácil e confortável, percebendo esta sensação como recíproca. Já o médico pode tentar gostar ativamente de alguma coisa no paciente e dizer que gostou de algo para reduzir a percepção de distância entre ambos
- para o paciente, *confiança* significa confiar na integridade pessoal do seu médico e em sua competência profissional, aceitando

também que o médico possa cometer erros. Para o médico, confiança significa reconhecer problemas potenciais honestamente e com um senso de integridade profissional e responsabilidade moral (Lings et al., 2003).

A literatura fornece ampla evidência de que a efetividade na comunicação médico-paciente aumenta a satisfação dos pacientes, promove melhor recordação e compreensão das informações oferecidas, facilita a aderência aos procedimentos do estudo, reduz o estresse dos pacientes, cria uma atmosfera que encoraja a troca de informações e questionamentos por parte do paciente (Hall, 2001).

A comunicação médico-paciente também pode ser percebida como uma transação, na qual as partes envolvidas trazem suas próprias perspectivas e histórias e em que cada um é um participante ativo. Habilidades de comunicação interpessoal desempenham um papel importante nesta transação e, conseqüentemente, no processo de obtenção do TCLE. Nesta transação, o sujeito da pesquisa deve ser um contribuinte ativo:

- ainda que a comunicação (ou transação) médico-paciente sobre o TCLE possa ser uma situação intimidante ao sujeito da pesquisa e que o torne relutante a fazer perguntas, pedir-lhe para explicar – em suas próprias palavras – o que entendeu do TCLE, pode ser uma maneira simples de envolvê-lo no processo de comunicação (ou transação) médico-paciente (Sharp, 2001).

Ao tratar a comunicação do TCLE como uma transação médico-paciente, a literatura agrega dois modelos comportamentais diferentes:

- *modelo informacional-legal* – representado pelo formulário do TCLE *per se*, com suas descrições sobre todos os processos, procedimentos, riscos e benefícios do estudo
- *modelo de influência social* – baseia-se na persuasão como estratégia para induzir a participação do paciente. Em uma situação de comunicação persuasiva, o foco do médico não está na quantidade de informações que apresenta ao paciente, mas sim se ele pode adaptar a participação do paciente no estudo clínico às suas necessidades e preocupações ligadas à doença e ao tratamento (Albrecht et. al., 1999).

A comunicação não-verbal, tão importante na transação médico-paciente, foi também avaliada por Albrecht et. al. (1999) ao estudarem a efetividade destes dois modelos comportamentais na comunicação do TCLE:

- Utilizando ambos os modelos comportamentais de comunicação durante o processo do TCLE, os médicos incluíram mais pacientes
- Quando o médico apresentava verbalmente itens normalmente incluídos no formulário do TCLE, o paciente apresentava maior probabilidade de aceitação do estudo

- a probabilidade do paciente aceitar o estudo também era maior quando o médico comportava-se de modo responsivo, reflexivo, centrado no paciente e fornecendo apoio
- as discussões sobre benefícios, efeitos colaterais, preocupações do paciente e recursos para gerenciamento destas preocupações também foram associadas a uma maior inclusão de pacientes.

Os autores observaram que a utilização dos dois modelos comportamentais de comunicação do TCLE, pelo médico, aumentou a taxa de inclusão nos estudos, mas que a linguagem não-verbal também mostrou ser importante neste processo de comunicação. Durante a apresentação do TCLE, a comunicação não-verbal, ainda que pouco estudada pela literatura, é a maneira pela qual o médico vai demonstrar – mesmo inconscientemente – a *real* importância que dá ao sujeito da pesquisa, podendo tornar este sujeito predisposto ou não a aceitar o TCLE. Isso posto, é necessário que a literatura sobre o processo de obtenção do TCLE aprofunde o estudo sobre a comunicação não-verbal entre médico e paciente.

No processo de comunicação médico-paciente, as informações (verbais e não-verbais) do médico sobre as características do estudo e sua responsividade às preocupações do paciente, fornecem suporte emocional ao paciente e familiares.

Após avaliar diversos estudos sobre comunicação médico-paciente, particularmente aqueles analisando a relação entre habilidades e tarefas do

médico durante a consulta, Maguire e Pitceathly (2002) observaram que médicos com boas habilidades de comunicação identificam os problemas dos pacientes mais acuradamente, têm mais satisfação com seu trabalho e menos estresse, seus pacientes ajustam-se melhor psicologicamente e estão mais satisfeitos com os cuidados que recebem.

A literatura mostra também que, freqüentemente, os médicos obtêm poucas informações sobre a percepção que o paciente tem sobre sua própria condição clínica, ou mesmo o impacto físico, emocional e social que esta condição acarreta ao paciente. Quando os médicos fornecem informações, eles tendem a fazê-lo de maneira inflexível e ignorando o que o paciente efetivamente quer saber; eles também dedicam pouca atenção para checar a compreensão do paciente. O impacto que esta atitude médica de “indiferença” ao paciente causa no processo de obtenção do TCLE ainda não foi adequadamente estudado pela literatura, portanto necessita mais aprofundamento.

Usualmente, os médicos apresentam um padrão de estratégia emocional durante a consulta que inibe a discussão de tópicos importantes ao paciente: (a) oferecem conselhos e reasseguram comportamentos antes que os principais problemas do paciente tenham sido identificados; (b) explicam ao paciente que o estresse é normal, sem aprofundar sua análise; (c) atendem apenas aos aspectos físicos do paciente, sem questionar os aspectos sociais e emocionais dos seus problemas; (d) mudam de assunto ou brincam com o paciente durante a consulta para evitar tópicos psicossociais (Maguire; Pitceathly, 2002).

A postura do paciente diante do médico também pode afetar a comunicação entre ambos a respeito do TCLE: (a) crença de que nada mais pode ser feito; (b) relutância para evitar sobrecarregar o médico; (c) desejo de não parecer patético ou ingrato; (d) preocupações que não considera legítimo mencionar; (d) intimidação pelo comportamento assumido pelo médico; (e) preocupação de que os temores sobre sua própria saúde sejam confirmados pelo médico (Maguire; Pitceathly, 2002).

Para melhorar a efetividade do diálogo médico-paciente e, conseqüentemente, do processo de obtenção do TCLE, seria fundamental que habilidades para uma melhor comunicação médico-paciente fossem aprendidas ou aperfeiçoadas, auxiliando o paciente a sentir-se compreendido e comprometido com seu médico.

Evitar o uso de jargões, manter o controle da conversação, repetir as informações mais complexas, explorar as informações mais ambíguas, demonstrar interesse nos problemas de saúde do paciente e esclarecer suas causas, responder às suas principais dúvidas, até mesmo conversar sobre seus assuntos pessoais, favorecem o livre trânsito de informações entre médico e sujeito da pesquisa, facilitando a obtenção do TCLE.

Mostra-se importante que o médico abandone o modelo de comunicação estritamente médico e passe a adotar um novo modelo de mais negociação e parceria com o paciente. Ao aprender a comunicar-se com seu paciente, é importante para o médico discutir a percepção do paciente sobre sua condição clínica e como esta pode interferir no contexto

familiar, adaptar suas informações ao que o paciente deseja saber e checar sua compreensão, determinar quanto o paciente deseja participar no processo para tomada de decisão, discutir as opções de tratamento de maneira que o paciente compreenda as respectivas implicações, utilizar empatia para demonstrar que compreende a situação do paciente e, se possível, utilizar mídias alternativas para explicação do TCLE, tais como testes de compreensão escritos, vídeo, programas computadorizados interativos, dentre outras alternativas.

A literatura é unânime em reconhecer a importância da comunicação médico-paciente no processo de obtenção do TCLE. Ainda que possam existir vieses em todas as etapas desta comunicação, criando discordâncias sobre qual o método mais efetivo para melhoria deste processo, a comunicação médico-paciente é um processo ativo e bilateral e que será tanto mais efetivo quanto mais o médico conscientizar-se da sua responsabilidade verbal e não-verbal neste processo.

Ainda que existam procedimentos na comunicação médico-paciente que sejam considerados eficazes (como, por exemplo, escutar atentamente os questionamentos do paciente e respondê-los, checando sua compreensão a seguir), o processo de comunicação médico-paciente não pode ser considerado efetivo em seu contexto geral. Uma vez que este processo é constituído por uma gama de diferentes procedimentos, cada qual sob a influência de diversos fatores, apenas o conhecimento e controle adequado de todos eles permitiria que a comunicação médico-paciente

pudesse ser globalmente eficaz e, conseqüentemente, também sua influência no processo de obtenção do TCLE. Neste ínterim, até que se adquira o controle de todas as variáveis e circunstâncias envolvidas na comunicação médico-paciente, este processo poderá apenas ser considerado parcialmente efetivo, necessitando, pois, de maiores estudos.

4.2 O processo de tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa

Esta questão é a segunda temática a sustentar a discussão da grande questão desta dissertação. A literatura estudada para discussão do processo de tomada de decisão concorda com a sua importância na aceitação ou recusa do TCLE. As variáveis envolvidas neste processo decisório podem tornar o consentimento *genuíno ou não*, pois a efetividade deste processo de decisão implica a comunicação médico-paciente adequada, no tempo necessário para que o sujeito possa decidir, no respeito aos valores morais e éticos do sujeito, e na capacidade implícita deste para tomar decisões. A principal discordância apontada pela literatura sobre o processo decisório refere-se aos instrumentos para medição da capacidade do sujeito, uma vez que não há consenso entre os autores sobre a validação dos instrumentos utilizados nesta medição ou mesmo sobre qual o instrumento mais efetivo.

Para que o sujeito da pesquisa possa fornecer um consentimento livre e esclarecido *genuíno*, é necessária a presença de três elementos

diferenciados no processo de obtenção deste TCLE: informação plena, participação voluntária e capacidade de tomar uma decisão (Dunn; Jeste, 2001). Portanto, o processo de obtenção do TCLE significaria não apenas o dever do médico em informar os procedimentos específicos do estudo clínico, mas também o dever de envolver e apoiar o paciente no seu processo de decisão sobre cuidados com a saúde (King; Cross, 1989).

Ao avaliar o processo decisório do sujeito da pesquisa, a literatura mostra que, freqüentemente, o reconhecimento da sua capacidade em tomar decisões leva a melhores cuidados com sua saúde e melhores resultados terapêuticos. Além disso, o sujeito obtém benefícios psicológicos com seu envolvimento nas decisões, podendo contribuir para a eficácia do tratamento por meio de suas observações, percepções e participação ativa.

A tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa em face do TCLE envolve, necessariamente, direitos e responsabilidades implícitos na relação médico-paciente (Kaufmann, 1983). Uma vez que a decisão de aceitar ou recusar o TCLE ocorre dentro da relação médico-paciente, ambos têm responsabilidade neste processo decisório; caso contrário, o paciente irá perpetuar a filosofia paternalista de que “o médico sabe tudo e vai decidir o que é melhor para mim” (Towle; Godolphin, 1999).

Os mecanismos de proteção legal e moral que salvaguardam o sujeito que aceita o TCLE não avaliam em profundidade a qualidade do consentimento fornecido ou os vieses envolvidos em seu processo decisório (McLean, 2001). Pacientes que aceitam e pacientes que recusam o TCLE

podem apresentar atitudes diferentes no processo de decisão; tais diferenças, quando existem, interferem no processo de obtenção do TCLE, portanto, na generalização dos resultados desses estudos.

Pacientes que aceitam participar de um estudo clínico podem diferir bastante daqueles que o recusam: as diferenças podem estar na percepção dos sujeitos sobre a severidade e importância dos efeitos colaterais, em suas atitudes diante da relação *efeitos colaterais vs benefícios*, ou mesmo entre *remissão do quadro clínico e sobrevida* (Llewellyn-Thomas et al., 1991).

O processo para tomada de decisões sobre o TCLE é, em essência, um processo subjetivo e, como tal, está à mercê das emoções dos sujeitos. Emoções, tais como esperança e desespero, podem motivar as pessoas a participar de um estudo clínico.

A motivação por pequenas chances de benefício terapêutico tem sido observada em pacientes que se encontram em situação clínica desesperadora. Aqui, o desespero predispõe pacientes e suas famílias a tomarem decisões com base em esperanças irreais (Chen; Miller; Rosenstein, 2003), criando vieses motivados pelo fator causal dentro do processo decisório do TCLE.

Geralmente, a totalidade das razões pela recusa em participar são desconhecidas. Portanto, as inferências obtidas com base nos resultados do estudo estão sujeitas a vieses por apoiarem-se apenas nas observações provenientes dos pacientes que aceitaram participar do estudo (Llewellyn-Thomas et al., 1991).

Os valores éticos e morais do sujeito da pesquisa podem interferir no seu processo de decisão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido, uma vez que a validade moral e legal do TCLE apóia-se na autonomia do paciente para tomar decisões neste processo decisório.

O espaço de tempo fornecido ao sujeito da pesquisa para decidir sobre o TCLE também tem influência direta neste processo decisório, podendo prejudicá-lo (ao “apressar” o sujeito para decidir) ou até mesmo facilitá-lo (ao fornecer tempo adequado para uma decisão mais autônoma pelo sujeito).

O processo para tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa também envolve, obrigatoriamente, a adequação da comunicação médico-paciente. As informações compartilhadas entre ambos devem englobar não apenas aspectos inerentes à pesquisa clínica, mas também aspectos sobre as características e valores específicos do sujeito (Towle; Godolphin, 1999).

A literatura mostra que, no processo decisório do TCLE, o paciente traz três perspectivas diferenciadas: (1) a busca ou esclarecimento de informações; (2) a discussão de suas expectativas; (3) a definição de suas preferências. Teorias sobre o processo para tomada de decisão sugerem que os pacientes não apresentam crenças estáveis ou pré-existentes sobre seus próprios interesses, mas que as desenvolvem no processo de decisão sobre as informações sendo oferecidas. Portanto, a maneira pela qual o médico comunica as informações do TCLE ao sujeito também é crucial neste processo de decisão.

Segundo Dunn e Jeste (2001), a capacitação de um processo para tomada de decisões exige quatro habilidades funcionais: (1) a habilidade de *compreender* informações relevantes; (2) a habilidade de *apreciar* a natureza de uma situação e suas prováveis conseqüências; (3) a habilidade de *raciocinar* com as informações obtidas; (4) a habilidade de *comunicar* a decisão.

Com base no processo de comunicação médico-paciente e enfatizando o respeito à autonomia do sujeito, Towle e Godolphin (1999) criaram uma listagem com as competências necessárias ao médico e ao sujeito da pesquisa para maior efetividade no processo de tomada de decisão pelo sujeito:

Competências necessárias ao médico

- desenvolver parceria com o paciente
- revisar as preferências do paciente por informações (exemplo: quantidade e formato)
- revisar as preferências do paciente no processo de tomada de decisão (exemplo: risco a ser assumido, grau de envolvimento de si próprio e de outros), assim como também dúvidas sobre as ações a serem tomadas
- responder às idéias, preocupações e expectativas do paciente

- identificar opções, incluindo idéias e informações que o paciente possa ter
- apresentar evidências e ajudar o paciente a avaliar o impacto de suas decisões sobre seus próprios valores e estilo de vida
- tomar uma decisão ou negociá-la em parceria com o paciente, assim como resolver conflitos
- concordar com um plano de ação e completar os arranjos para seu seguimento.

Competências necessárias ao paciente

- definir para si próprio a forma de relação médico-paciente preferida
- encontrar o médico adequado e estabelecer parceria
- articular – de maneira objetiva e sistemática – problemas de saúde, sentimentos, crenças e expectativas
- comunicar-se com o médico durante a consulta para compreender e compartilhar informações relevantes
- acessar e avaliar as informações recebidas
- negociar decisões, fornecer *feedback*, resolver conflitos, concordar com um plano de ação.

Idealmente, a prática das competências para tomada de decisões deve levar a uma decisão compartilhada entre médico e paciente, fortalecendo a aderência do paciente ao estudo proposto. Caso surjam discordâncias entre médico e paciente sobre a “melhor decisão”, a solução deverá ser negociada; caso a tomada de decisão não seja explícita, um eventual conflito de opiniões poderá não ser reconhecido pelo médico, levando à insatisfação do paciente e não-aderência ao tratamento.

A capacidade do indivíduo para tomar decisões também tem sido associada pela literatura, em maior ou menor grau, ao seu nível de desenvolvimento psicológico e moral. A associação definitiva entre o nível psicológico do sujeito da pesquisa e sua capacidade decisória sobre o TCLE não tem sido possível, pois ainda não há consenso sobre os instrumentos a serem utilizados para medir o nível psicológico deste sujeito.

A presença de um distúrbio psiquiátrico, ainda que seja um problema, não predetermina se um paciente irá compreender, ou não, as informações importantes antes de decidir aceitar ou recusar o TCLE (Dunn; Jeste, 2001). As variáveis que dificultam a compreensão das informações e tomada de decisão pelo sujeito não estão restritas apenas a pacientes psiquiátricos ou com disfunções cognitivas, uma vez que várias patologias ou medicações podem reduzir a compreensão do sujeito sobre o TCLE. Os estudos mostram que a idade e nível educacional interferem na compreensão, por conseguinte, no processo de decisão. A escolaridade mais elevada tem sido considerada estar associada a uma melhor compreensão do TCLE.

Isoladamente, a idade não foi consistentemente associada à redução da compreensão. Pacientes mais idosos beneficiaram-se de estratégias para melhoria da compreensão, enquanto que pacientes de idade avançada e menor nível educacional mostraram-se mais vulneráveis a uma compreensão deficiente (Dunn; Jeste, 2001).

Os autores estudados não mostram concordância sobre os instrumentos de medição da compreensão no processo de tomada de decisão pelo paciente, uma vez que existem inúmeras variáveis envolvidas neste processo:

- para compreender um tratamento ou protocolo e decidir se o aceita ou não, o paciente precisa receber, codificar, reter e processar as informações recebidas, e estes processos envolvem diversas modalidades sensoriais (*atenção, memória, cognição*)
- há falta de consenso na literatura para definir *compreensão*, pois vários termos são utilizados no mesmo sentido (*compreensão, entendimento, conhecimento, recordação* e outros)
- a recordação das informações, isoladamente, não significa que tenha havido compreensão
- a recordação das informações a longo prazo nem sempre é necessária para, por exemplo, a tomada de decisões imediatas sobre o tratamento
- o conhecimento das informações não significa, necessariamente, compreensão das mesmas.

Também não há concordância entre os autores sobre um teste único para avaliar a capacidade de decisão do sujeito, uma vez que características pessoais, circunstanciais e culturais dificultam o estabelecimento de um teste único com abrangência universal (Clotet et al., 2000d).

Eticamente, considera-se o oferecimento de informações ao sujeito da pesquisa como necessário ao seu processo de decisão autônomo. Entretanto, o sujeito pode também procurar ativamente por informações apenas para satisfazer sua autonomia psicológica, o que não necessariamente inclui a sua participação na tomada de decisões.

A associação entre o desejo dos pacientes por informações sobre sua saúde vs seu grau de envolvimento nas decisões sobre tratamento médico, foi avaliado por Sutherland et al. (1989) em pacientes com câncer, procurando ativamente por informações. Os resultados encontrados mostraram que a maioria dos pacientes optou para que o médico fosse o principal responsável nas decisões sobre tratamento, e a busca ativa por informações poderia servir apenas para satisfação da autonomia psicológica e não para envolvimento no processo decisório sobre a própria saúde. Tal achado sugere que alguns pacientes podem preferir exercer sua autonomia autorizando seus médicos a tomarem todas as decisões, portanto, *decidir não decidir*. Entretanto, este tópico necessita de uma avaliação mais aprofundada pela literatura.

A literatura disponível sobre o processo para tomada de decisão no TCLE reconhece que as crianças constituem um capítulo à parte neste processo decisório. Há unanimidade em afirmar que pais ou responsáveis

legais exercem um papel fundamental nesta tomada de decisão pela criança, certificando que haja respeito à autonomia da criança e adequação das informações no TCLE ao seu nível de compreensão.

De acordo com a literatura, antes dos pais ou responsáveis legais poderem decidir pela participação ou recusa dos seus filhos em pesquisas clínicas, devem responder algumas questões éticas neste processo de tomada de decisão:

- *Uma criança pode ser forçada a participar de um estudo clínico?*

Não. Mesmo quando existe a possibilidade de morte e somente a terapia experimental oferece uma chance de sobrevivência, os pais ou responsáveis legais ainda devem decidir se permitirão a inclusão da criança ou não. Neste caso, as crianças geralmente aceitarão participar apenas após terem compreendido que a terapia experimental é a única possibilidade de melhora.

- *Como uma criança pode dar seu consentimento livre e esclarecido?*

Assim como para adultos, a criança poderá decidir aceitar ou recusar o estudo e esta decisão deverá ser respeitada. Para crianças, o TCLE é fornecido em duas etapas:

1. Inicialmente, os pais ou responsáveis recebem todas as informações sobre o estudo, esclarecem todas as suas dúvidas

e dão seu consentimento livre e esclarecido para que a criança participe do estudo. Caso os adultos tomem a decisão de recusar o TCLE, o processo de autorização é interrompido neste momento

2. Após autorização dos pais ou responsáveis, a criança deve fornecer seu assentimento depois de receber todas as informações do estudo em linguagem adequada à sua capacidade de compreensão e contendo os seguintes elementos: (a) dizer para a criança o que esperar dos testes e tratamentos; (b) avaliar a compreensão da criança sobre as condições e fatores que possam influenciar sua decisão (exemplo: dor não controlada adequadamente, pressão dos pais e outros); (c) perguntar à criança se ela decide aceitar o tratamento proposto.

- *Explicações sobre procedimentos dolorosos não irão assustar a criança?*

A explicação do estudo para uma criança poderá assustá-la, especialmente se envolver desconforto; entretanto, não informá-la sobre os aspectos mais desagradáveis envolvidos no estudo, dificultará sua tomada de decisão e a eventual obtenção do assentimento informado. Esconder a verdade sobre os procedimentos da pesquisa poderá quebrar a

confiança da criança em seus pais ou responsáveis legais. Além disso, se a criança estiver desconfortável e relutante com os aspectos envolvidos na pesquisa, deverá ter sua decisão de recusa respeitada pelos adultos.

- *Qual o papel que pais ou responsáveis legais têm neste processo de tomada de decisão?*

Os pais ou responsáveis legais podem ajudar a criança a tomar a decisão adequada ouvindo cuidadosamente as informações que recebem sobre o estudo e esclarecendo todas as suas dúvidas. Eles podem também conversar com a criança para ter certeza de que ela compreende o que vai acontecer durante o estudo; caso ela esteja insegura sobre algum aspecto, eles deverão pedir aos investigadores para repetir as informações à criança até terem certeza de que ela compreendeu. Se a criança decidir não participar, eles deverão apoiar esta decisão (Mayo Clinic, 2002).

Os adultos devem ter em mente que o processo decisório sobre aceitar ou recusar o TCLE pode ser uma escolha difícil para pais e filhos; portanto, uma conversa aberta e honesta, entre todos os adultos envolvidos e a criança, poderá fazer com que esta decisão seja mais honesta e mais justa para com a criança.

A literatura mostra que pais, pediatras, e mesmo cortes judiciais reconhecem que, até certo nível, muitas crianças possuem a capacidade de tomar decisões referentes ao TCLE.

Para desenvolver o papel da criança como “tomadora” de decisões sobre sua própria saúde e aumentar a efetividade do processo de obtenção do TCLE, caberia ao pediatra e aos pais (ou responsáveis legais) avaliarem a capacidade da criança em decidir, oferecendo-lhe um papel neste processo decisório que se assemelhe, ou mesmo desafie, sua capacidade. Como resultado, pode ser que a criança venha a liderar o processo de decisão: tomará as decisões, será consultada somente sobre suas preferências, ou será solicitada a ratificar uma decisão já feita pelos adultos (King; Cross, 1989).

O desenvolvimento da criança como “tomadora” de decisões envolve, portanto, dois aspectos importantes salientados pela literatura:

- *confidencialidade*: quando o médico considerar a criança capaz de uma tomada de decisão autônoma, a confidencialidade de suas informações deverá ser respeitada como a de um adulto. Quando a criança não for considerada capacitada a tomar decisões, ainda assim poderá optar por confidencialidade e privacidade, e o médico deverá respeitar este desejo enquanto, simultaneamente, reconhecendo os pais (ou responsáveis legais) como responsáveis pela decisão final

- *conflito*: quando os pais estão envolvidos e a criança não for capaz de uma decisão autônoma, caberá ao médico negociar os desacordos existentes entre todos, percebendo também que algumas discordâncias devem ser legitimamente decididas pelos pais (exemplo: necessidade de vacinação e recusa da criança).

A resolução de conflitos entre pais e filhos no processo decisório do TCLE é sempre a favor da criança. Entretanto, para o médico, a mediação de conflitos no processo de decisão entre pais e crianças significa reconhecer a necessidade de equilibrar diversas variáveis: desenvolver a autonomia da criança, evitar influência excessiva dos pais, reconhecer os valores e planos dos pais para a criança, e servir aos melhores interesses da criança (King; Cross, 1989).

Uma vez que a capacidade da criança em tomar decisões tenha sido avaliada, a habilidade do médico em desenvolver esta capacidade dependerá de uma série de fatores, tais como a possibilidade da criança manipular seu próprio ambiente, a provisão de suporte emocional oferecido pela família, a possibilidade de estender as habilidades da criança (exemplo: por meio de educação), e o nível de acordo existente entre a criança e seus pais (ou responsáveis legais).

A avaliação dos estudos sobre o processo decisório no TCLE aponta a possibilidade de um viés de seleção importante. Uma vez que os sujeitos incluídos devem ser considerados capazes de fornecer um TCLE adequado,

pacientes muito doentes ou com déficit cognitivo acentuado, quer adultos ou crianças, correm um risco maior de exclusão dos estudos sobre processos para tomada de decisão. Não havendo consenso sobre os instrumentos validados para medição da capacidade decisória do sujeito, a exclusão de tais pacientes nesses estudos poderá mascarar os resultados obtidos; portanto, é preciso que a literatura avalie mais detalhadamente este viés.

Em estudos transculturais em 50 países foi observada uma outra variável importante influenciando o processo de decisão autônoma do paciente. A análise desta variável, denominada “distância do poder” e que mede a relação com a autoridade, mostrou que uma grande distância do poder implica maior dependência de uma das partes envolvidas perante a outra, sendo um fator de interferência na tomada de decisão autônoma. A sociedade brasileira ficou situada no grupo dos países que apresentam os maiores valores nesta variável, isto é, com maior possibilidade de dependência dos seus membros ante autoridades. Tal situação pode alterar a relação do sujeito da pesquisa diante do pesquisador, substituindo sua voluntariedade pela simples obediência (Clotet et al., 2000d).

Nesta relação autoritária, o grau de submissão do paciente ao médico é tão importante quanto o poder que este exerce sobre o paciente. No processo de obtenção do TCLE, cabe ao médico selecionar os candidatos ao estudo clínico; portanto, a relação investigador–sujeito da pesquisa torna-se desigual, levantando a questão sobre possíveis restrições à voluntariedade do sujeito e que extrapolam sua capacidade de autonomia.

Para Getz e Borfitz (2003b), a redução dos viesés envolvidos no processo decisório sobre o TCLE e, portanto, no seu processo de obtenção, exige um olhar crítico sobre a efetividade da comunicação médico–paciente nesse processo e compreensão das informações pelo sujeito. Sob tal olhar, esses autores desenvolveram uma série de questões visando a aumentar a eficácia no processo para tomada de decisão sobre o TCLE, por conseguinte, no processo para sua obtenção:

SOBRE O ESTUDO CLÍNICO

- Qual o principal objetivo do estudo?
- Por que este estudo é importante para mim?
- Quais são as chances de que este medicamento irá funcionar?
- O medicamento já está sendo usado em outros países?
- Quanto tempo vai durar este estudo?
- Que tipo de riscos estão envolvidos?
- Quais são os critérios de inclusão?
- Que tipos de problemas médicos irão evitar que eu entre neste estudo?
- Por que tipo de seleção eu preciso passar para ser aprovado como paciente do estudo?
- Onde o estudo está sendo conduzido?
- Quem mais está participando deste estudo?

- Quanto este estudo vai usar do meu tempo?
- O estudo envolve placebo ou algum tratamento que já está no mercado?
- Quais são as minhas chances de receber placebo?
- Já foram feitos outros estudos com este medicamento?
- O que se sabe sobre este medicamento até o momento e onde estes resultados foram publicados?
- Quantos eventos adversos foram associados com este medicamento até o momento?
- Quais foram os efeitos colaterais que outras pessoas, ou mesmo animais, já apresentaram?
- Quais os efeitos que este medicamento poderá ter sobre o meu bebê? (se grávida)
- Quem será o responsável pela minha segurança?
- Que outros tipos de tratamento estão disponíveis para a minha doença?
- O que me pode ser dito sobre a companhia que está patrocinando este estudo?
- Quem revisou e aprovou este estudo? Como eu posso entrar em contato com eles?
- Eu serei capaz de descobrir os resultados deste estudo?

SOBRE OS CUIDADOS COM O SUJEITO DA PESQUISA

- Qual o tratamento que vai ser dado para mim?
- Quais os tipos de testes que serão feitos? Eles vão doer? Se vão doer, por quanto tempo?
- Como os testes no estudo serão comparados com testes que eu teria fora do estudo?
- Eu serei capaz de ver meu próprio médico?
- A equipe do estudo vai trabalhar com o meu médico enquanto eu estiver no estudo?
- Eu serei capaz de tomar meus medicamentos regulares durante o estudo?
- Se o medicamento do estudo não funcionar, eu vou ser capaz de tomar alguma outra coisa para os meus sintomas?
- Todas as coisas vão ser feitas em ambulatório ou eu vou precisar ficar internado?
- O que vai acontecer se eu perder uma dose do medicamento do estudo?
- Se eu tiver efeitos colaterais, eles poderão ser tratados durante o estudo?
- É possível que a minha doença piore durante ou depois do estudo?

- Eu vou receber cuidados de acompanhamento depois que o estudo terminar? Quem vai fornecer estes cuidados?
- Para quem eu posso telefonar com dúvidas e preocupações durante o estudo?
- Quem da equipe do estudo vai estar comigo no caso de uma emergência?
- Se o tratamento do estudo funcionar para mim, eu vou poder continuar a usá-lo depois que o estudo acabar? De graça?
- Quem vai fornecer os cuidados médicos para minha saúde depois que o estudo acabar?

SOBRE OS ASSUNTOS PESSOAIS DO SUJEITO DA PESQUISA

- Alguém pode descobrir se eu estou participando deste estudo clínico?
- Como este estudo pode afetar minha vida diária?
- Quem vai revisar minhas informações coletadas durante o estudo?
- Eu posso conversar com outros voluntários durante o estudo?
- Que tipo de suporte está disponível na comunidade para mim e minha família?
- O que acontece se eu decidir interromper o estudo?
- Eu posso ser retirado do estudo por qualquer razão?

SOBRE COMPENSAÇÕES E CUSTOS PARA O SUJEITO DA PESQUISA

- Eu vou ter que pagar por alguma parte do estudo? Se tiver que pagar, o seguro vai cobrir estes custos?
- Eu preciso falar com a minha companhia de seguro-saúde antes de entrar no estudo?
- Quanto eu vou receber por minha participação?
- Eu vou ser reembolsado por gasolina, ou vai ser fornecido transporte? Eu vou ser reembolsado por outras despesas que tiver com o estudo?

SOBRE A EQUIPE DO ESTUDO

- Por que o investigador resolveu se envolver em estudos clínicos?
- Qual é a formação e treinamento do investigador?
- Que tipo de treinamento e certificação possuem o investigador e a coordenadora do estudo?
- Quantos estudos clínicos o investigador já fez anteriormente?
- O investigador esteve envolvido no desenho do estudo?
- O investigador ou a coordenadora do estudo já participaram de algum estudo clínico?
- Este centro possui alguma experiência ou credencial especial no estudo?

- O investigador e a coordenadora do estudo possuem algum treinamento formal em ética e segurança de estudo clínico?
- O investigador tem algum interesse financeiro no medicamento sendo estudado?
- O investigador ou a coordenadora do estudo pagaram algum bônus pelo meu recrutamento no estudo?

Visando maior efetividade no processo de obtenção do TCLE por meio da melhoria da capacidade decisória do sujeito da pesquisa, Dunn e Jeste (2001) sugerem o uso racional de tecnologias alternativas, controle do viés da memória e avaliação dos fatores de risco:

- *uso de novas tecnologias*: programas de multimídia interativos e com base na internet permitem explorar novos métodos de compreensão do TCLE e conseqüente melhora da capacidade decisória do sujeito diante do mesmo. Tais programas permitem a criação de informações adaptadas aos estilos de aprendizado e respectivas preferências dos pacientes, bem como a possibilidade de testes durante o processo de avaliação e decisão do sujeito em face do TCLE
- *controle dos efeitos da memória sobre a compreensão do TCLE*: uma vez que há dados conflitantes entre memória e compreensão, não há como distinguir o que o sujeito efetivamente compreendeu vs o que ele apenas recorda, o manuseio pelo sujeito da pesquisa

de materiais relacionados ao TCLE durante avaliação da sua compreensão poderá minimizar o viés da memória

- *fatores de risco relacionados à capacidade de decisão do paciente:* estudos sobre a vulnerabilidade de pacientes com distúrbios psiquiátricos e disfunções cognitivas, ou mesmo testes para avaliar fatores de risco para má compreensão do TCLE por estes pacientes, poderão esclarecer suas variações individuais na capacidade de assimilar as informações e tomar decisões sobre o TCLE.

No âmbito da pesquisa clínica em seres humanos, a decisão do sujeito da pesquisa em aceitar ou recusar o termo de consentimento livre e esclarecido, deveria ser soberana, pessoal, idealmente autônoma e intransferível, prevalecendo sobre qualquer argumentação contrária. Ao recusar o TCLE, o sujeito da pesquisa estará expressando sua própria visão de ética e moral.

A literatura mostra uma ampla gama de fatores impactando o processo decisório sobre o TCLE e, conseqüentemente, o processo de sua obtenção por meio do sujeito da pesquisa. Alguns elementos que influenciam o processo decisório podem ser facilmente detectados, ainda que não facilmente quantificados: a idade do paciente e correspondente capacidade de decisão, distúrbios cognitivos cuja influência no processo de decisão não pode ser mensurada por ausência de instrumentos validados, doenças graves

levando a interferências na relação médico-paciente, não-quantificação do “efeito memória” sobre a compreensão do TCLE, entre outros.

Uma vez que não há consenso sobre a identificação dos fatores que influenciam o processo de decisão sobre o TCLE, o processo para tomada de decisão sobre o termo de consentimento livre e esclarecido continua sendo insuficientemente conhecido. Não pode ser considerado um processo com efetividade validada, ainda que sua extrema importância seja reconhecida por autores e investigadores. Há, portanto, a necessidade de mais estudos para aumentar a efetividade do processo para tomada de decisão sobre o TCLE.

O TCLE *genuíno* pressupõe a compreensão pelo sujeito de todas as informações oferecidas, incluindo as expressões probabilísticas (possivelmente, provavelmente, relativamente, entre outras) utilizadas para relatar os riscos de ocorrência de eventos adversos durante o estudo. Entretanto, a literatura demonstra que o sujeito da pesquisa, bem como o próprio investigador (ocasionalmente) têm dificuldade em compreender, efetivamente, as diferentes conotações numéricas e probabilísticas contextualizadas em cada uma das expressões de probabilidade apresentadas no TCLE.

4.3 A possibilidade de avaliação dos riscos nas expressões de probabilidade apresentadas, segundo interpretação pelo sujeito da pesquisa

A incerteza está presente em muitas áreas da vida diária. Uma vez que a maior parte dos eventos não é completamente previsível, é necessário a compreensão sobre sua possibilidade de ocorrência. Expressões verbais de probabilidade são também utilizadas nas conversas do dia-a-dia, nas comunicações médico-médico e médico-paciente, e também nas respostas para questionários e enquetes.

Ainda que as expressões verbais sobre probabilidades possam ter significados radicalmente diferentes para as diferentes pessoas (Clarke et al., 1992), os médicos freqüentemente as utilizam para caracterizar sua incerteza sobre resultados, riscos ou efeitos colaterais dos tratamentos propostos (Mazur; Merz, 1994).

Uma vez que médico e paciente participam conjuntamente no processo decisório sobre o TCLE, deve haver uma comunicação eficaz entre ambos sobre as informações relevantes à decisão. Ao discutir com o paciente as probabilidades sobre alternativas de tratamento ou riscos de eventos adversos, o médico deverá fornecer dados ao paciente, que terá o ônus de tentar entendê-los dentro do seu processo de decisão sobre o TCLE (Mazur; Hickam, 1991).

Para adultos, as expressões sobre probabilidades de eventos apresentadas no TCLE, quando compreendidas, podem influenciar suas respostas emocionais e motivar a aderência aos procedimentos do estudo proposto (Hoffner; Cantor; Badzinski, 1990). Entretanto, o simples fornecimento das probabilidades de ocorrência de eventos adversos ao sujeito da pesquisa, durante a apresentação do TCLE, não permite ao médico pressupor que estas informações tenham sido compreendidas e que serão utilizadas no processo para tomada de decisão do sujeito. Portanto, a simples divulgação destas probabilidades sem verificação acurada de sua compreensão pode impactar negativamente na eficácia do processo de obtenção do TCLE.

Numerosos estudos em adultos sobre o uso e compreensão das expressões verbais de probabilidade demonstraram que fatores importantes (tais como variabilidade intrasujeito, discriminação das expressões, variabilidade intersujeitos, efeitos do contexto, implicações educacionais do paciente dentre outros) influenciam a percepção das expressões verbais de probabilidade pelo sujeito da pesquisa, e devem ser levados em consideração pelo médico ao apresentar as informações sobre probabilidade do TCLE ao sujeito:

- quando um dado indivíduo (experiente ou não) é solicitado a designar um valor numérico para uma única expressão, a variabilidade é relativamente baixa

- quando um dado indivíduo (experiente ou não) é solicitado a traduzir várias expressões de probabilidade diferentes, a variabilidade tende a refletir o grau de variação das expressões de teste, ou seja, o indivíduo é capaz de discriminar as expressões verbais de forma relativamente fina
- quando vários indivíduos são solicitados a designar um valor numérico para uma dada expressão, a variabilidade intersujeitos é relativamente alta e, em todos os casos, mais elevada do que a variabilidade intrasujeito
- os contextos diversos demonstram ter impacto sobre a percepção das expressões probabilísticas
- a variabilidade intrasujeito é sempre mais baixa quando as expressões são avaliadas isoladamente (Mullet; Rivet, 1991).

Segundo a literatura, três elementos probabilísticos essenciais devem ser revelados ao paciente por meio do TCLE: a probabilidade de resultados esperados para a intervenção médica, para as alternativas à intervenção médica e para os potenciais eventos adversos.

Apesar da necessidade do paciente interpretar dados para poder fornecer seu consentimento informado, pouco se sabe sobre as habilidades do paciente em fazer escolhas com base nos dados numéricos ou qualitativos fornecidos pelo médico (Mazur; Hickam, 1991). Além disso, os

estudos mostram que variáveis intrínsecas ao paciente (tais como idade, nível educacional, percepção sobre a própria condição de saúde, tempo decorrido desde a última experiência pessoal com doença e cuidados médicos) podem influenciar suas interpretações numéricas.

Os médicos usualmente utilizam expressões verbais de probabilidade para descrever as chances de ocorrência de eventos adversos originados por medicações ou procedimentos. Ainda que possa haver concordância entre os médicos sobre a classificação (*ranking*) das palavras, denotando probabilidade, existe uma grande variação na percepção numérica pelo sujeito da pesquisa para tais expressões de probabilidade. Esta variação na percepção numérica que o sujeito da pesquisa dá às expressões verbais de probabilidade tem impacto importante na comunicação médico-paciente sobre o TCLE, influenciando na efetividade do processo de obtenção do consentimento. Na literatura disponível, vários métodos já foram utilizados para analisar a variabilidade na quantificação numérica das probabilidades pelo sujeito, demonstrando consistência nos resultados quando comparados entre si:

- estimar o valor numérico em uma série de expressões verbais usando escalas de 0 a 1 ou de 0 a 100
- estimar a variação dos valores numéricos em expressões verbais usando escalas de 0 a 1 ou de 0 a 100
- comparar expressões utilizando comparações pareadas

- ordenar as expressões por classificação (*ranking*)
- fornecer as expressões verbais quantitativas que se assemelhem a uma dada probabilidade numérica entre outras (Clarke et al., 1992).

Ainda que os diferentes métodos avaliando a percepção numérica das probabilidades pelo sujeito tenham revelado resultados consistentes quando comparados entre si, se o sujeito da pesquisa não compreender adequadamente o grau de risco de evento adverso ao qual ficará exposto ao participar do estudo, a comunicação médico-paciente sobre probabilidades terá sido ineficaz, assim como o processo de obtenção do TCLE.

Se médico e paciente participam conjuntamente no processo para tomada de decisão, eles devem comunicar-se de maneira efetiva sobre as informações relevantes a esta decisão: o médico deve fornecer dados ao paciente quando discutir alternativas terapêuticas ou riscos associados a uma alternativa em particular, e o paciente deve compreender a dimensão destes dados. Uma vez que o médico freqüentemente utiliza expressões verbais de probabilidade para descrever os componentes do risco médico (por exemplo, a chance de ocorrerem efeitos adversos causados por medicações ou procedimentos), deixará de haver comunicação efetiva entre médico e paciente caso este não compreenda as expressões.

Adicionalmente, o fato dos pacientes terem suas próprias preferências sobre a maneira do médico comunicar expressões probabilísticas, também pode interferir na comunicação efetiva entre eles:

- em um estudo sem avaliação prévia de habilidades cognitivas, envolvendo 133 pacientes solicitados a fornecer sua compreensão numérica sobre 12 expressões verbais de probabilidade, observou-se que 32% dos pacientes optaram por serem informados sobre as probabilidades de maneira numérica, 35,3% optaram pelas informações de maneira verbal, 21,8% preferiram as informações de qualquer uma das maneiras, e 8,3% desejaram as informações de ambas as maneiras (Mazur; Hickam, 1991).

Vários métodos foram apreciados pela literatura na tentativa de avaliar a percepção dos indivíduos ao significado numérico das expressões verbais de probabilidade: utilização de escalas de 0 a 1; uso de figuras; comparação pareada entre as expressões; uso de expressões quantitativas pareadas às respectivas probabilidades numéricas; uso de palavras ou expressões isoladas; expressões relacionadas à ocorrência de um evento médico específico e outros.

Esses estudos revelaram uma grande variabilidade nos valores numéricos designados pelos sujeitos às expressões probabilísticas, uma acentuada superposição entre estas expressões, e uma variabilidade de interpretação intersujeitos maior do que intrasujeito.

Esta variabilidade na interpretação das probabilidades pode tornar-se mais crítica na comunicação oral do TCLE entre médico e paciente, uma vez que, usualmente, o paciente terá um tempo limitado para pensar em suas

respostas e não terá oportunidade de comparar as estimativas numéricas (ou probabilísticas) apresentadas; além disso, existe um contexto situacional muito diversificado entre ambos (Clarke et al.,1992). Ainda assim, a regulamentação existente é inadequada para assegurar que os médicos forneçam aos pacientes as informações probabilísticas do TCLE de maneira que estes possam efetivamente compreendê-las e usá-las no seu processo decisório.

A literatura revela uma grande variação na interpretação numérica das palavras usadas pelos médicos, com importantes diferenças intersujeitos; além disso, médicos e outros profissionais da saúde tendem a usar expressões verbais (léxicas) – e não numéricas – quando discutindo incertezas com os pacientes. Ainda que possa haver alguma inconsistência nas expressões usadas pelos médicos e outros profissionais da saúde, esta dificuldade de interpretação dos valores probabilísticos pelos pacientes leva a questionar a influência da terminologia para expor percentuais de resultados no TCLE e sua influência tanto na comunicação médico-paciente quanto no processo de obtenção de um TCLE *genuíno*.

Ainda que as pessoas prefiram receber informações sobre probabilidade de maneira numérica e não-verbal, vários estudos demonstram uma importante variação intersujeitos na interpretação das expressões verbais de probabilidade.

Inúmeros vieses podem influenciar a variação intersujeitos na interpretação das expressões probabilísticas sobre eventos adversos no TCLE. Ainda que a literatura analisada não permita a quantificação da influência

destes vieses na participação ou recusa do TCLE pelo sujeito da pesquisa, Mazur e Merz (1994) conseguiram relacionar os vieses mais importantes na interpretação das probabilidades no TCLE pelo sujeito da pesquisa:

- *idade*

em um estudo sobre uma cirurgia eletiva hipotética (para a qual os cirurgiões discutiam a probabilidade de complicações apenas com expressões verbais qualitativas e não numéricas), os pacientes mais idosos tenderam a responder com probabilidades mais elevadas do que os pacientes mais jovens, quando solicitados a estimar as probabilidades de vários resultados indesejáveis para esta cirurgia hipotética

- *sobrecarga cognitiva*

o excesso de informações no TCLE pode causar uma “sobrecarga cognitiva” nos pacientes, dificultando a diferenciação entre informações importantes e menos importantes, prejudicando o processo decisório sobre o consentimento

- *características pessoais dos pacientes*

ainda que haja pouca pesquisa sobre a influência potencial das características individuais dos pacientes na interpretação quantitativa de expressões de probabilidade, a importância destas características deveria ser considerada pelos médicos para que pudessem adaptar suas comunicações de probabilidades aos pacientes

- *contexto*

dois contextos importantes na utilização das expressões verbais de probabilidade podem influenciar a interpretação do sujeito da pesquisa: (1) a *severidade do evento* associada à expressão verbal para sua probabilidade de ocorrência (maiores probabilidades para eventos mais severos), e (2) o *índice basal* de ocorrência dos eventos envolvidos

- *magnitude da escala utilizada*

há estudos avaliando diversas escalas para registrar as probabilidades percebidas pelo sujeito sobre as diferentes expressões verbais de probabilidade:

- escala linear de 1 a 100; escala linear com 10 cm de extensão; círculo com diversas probabilidades impressas e outras. Estas escalas dificultaram o registro de probabilidades inferiores a 1%
- escalas com as opções “menos do que 1 por 1000” / “entre 1 e 10 por 1000” / “entre 50 e 100 por 1000” / “maior do que 100 por 1000”. Os intervalos pouco usuais demonstrados nestas escalas influenciaram a magnitude das respostas dos pacientes
- uma vez que a maioria dos eventos adversos citados no TCLE apresenta frequências abaixo de 1% (isto é, são “raros”), a falta de expressões verbais de probabilidade específicas para valores abaixo de 1% (isto é, para valores considerados “raros”) já constitui *per se* um viés à magnitude das escalas utilizadas

- *experiência do paciente*

a experiência prévia do paciente com a doença e cuidados médicos pode influenciar seu conhecimento da terminologia médica sobre as probabilidades

- *percepção do paciente sobre sua própria condição clínica*

pacientes que se consideram em condições de saúde muito boas tendem a responder com probabilidades significativamente menores.

Expressões de probabilidade (tais como *possivelmente*, *provavelmente* e *poderia*) são aspectos comuns da comunicação diária, tanto entre médicos quanto entre pacientes. Muitas destas expressões são adquiridas precocemente no desenvolvimento da linguagem e introduzidas na leitura para crianças ao redor da 3.^a série escolar.

Apesar da aquisição precoce destes termos, existem evidências sugerindo que muitas crianças e adolescentes confundem a “certeza relativa” implícita nas expressões de probabilidade (Cohn et al.; 1995).

Ainda que muitos adolescentes possam interpretar corretamente o significado de expressões de probabilidade (tais como *provavelmente* ou *possivelmente*) há estudos mostrando que estes termos geralmente provocam uma gama de interpretações diferentes mesmo para um único indivíduo. Além disso, há também estudos demonstrando que os adolescentes possuem uma menor discriminação numérica do que os adultos na percepção de incertezas.

Procurando identificar termos de probabilidade que pudessem ser utilizados como expressões verbais válidas na medição do risco percebido pelo adolescente, Cohn et al. (1995) realizaram um estudo transversal para determinar se existiriam diferenças na interpretação numérica de 13 diferentes expressões de probabilidade entre 150 adolescentes e 13 profissionais da saúde (pediatras, ortopedistas pediátricos e enfermeiras):

- por duas vezes e de maneira randomizada, os adolescentes liam 13 diferentes afirmações de probabilidade e avaliavam o grau de certeza implícito em cada afirmação
- por duas vezes e também de forma randomizada, os profissionais da saúde eram orientados a ler as mesmas afirmações de probabilidade, porém em voz alta e como se as estivessem explicando para os pacientes.

Os resultados encontrados pelos autores mostraram que os adolescentes – em comparação aos profissionais da saúde – apresentaram tendência a erros de compreensão, invertendo ou igualando o significado de expressões verbais de probabilidade, tais como *provavelmente* e *possivelmente*. Entretanto, expressões numéricas de incerteza (ex.: 30% de chance) ocasionaram menor variabilidade nas respostas do que as expressões verbais de incerteza. Os adolescentes também foram instáveis na atribuição de significado às expressões de probabilidade e apresentaram inconsistência na graduação destas expressões.

Com base em seus achados, Cohn et al. (1995) sugerem procedimentos práticos e simples no desenvolvimento de estratégias efetivas para comunicar riscos de saúde a adolescentes, mas que podem também ser aplicáveis a crianças e adultos expostos ao TCLE: ao discutir expressões de probabilidade, o médico não deveria apoiar-se em expressões verbais vagas de probabilidade, uma vez que sua discriminação é usualmente irregular. Ao contrário, deveria utilizar termômetros grandes ou escalas visuais móveis para ilustrar a possibilidade de ocorrência dos diferentes eventos apresentados no TCLE, combinando a ajuda visual concreta com estimativas numéricas concretas.

A literatura disponível não apresenta muitos estudos avaliando a interpretação de expressões probabilísticas por crianças ou adolescentes, entretanto, os dados encontrados por Cohn et al. (1995) vão ao encontro dos resultados encontrados por Biehl e Halpern-Felsher (2001) na comparação de adolescentes vs adultos interpretando expressões de probabilidade.

Tais autores analisaram se existiriam diferenças na interpretação de 30 expressões diferentes de probabilidade entre 119 adolescentes (média etária entre 10,05 anos até 14,07 anos) vs 34 adultos jovens (idade média = 26,2 anos). As expressões utilizadas foram retiradas de comunicações publicadas previamente sobre riscos de saúde; eram apresentadas de maneira randomizada e os participantes eram solicitados a designar qualquer valor percentual entre 0% e 100% que melhor descrevesse o significado das 30 expressões probabilísticas em estudo.

Os resultados obtidos por Biehl e Halpern-Felsher (2001) agregam-se aos resultados de Cohn et al. (1995), pois também demonstraram maior dificuldade dos adolescentes na interpretação de probabilidades, influência da idade (inclusive interadolescentes, com os adolescentes mais jovens apresentando mais dificuldades do que os adolescentes maiores), maior inconsistência na interpretação dos termos pelos adolescentes e também algum grau de dificuldade em todas as faixas etárias para diferenciar entre *possivelmente* e *provavelmente*.

Finalmente, ainda que reconhecendo os vieses em seu estudo (pequeno tamanho da amostra e não-representatividade de toda a variação de desenvolvimento para adolescentes e adultos), Biehl e Halpern-Felsher (2001) sugerem – em concordância com a literatura sobre interpretação de probabilidades – que os médicos utilizem porcentagens (usando-se escalas de 0% até 100%) ao invés de expressões verbais de probabilidade para comunicar riscos de saúde a adolescentes e adultos.

Crianças também são expostas a expressões verbais de probabilidade enquanto sujeitos da pesquisa. Neste mister, Hoffner, Cantor e Badzinski (1990) mostraram conclusões interessantes na discussão da efetividade para compreensão das probabilidades no TCLE e, por conseguinte, na efetividade do seu processo de obtenção neste grupo de pacientes.

Esses autores avaliaram a compreensão de três advérbios denotando diferentes graus de probabilidade (*possivelmente*, *provavelmente*, *definitivamente*) em 156 crianças até a quinta série escolar. A escolha

destes advérbios deveu-se ao fato de que apenas *definitivamente* tem significado absoluto (100% de ocorrência), enquanto que os outros dois advérbios são vagos e referem-se a probabilidades inespecíficas.

Os resultados evidenciaram que as crianças em idade pré-escolar mostraram muito pouca compreensão sobre o significado de qualquer um dos três advérbios (ainda que percebam diferentes graus de probabilidade com base em experiências pessoais prévias), enquanto que a maioria das crianças, a começar da quarta série, conseguiu perceber as diferenças de probabilidade nessas três palavras. Adicionalmente, os dados sugeriram que as crianças podem começar a compreender a distinção entre *provavelmente* e *definitivamente* mais cedo do que entre *possivelmente* e *definitivamente*.

Para Hoffner, Cantor e Badzinski (1990), tais resultados estão em concordância com as pesquisas sobre o desenvolvimento da compreensão dos conceitos de probabilidade. Nas crianças, a compreensão dos advérbios analisados aumentou com a idade e o nível educacional. A distinção entre certeza e incerteza pareceu surgir mais precocemente do que a distinção entre diferentes graus de probabilidade: assim como nos adultos, a maioria das crianças na quarta e quinta série sabiam que *definitivamente* indica uma maior probabilidade do que *provavelmente*, e que *provavelmente* indica uma maior probabilidade do que *possivelmente*.

Finalmente, uma vez que a comunicação usada por adultos utiliza a palavra *provavelmente* com mais freqüência do que a palavra *possivelmente*, segundo esses mesmos autores, os resultados desse estudo

têm implicações importantes na comunicação das informações sobre probabilidades no TCLE para crianças menores. Ainda que os autores não tenham avaliado se crianças menores possuem as habilidades cognitivas necessárias para associar expressões verbais com conceitos de probabilidade, os dados encontrados enfatizam que, em estudos clínicos com esta população, o médico deverá escolher cuidadosamente os advérbios de probabilidade a serem utilizados durante a comunicação-paciente, adaptando-os à faixa etária da criança e facilitando o processo de obtenção do TCLE.

A variação na percepção numérica das expressões verbais de probabilidade em crianças e adolescentes também foi confirmada por Mullet e Rivet (1991) em um estudo exploratório com 42 crianças e adolescentes entre nove e 15 anos de idade, avaliando 12 diferentes expressões de probabilidade. Os resultados confirmaram a influência dos mesmos fatores de influência já observados por esses autores em estudos com adultos:

- variabilidade intersujeitos
- discriminação das expressões
- variabilidade intrasujeitos
- efeito do contexto
- implicações educacionais do paciente.

A literatura comprova que o simples fornecimento das informações de probabilidade ao paciente, durante a apresentação do TCLE, não assegura que o paciente irá compreendê-las e usá-las no seu processo decisório.

Na comunicação de expressões probabilísticas, crianças, adolescentes e adultos estão sujeitos aos mesmos fatores de influência; portanto, o médico e o paciente (seja qual for sua faixa etária) devem ter interpretações similares sobre tais expressões para que se possa estabelecer uma comunicação efetiva entre ambos

Devido ao caráter usualmente vago das expressões verbais de probabilidade e o viés de confusão que podem criar, o médico deve quantificar estas expressões sempre que possível ou, pelo menos, utilizá-las de forma verbal e numérica conjuntamente. Ao prover informações de probabilidade para o paciente, o médico deve optar por fazê-lo, preferencialmente, de forma numérica e não-verbal, fornecendo comparações numéricas razoáveis que permitam ao paciente uma melhor interpretação dos números expostos e mais facilidade no seu processo de decisão

Usualmente, a conotação dos valores extremos em uma escala de probabilidades (*nunca* e *sempre*) tende a ser similar entre médico e paciente (Kenney, 1981); entretanto, a colocação das expressões probabilísticas em seqüência ou em agrupamentos de expressões relacionadas entre si também poderia ajudar a reduzir a variabilidade na interpretação das probabilidades (Clarke et al., 1992). Tal procedimento teria um caráter mais didático na comunicação médico-paciente sobre probabilidade de eventos

adversos no TCLE, facilitando o processo decisório do sujeito da pesquisa e a obtenção de um consentimento livre e esclarecido *genuíno*.

A efetividade na interpretação das expressões de probabilidade no TCLE pelo sujeito da pesquisa depende, além da efetiva comunicação médico-paciente, também de uma ampla gama de fatores inter e intrasujeitos.

A idade do paciente, seu nível educacional, sua experiência prévia com riscos de saúde, sua preferência por expressões de probabilidade verbais ou numéricas, o contexto no qual estas informações lhe são apresentadas, entre outros, são fatores que interferem na maior ou menor compreensão das probabilidades apresentadas e, conseqüentemente, na obtenção do TCLE.

Apesar de os eventos adversos descritos no TCLE serem potencialmente quantificáveis, a maioria deles é descrita pelas expressões semiquantitativas, tais como *freqüentemente*, *usualmente*, ou *algumas vezes*. Tais expressões assumem conotações diferentes intra e intersujeitos, e também entre médico e paciente, dando ao sujeito da pesquisa a percepção errônea de que estes eventos ocorrem na freqüência situada entre “nunca e sempre”.

A literatura disponível mostra que pouco trabalho tem sido dedicado à interpretação das expressões de probabilidade pelo sujeito da pesquisa, e como esta interpretação (sujeita a viéses tão diversos) interfere tanto na comunicação médico-paciente quanto na tomada de decisão sobre o TCLE pelo sujeito.

A literatura para esta dissertação mostrou que a efetividade na interpretação das probabilidades pelo sujeito da pesquisa ainda apresenta um grande espaço para melhoria.

A comunicação médico-paciente sobre as probabilidades de eventos adversos no TCLE pode ser melhorada, caso o médico seja cuidadoso na designação das probabilidades ao sujeito. Por meio da escolha cuidadosa de expressões verbais e atenção aos vieses envolvidos neste diálogo, médico e paciente poderão comunicar-se melhor sobre as probabilidades envolvidas no termo de consentimento livre e esclarecido, facilitando o processo decisório do sujeito e melhorando a efetividade do processo de obtenção do TCLE.

Conforme apontado por Kenney (1981), é fundamental transformar as expressões de probabilidade semiquantitativas do TCLE em valores numéricos que sejam mais facilmente compreendidos pelo sujeito da pesquisa, e sobre os quais haja concordância entre investigador e sujeito da pesquisa.

Visto a importância da interpretação de probabilidades pelo sujeito da pesquisa para que este possa dar seu consentimento livre e esclarecido de maneira *genuína*, são necessárias mais pesquisas sobre a capacidade do sujeito em tomar decisões com base em dados qualitativos ou numéricos fornecidos pelo TCLE.

Futuras pesquisas, na área de interpretação das expressões de probabilidade para eventos adversos no termo de consentimento livre e esclarecido, poderão auxiliar os médicos a compreender e melhorar o uso verbal e numérico das expressões probabilísticas presentes no TCLE, ao comunicarem-se com seus pacientes.

5 CONCLUSÃO

A confiança é fundamental na relação médico-paciente, quer no contexto clínico, quer no contexto da pesquisa em seres humanos; entretanto, esta confiança que existia antigamente entre médico e paciente vem se tornando cada vez mais rara. No contexto da pesquisa clínica, quem apresenta o TCLE pode não estar preocupado com a ética ou então ter conflitos de interesse, assim o consentimento obtido torna-se apenas formal.

O desenvolvimento da ética em pesquisa com seres humanos criou uma nova área de tensão no contexto profissional do médico-pesquisador: ao fundir suas atividades clínicas usuais com as novas atividades de pesquisador, este profissional começou a dividir-se entre as obrigações perante o cuidado ao paciente e perante a pesquisa. Existe, portanto, uma área de tensão entre servir à assistência ou servir à pesquisa clínica em seres humanos, e é nesta área de tensão que foi colocado o TCLE.

Ainda que a interação entre ambos os contextos profissionais do médico-investigador (a “assistência” e a “pesquisa”) não seja *per se* plenamente efetiva (uma vez que o profissional que faz pesquisa no contexto clínico não necessariamente preocupa-se com a tensão entre ambos os contextos), a colocação do TCLE na área de tensão entre a assistência e a pesquisa resultou também de uma crise de confiança na relação médico-paciente.

A profissão médica no Brasil, enquanto exercício cotidiano de prática técnica e trabalho social, encontra-se constantemente sob tensões e conflitos entre necessidades técnicas e sociais, quer no âmbito da assistência quer no âmbito da pesquisa clínica. No processo de trabalho médico situado no contexto assistencial, pôde-se observar a ampliação do assalariamento e perda de autonomia profissional, a intensificação dos conflitos institucionais sobre controle da clientela e condições de trabalho, a maior complexidade técnica decorrente das especializações e incremento dos recursos intervencionistas (Schraiber, 1997).

As mudanças do trabalho médico foram o fator causal inicial para a crise de confiança na relação médico-paciente. Sob um contexto clínico ou mesmo de pesquisa, o paciente espera que o médico seja portador de soluções e que encontre a cura de sua patologia: é o “otimismo da cura” vivenciado pelo paciente. Ao reconhecer a possibilidade do médico vivenciar, atualmente, uma dicotomia entre a moral da ética e a moral da ciência, o paciente - no contexto clínico ou de pesquisa - passa a vivenciar uma crise de confiança na relação médico-paciente com o surgimento do conflito portador da solução para a cura vs crise de confiança .

O TCLE, aqui, pode ser percebido como um instrumento para reduzir a magnitude da crise de confiança entre médico e paciente, e a redução da magnitude dessa crise será tão mais acentuada quanto mais adequado, por referência às diretrizes, for o processo de obtenção do TCLE.

A crise de confiança existente na relação médico-paciente tem também como um de seus fatores causais o excesso de tecnologia na medicina armada. Na medicina contemporânea, o conhecimento do médico é percebido como tendo menor importância do que a sofisticação tecnológica utilizada para diagnóstico e/ou conduta diante do paciente; portanto, atualmente a confiança do paciente saiu do médico e passou para a tecnologia. Para pesquisas em seres humanos conduzidas sob tais circunstâncias de técnica armada, o TCLE pode valorizar o conhecimento e a ética médica perante o *tecnicismo no agir médico*, e também balizar a tensão já existente na relação médico-paciente.

A assimetria de natureza técnico-científica, sempre presente na relação médico-paciente, é um obstáculo importante na efetividade do processo de obtenção do TCLE.

Ainda que haja desigualdade de poderes dentro da própria categoria dos médicos, este profissional é percebido pelo sujeito da pesquisa como um indivíduo poderoso, informado e “dono do saber”: ao reconhecer sua autoridade técnica e moral, o sujeito da pesquisa espera que o médico pratique o “tecnicismo no agir médico” concomitantemente ao exercício de uma *moral* no trabalho e a realização da *ética* do trabalho (Schraiber, 1997). A relação médico-paciente, portanto, será sempre uma relação de poderes desiguais, vulnerável às variáveis presentes na comunicação médico-paciente, na tomada de decisão do sujeito da pesquisa, e na interpretação das expressões de probabilidade no TCLE.

Médico e sujeito da pesquisa podem controlar apenas algumas variáveis envolvidas no processo de obtenção do TCLE, quer na comunicação médico-paciente, no processo de decisão do sujeito da pesquisa, ou mesmo na interpretação das expressões de probabilidade. Uma vez que a realidade vivenciada pela relação médico-paciente, durante a obtenção do TCLE, não permite o controle de todas as variáveis envolvidas neste processo, a decisão do sujeito da pesquisa sobre o TCLE pode ser considerada *apenas* substancialmente autônoma, não havendo condições reais para uma decisão sobre o TCLE que seja plenamente informada, autônoma e genuína.

Ainda que médico e/ou paciente possam ter o controle de algumas variáveis envolvidas nos processos de comunicação médico-paciente, tomada de decisão do sujeito da pesquisa e interpretação das expressões de probabilidade no TCLE, esses processos, individualmente, também não são plenamente controlados; portanto, não podem ser considerados totalmente efetivos. A presença de apenas alguns procedimentos individualmente efetivos nesses processos (isto é, o controle de apenas algumas de suas variáveis), torna o processo de obtenção do TCLE – em sua totalidade – “apenas” substancialmente efetivo, necessitando ainda de inúmeros controles em seu *modus operandi* para que possa ser considerado plenamente autônomo e efetivo.

Para que este processo possa ser considerado plenamente efetivo e não apenas um ritual burocrático, é necessário que o médico e o sujeito da

pesquisa tenham o controle de todas as variáveis interferindo no processo de obtenção do TCLE. O controle de todas as variáveis envolvidas durante a obtenção do TCLE é utópico e inatingível, impedindo, portanto, a obtenção de um termo de consentimento livre e esclarecido que possa ser considerado, sob todos os ângulos, genuíno, plenamente informado e autônomo.

Sendo irreal a obtenção de um termo de consentimento livre e esclarecido genuinamente autônomo, a obtenção do TCLE substancialmente autônomo pode ser facilitada pela implementação de processos mais efetivos na comunicação médico-paciente, na tomada de decisão do sujeito da pesquisa e na interpretação das expressões de probabilidade por ambos, médico e sujeito da pesquisa. Dessa maneira, a efetividade – ainda que apenas parcial – no processo de obtenção do TCLE, poderá ser gradualmente melhorada, tornando-o menos “ritualizado” e diminuindo a distância entre um TCLE plenamente genuíno e um TCLE substancialmente genuíno.

Na medicina contemporânea brasileira, a socialização do processo de trabalho médico dificulta a comunicação direta médico-paciente, pois, exige-se que o sujeito da pesquisa tome uma decisão na ausência de comunicação direta. A comunicação médico-paciente, durante o processo de obtenção do TCLE, poderia ser mais efetiva com a implementação – pelo médico – de procedimentos simples, mas de grande impacto, tais como: *estar atento para que sua comunicação não-verbal favoreça a conversação com o sujeito, escutar atentamente o sujeito e responder suas perguntas de maneira adaptada à sua idade e nível educacional, evitar distorções na*

interpretação das informações fornecidas e/ou recebidas, certificar que o TCLE apresenta legibilidade apropriada ao sujeito, verificar o impacto físico, emocional e familiar que a condição clínica do sujeito possa causar a si próprio, checar cuidadosamente a compreensão do sujeito sobre as informações do TCLE e, finalmente, verificar a satisfação do sujeito da pesquisa com a comunicação médico-paciente sobre o processo de obtenção do TCLE.

O processo para tomada de decisão pelo sujeito da pesquisa, durante a obtenção do TCLE, também poderia ter sua efetividade aumentada, desde que o médico estivesse alerta às possíveis influências sobre o sujeito nesse processo decisório e tentasse controlá-las (ou minimizá-las) tanto quanto possível. Não há validação dos instrumentos utilizados para quantificar as variáveis influenciando o processo decisório do sujeito, tais como capacidade de compreensão, memória, distúrbios cognitivos, tempo oferecido para a tomada de decisão, impacto da severidade da patologia sobre suas emoções, dentre outros. Portanto, *o simples fato de o médico reconhecer a existência dessas possíveis variáveis que influenciam o processo decisório do sujeito poderá fazer com que fique mais atento a elas e consiga, então, oferecer ao sujeito da pesquisa a possibilidade de uma decisão mais autônoma sobre o TCLE.*

A interpretação das expressões de probabilidade pelo sujeito da pesquisa, durante a obtenção do TCLE, é um processo que também poderia ter sua efetividade melhorada. Ainda que médico e sujeito da pesquisa

possam interpretar as probabilidades do TCLE de maneira desigual, ambos apostam que o risco seja de obtenção da cura (“otimismo da cura”), isto é, a interpretação das probabilidades do TCLE tenderia a ser sempre contextualizada para o otimismo da cura.

A autonomia do sujeito da pesquisa depende da interpretação dos riscos diante das probabilidades apresentadas; entretanto, o médico não deveria pressupor que o sujeito compreende as probabilidades apresentadas no TCLE, dando a este o ônus de tentar compreendê-las. *Deveria, sim, averiguar a preferência do sujeito por informações verbais qualitativas ou numéricas e sua habilidade em tomar decisões com base nessas informações, estar atento à variabilidade inter e intrasujeitos na interpretação das probabilidades, reconhecer a influência do contexto situacional sobre a capacidade de interpretação do sujeito, avaliar a influência da idade, sobrecarga cognitiva, nível educacional e experiências médicas anteriores do sujeito na interpretação das probabilidades, distribuir, tanto quanto possível, as expressões de probabilidade do TCLE em seqüências ou agrupamentos mais adequados e, finalmente, checar cuidadosamente a compreensão do sujeito da pesquisa sobre as probabilidades que lhe foram apresentadas no TCLE.*

A implementação pelo médico de tais procedimentos simples - quer na comunicação médico-paciente, no processo decisório do sujeito da pesquisa ou na interpretação das expressões de probabilidade - poderia evitar que o processo de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido seja apenas um ritual burocrático, tornando-o mais efetivo e autônomo.

Os processos aqui estudados envolvidos na obtenção do TCLE - comunicação médico-paciente, tomada de decisão e interpretação das expressões probabilísticas – mostraram ser apenas parcialmente efetivos, uma vez que somente algumas das variáveis que influenciam estes processos individualmente são controladas durante a obtenção do TCLE. Sendo assim, a realidade no contexto da pesquisa clínica atual permitiria ao sujeito da pesquisa a realização de um consentimento *substancialmente* autônomo ainda que não *plenamente* autônomo. No entanto, não deve ser minimizada a importância dos processos que levaram à utilização cada vez mais rotineira da obtenção do consentimento do paciente na forma do TCLE, visto que eles representam avanços importantes em relação às práticas anteriores em que essa necessidade sequer era considerada.

Apesar de todas as dificuldades, as pesquisas clínicas em seres humanos continuam sendo realizadas rotineiramente, e observa-se um avanço ético nas instâncias que colocam áreas de tensão entre médico e paciente no processo de obtenção do TCLE. A implementação de alguns dos procedimentos apresentados ao longo do texto poderia aumentar a efetividade do processo de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido, diminuindo, na prática da pesquisa clínica em seres humanos, a distância entre um TCLE efetivo e genuinamente autônomo e um TCLE substancialmente autônomo.

6 ANEXOS

6.1 O poder e as injustiças nas pesquisas em seres humanos

* William Saad Hossne

Ulisses – não temes o exército dos Aqueus?

Neoptolomeu – com a justiça do meu lado não temo a tua ameaça. Nem mesmo a tua violência me forçará a obedecer.

(Sócrates - Filoctetes).

O que distingue o ser humano dos demais animais? Intelectuais de várias áreas, da anatomia à teologia e à psicologia, buscam a resposta; quase sempre à base de categorização de características, sem estabelecer, porém, o elemento definidor da linha divisória.

O mais próximo que se tem chegado, baseia-se em chistes: o ser humano é o animal que ri às gargalhadas quando seu semelhante sofre uma queda.

Creio que a melhor resposta até agora aventada parte de uma obra de ficção, de Vercors (*Les animaux Dénaturés*).

* Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp
Coordenador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/MS

Homem e demais animais vivem e igualmente fazem parte de Natureza, com uma diferença: o Homem, diante da natureza, faz perguntas, o animal e a natureza formam um – o Homem e a natureza formam dois.

O animal que, diante de qualquer fenômeno da natureza, fez a primeira pergunta, teria adquirido a condição de ser humano.

Ora, fazer perguntas é característica essencial do "filósofo". O ser humano nasce "filósofo".

Fazer a pergunta não é, porém, suficiente para o ser humano. A 1ª pergunta gerou a primeira angústia: a angústia da resposta.

Buscar resposta a perguntas é próprio do pesquisador. Assim, o ser humano, à condição de "filósofo" agregou a de pesquisador.

Formular perguntas à natureza e buscar respostas, inevitavelmente, leva à necessidade de reconhecer a existência do "Outro", isto é, ao relacionamento humano; aí, também, inevitavelmente aflora a noção, por mais rudimentar que seja, de valores humanos.

Reconhecer o "Outro", estabelecer relacionamento, tomar noção da existência de valores – é próprio da Ética. Diziam os gregos, há quase 30 séculos, que o Homem é um ser Político; podemos dizer que ele é também originariamente um ser Ético, ao adquirir a condição de ser humano.

Enquanto reflexão e juízo crítico sobre valores, a Ética faz cada vez mais perguntas. O que leva alguns "pesquisadores pragmáticos", a dizer

que a Ética mais pergunta do que responde. É verdade; contudo, sem as perguntas e indagações da ética, não se chega à melhor resposta.

Este é o papel da ética: fazer indagações e perguntas e estabelecer reflexões para permitir a obtenção da resposta adequada.

E a resposta implica em opção. Fazer opção pode ser tão angustiante a ponto do ser humano chegar ao paradoxo de, em determinadas situações, preferir que não haja opção, ao invés de ter a oportunidade de fazê-la; o mais das vezes, a angústia o leva a desejar, inclusive, que a opção, que lhe cabe, seja feita por outrem.

De qualquer modo, a ética cria as condições para a opção entre valores. E, por isso, para a Ética é indispensável que exista uma condição de "valor" absoluto: Liberdade. Liberdade para que? Para a opção, com a devida responsabilidade.

Onde não há liberdade não há como se falar em ética.

A ética, enquanto juízo crítico de valores (como já assinalado) exige, em nome da liberdade, preenchimento de algumas condições para o seu exercício: o despojamento, tanto quanto humanamente possível, de preconceitos, ao lado da não coação e da coerção, de qualquer tipo, quer exercida ou praticada.

Exige o exercício ético mais duas condições: humildade para respeitar a opinião, o juízo e a pessoa do outro e a grandeza para mudar a opção, caso se evidencie que a mesma não era a mais adequada.

Liberdade, não preconceito, não coação, não coerção, humildade e grandeza, são, pois exigências da Ética.

Ora, liberdade e justiça estão intrinsecamente imbricadas.

A justiça, como preceito e fundamento ético, já nasceu com a própria filosofia.

Sofistas (auto proclamados sábios) e filósofos (amigos da sabedoria) embora de modos às vezes diversos, proclamaram a justiça como elemento essencial nas relações humanas – e não obstante, a falta de justiça, a injustiça, continua muito presente nas relações entre seres humanos, aliás, entre seres humanos e outros seres vivos.

Platão, na Republica, ao falar da tirania diz: os homens censuram a injustiça por medo de serem vítimas dela, não de cometê-la.

No campo da pesquisa em seres humanos, a ética e, agora a Bioética defendem o referencial (alguns preferem falar em princípio) da justiça como um dos elementos indispensáveis.

A Encyclopedia of Bioethics registra, no verbete justiça:

"Actions that are wrong in the special way called unjust, and likely to arouse that special kind of indignation associated with perceived injustice are of three basic types: first, invidious discrimination or arbitrarily unequal treatment in legislating, administering, or enforcing rules, or in distributing burdens or benefits; second,

exploitation, that's, taking advantage of another's trust or natural handicaps to gain unfairly at his expense, or placing another at an unfair disadvantage in competitive or cooperative undertakings.; and third, judgmental injustice, which consists in the making of false derogatory judgements about persons on their works, statements that aren't fair to the persons that they are about of these, the third has only minor application to bioethics.

The second apply to methods of purchasing and selling blood or biological spare parts, and to experiments that take advantage of poor people.

The category of deepest philosophical interest, however, is the first, and specially those actions in it which consist in allocating medical services, medicines and equipment in short supply (Distributive justice)".

A questão da justiça distributiva assumiu relevância maior nos últimos 40 anos, quando se tornou imperativa a discussão quanto à alocação de recursos para a saúde pública (RAWLS, DANIELS, NOZICK, GRACIA).

Acrescentaria, também, como injustiça a "estigmatização", embora se possa induzir que ela esteja incluída no primeiro tipo de injustiça, já referido.

Incluiria, ao lado do "judgmental injustice" todo e qualquer tipo de fraude, desde omissão proposital de informações ao sujeito da pesquisa até

o falseamento de resultados. Enfim, a desonestidade de atos e ou de propósitos ou intenções é também injustiça. Não é por outra razão que Sócrates já dizia há 26 séculos que o importante na vida é viver honestamente, isto é, não praticando injustiça ainda que em retribuição a injustiça recebida. Aí estão honestidade e injustiça no mesmo bloco ético.

Qualquer que seja o grau de discriminação ou de exploração, explícito ou implícito, exposto ou camuflado, ele irá, obviamente, interferir com o referencial ético da autonomia, limitando ou coibindo a autodeterminação e, por conseqüência, levando à possibilidade de ocorrência de injustiças.

O referencial da autonomia, corporificado no consentimento do sujeito da pesquisa, se consolidou exatamente a partir da regulamentação das pesquisas em seres humanos.

Quando falamos de poder e injustiça, de qual poder estamos falando: Poder político ou de governo (Estado), poder econômico, poder da ciência ou do cientista, poder militar, poder de corrupção? Poder do rico sobre o pobre? Dos países desenvolvidos sobre o sub desenvolvidos?

Não importa – poder significa sempre interesses organizados que podem reprimir sentimentos e oportunidades de justiça.

O poder, dado seu componente coercitivo, pode implicar em maior ou menor grau de restrição da liberdade de reflexão crítica, podendo dessa forma atingir na sua base o exercício da ética. Por isso, a ética só pode interagir com o poder, jamais a ele se submeter. É a ética, teoricamente, que deve balizar o poder.

Perdoem o jogo de palavras – mas só há um poder ideal – é o poder da Ética. Nas pesquisas com seres humanos, mais do que nunca e, talvez, mais do que em qualquer outra situação, deve prevalecer o Poder da Ética.

As injustiças já ocorridas e que provavelmente estão ocorrendo e, infelizmente, ainda poderão ocorrer, têm sido cometidas, não raras vezes, pelo poder e ou em nome do poder, inclusive pelos poderes que teriam por função impedir a ocorrência das injustiças.

Sempre, quando e onde o poder, em nome do que quer que seja, sufocar a Ética, pode ocorrer injustiça, no sentido filosófico.

Nesse sentido, a peça teatral "Filoctetes", de Sófocles, me parece ilustrativa.

Filoctetes, picado por uma cobra, no santuário de Crisé, com seus gritos de dor e com ferida fétida no pé, é abandonado por Ulisses e seus marinheiros na ilha deserta de Lemnós, durante 10 anos.

De acordo com a profecia, a vitória dos gregos sobre Tróia, dependia, porém do arco (e flechas) de Hércules, armas que estavam em poder de Filoctetes – o que obriga Ulisses a voltar a ilha de Lemnós.

Consciente da natural relutância de Filoctetes, em vista da não solidariedade e da deslealdade cometida, Ulisses orienta Neoptolomeu (filho de Aquiles, amigo de Filoctetes) a, com mentiras, obter o arco de Filoctetes.

Neoptolomeu, reconhecendo a injustiça atroz infringida a Filoctetes, se recusa a mentir e a seguir as determinações de Ulisses.

Ulisses procura justificar seus atos insinuando estar agindo em nome do bem comum e ameaça Neoptolomeu.

Ulisses a Neoptolomeu:

- Não temes o exército dos Aqueus?

- Neoptolomeu a Ulisses:

- Com a justiça do meu lado não temo a tua ameaça. Nem mesmo a tua violência me forçará a obedecer.

Filoctetes, Ulisses e Neoptolomeu são 3 figuras que corporificam altos problemas morais e sociais, e que se confrontam. Nesse confronto, assiste-se à vitória da justiça, prevalecendo contra todas as pressões, venham dos homens ou do poder (Ferreira).

Patrocinador (Sponsor), pesquisador, sujeito da pesquisa e poder. Quem encarna quem na peça de Sófocles?

Palestra que tem como tema a injustiça não pode, ao tentar responder à pergunta acima, correr riscos de cometer injustiça.

Assim, respondo à pergunta não sob forma de diagnóstico, mas de desejo.

Gostaria que o patrocinador se identificasse mais com Neoptolomeu e menos com Ulisses; que o pesquisador sempre se identificasse com Neoptolomeu; o sujeito não fosse injustiçado como Filoctetes; que o poder (o arco e a flecha) estivesse à disposição da ética, protegendo os direitos dos "filoctetes" da vida, sem o exílio e o abandono e sem a picada de cobra.

Mesmo porque, como dizia Anaximandro (pré socrático), ao longo do tempo os opostos pagam entre si as injustiças reciprocamente cometidas.

Acresce, conforme Heráclito, que a justiça não significa apaziguamento: pelo contrário, o conflito é o pai de todas as coisas: de alguns faz homens, de alguns, escravos, de algumas, pessoas livres.

Estamos falando da justiça como preceito ético e não como elemento jurídico. Na "Ética a Nicomaco", Aristóteles já dizia que há uma justiça em sentido estrito, jurídico, e outra em sentido mais geral que engloba a totalidade das normas morais e políticas; a justiça incluiria todas as virtudes.

Assim, a ética não pode ser instrumentalizada (ou confundida) para qualquer tipo de ideologia ou de poder. Esse fenômeno pode levar inclusive a se cometer injustiça em nome da ética na medida em que se procura dar "roupagem" ética ao poder, enquanto expressão de interesses organizados.

Desde os casos Tuskegee e Willowbrook (Vieira e Hossne) até o recente caso das pesquisas de HIV/AIDS na África, a literatura registra número relativamente grande de situações eticamente não sustentáveis.

Várias publicações vem chamando a atenção para projetos de pesquisa conduzidos por países desenvolvidos e que não seriam realizados nos respectivos países de origem; a questão já extrapolou para a mídia leiga. Recentemente Washington Post (dezembro 2000) publicou uma série de artigos relatando situações concretas de injustiças (exploração) para com os sujeitos da pesquisa, sobretudo de países pobres (Kottow 2002).

Revista conceituada (B.M.J.) dedicou um de seus editoriais ao assunto; seu autor (P.Wilmhurst), tomando por base várias situações descritas na literatura, chega a denominar o fenômeno de imperialismo científico, afirmando já no subtítulo: "If they Wont't benefit from the findings, poor people in the developing world shouldn't be used in research".

Custos menores, maior facilidade em obter o consentimento, menor oportunidade de reivindicações legais (leia-se indenização), menor controle sobre as pesquisas, são alguns dos fatores invocados para o fenômeno do "imperialismo científico".

Vale lembrar os relatos ilustrativos que vem sendo publicados por "Medical Lobby for Appropriate Marketing" (MaLAM) sobre introdução e comercialização de drogas em diversos países em desenvolvimento; vários produtos, retirados, por falta de segurança ou eficácia, nos países de origem continuam a ser comercializados nos países pobres.

Há referência, inclusive à comercialização de produtos com indicações que não foram objeto de "clinical trial"

Afirma-se textualmente (Wilmshurst): "Doctors from academic institution in the developed world travel to developing countries to perform invasive reseach in specialities as cardiology, and oncology when subjects with the same disease exist in their own country" (Reyes et al, Turi et al).

Trabalho recente (KALB e KOEHLER, 2002) com base em ampla revisão bibliográfica analisa tres grandes questões, frente ao "FALSE CLAIMS ACT":

- the process of seeking reimbursement for research costs,
- the process of performing clinical research,
- the potential improper remuneration of researchers or research subjects;

As três questões abordam diferentes ângulos, inclusive o da justiça, sob o ponto de vista ético e também legal, evidenciando distorções concretas.

Tem sido amplamente discutida, sob o ângulo da justiça, a questão da disponibilidade do novo medicamento após o encerramento do projeto de pesquisa, sobretudo quando realizado em países em desenvolvimento (Cleaton - Jones); situações injustas vem ocorrendo por falta de equacionamento eticamente adequado.

Tem sido apontada também a exploração de conhecimentos de países pobres em proveito de países desenvolvidos, como ocorre no caso de patentes. Cita-se, como exemplo, o ocorrido com o médico indiano (Lemma) que teve como "colaboradores para publicação" pesquisadores de países desenvolvidos, os quais, na verdade não publicaram nada mas simplesmente desenvolveram produto, depois patentado, a partir do trabalho inicial do médico indiano, com "endod berry" para tratamento da esquistossomose (MUKERGEE).

A exploração pode também assumir outra feição. Em estudos multicêntricos, os pesquisadores de países em desenvolvimento, não devem ser encarados como meros prestadores de serviços técnicos ou agenciadores de pacientes. Devem ter reconhecida sua capacidade de pesquisa. Por isso e, sobretudo para evitar situações de injustiça com populações vulneráveis é importante a efetiva participação desses pesquisadores no planejamento e no delineamento do projeto de pesquisa. O envolvimento dos pesquisadores locais tem sido ressaltado (KASPER - 2002), porém, mais no sentido de assegurar o respeito aos valores culturais locais e para facilidade de obtenção do consentimento, esquecendo-se da participação acadêmica, criativa, intelectual.

As referências até aqui feitas exemplificam um tipo de interferência do poder (no caso dos países ricos).

Outros tipos de poder podem levar a injustiça. Por exemplo, o poder de "sedução" do pesquisador junto ao sujeito da pesquisa. Sedução ou

astúcia que pode se utilizar da confiança da relação médico-paciente, "sedução" pela possibilidade de melhor atendimento (ou de mero atendimento). "sedução" pelo novo.

No livro "Historias Apócrifas", TCHÁPEK, coloca na boca de Agaton (filósofo da época de Platão) as seguintes considerações que me parecem interessantes: a astúcia é um dom, a racionalidade é uma qualidade, a sabedoria é uma virtude.

A astúcia é cruel e maliciosa, a racionalidade pode ser cruel para os homens mas pode ser justa diante de objetivos fixados – e a sabedoria não pode ser cruel, porque é benevolência e conduz à harmonia.

Alguns autores referem que a ética na pesquisa em seres humanos é diferente da ética na prática clínica. As obrigações do médico com seu paciente seriam diferentes daquelas do pesquisador com o sujeito da pesquisa.. Contudo, não se deve esquecer que o pesquisador é o médico do paciente (sujeito da pesquisa) na maioria das vezes e, como tal, deve proteger o sujeito enquanto paciente.

De qualquer modo, é indispensável que o sujeito da pesquisa não seja coagido, de nenhum modo, e muito menos seduzido, na sua autodeterminação. Daí que as populações vulnerabilizadas ou dependentes devam ter mecanismos para proteção da sua efetiva autonomia – esse é um imperativo ético, comentado na literatura mas nem sempre concretizado nas normas.

O utilitarismo tem sido também utilizado, às vezes, princípio e até como forma de poder nas pesquisas em seres humanos. Chega-se a adjetivar a ética, como ética utilitaristas ou utilitária. Com o devido respeito a Bentham e Stuart Mill, creio que se deva falar, nesses casos em procedimento, ou medida utilitária e não em ética; o utilitarismo, a meu ver, deve ser visto mais como doutrina moral do que ética, nessas situações.

O procedimento ou medida utilitária podem, eles sim, buscar fundamentos ou justificativas na ética sem que a ética seja despojada da sua característica natural de juízo crítico sobre valores e conflitos.

É óbvio que procedimentos utilitários podem ser eticamente aceitáveis ou podem ser eticamente inadequados. Afinal, sempre os fins justificariam os meios? É eticamente aceitável mentir ao sujeito da pesquisa para, em nome do utilitarismo, obter seu consentimento? Seria uma justiça ou uma injustiça? É a reflexão ética que deve responder.

Se o procedimento utilitário é muitas vezes aceitável eticamente, concordo com autores (BOTBOL, por exemplo) quando dizem "utilitarian ethics, devoid of a sound notion of universal justice, encourage discrimination against economically vulnerable patients in developing countries".

O poder (econômico em especial) pode também gerar injustiças resultantes de conflito de interesses; tem-se assinalado (e várias revistas científicas exigem) a necessidade de identificação de tais conflitos, tais como os resultantes de relação financeira com as empresas biomédicas, "such as consulting fees, service on advisory boards, ownership of equity, patent

royalties, Honorarium for lectures, fees for expert testimony and research grant" (DRAZEN e CURFMAN, 2002).

Há situações em que o pesquisador exerce um poder, em nome da ética mas que, paradoxalmente pode gerar injustiça.

Por exemplo, pessoas idosas, mulheres em idade fértil, gestantes, lactantes e crianças são, muitas vezes, aprioristicamente não incluídas em projetos de pesquisa, visando protegê-las, o que é louvável. Mas, a "proteção" não deve impedir a participação de pessoas desses grupos vulneráveis, se tal participação lhes for benéfica.

Outra situação paradoxal pode ocorrer quando se obtém a assinatura de termo de consentimento, que não tenha sido formulado de maneira clara, devidamente esclarecido ao sujeito da pesquisa e ou obtido de maneira não totalmente livre.

O termo de consentimento, a meu ver, nem sempre tem recebido a atenção que merece; é, às vezes, encarado como mera peça burocrática, de "isenção de responsabilidades" e não como instrumento de natureza ética. Não raramente, o termo de consentimento é de tal complexidade que é ininteligível até para pesquisadores da mesma área embora não especialistas no campo específico da pesquisa proposta. O termo de consentimento deveria ser redigido pelo próprio pesquisador e assim explicado ao sujeito da pesquisa.

Trabalho recente (CARBIE e col., 1999) mostra, em estudo realizado com African American, que os sujeitos da pesquisa consideravam a assinatura do documento como renúncia à sua autonomia e muito mais uma proteção legal para os médicos.

O documento concretamente representativo da autonomia, passa a ser documento em que, na verdade, o sujeito da pesquisa abre mão de sua autonomia – este paradoxo é uma injustiça.

Mesmo quando o termo de consentimento é apresentado sob forma acessível, tem-se demonstrado, em publicações internacionais e nacionais, que muitas vezes o sujeito da pesquisa o assinou sem saber exatamente o que lhe era proposto.

O sujeito da pesquisa, não raramente fragilizado, dependente direta ou indiretamente do pesquisador e ou da Instituição que o assiste, acaba abrindo mão de sua autodeterminação, concordando "in limine" com o que lhe é proposto.

Receio de ser prejudicado em seu atendimento (nas pesquisas na área da saúde), desejo de ser agradável ao seu médico (por exemplo) e às vezes até mesmo "seduzido" pelo pesquisador, levam o sujeito da pesquisa a assinar o termo de consentimento.

Nessas circunstâncias, esvazia-se o significado do consentimento, agredindo-se o referencial da autonomia, (hoje tido por muitos como espinha dorsal da Bioética). E o mais grave, propicia-se, de modo sub-reptício, a

"legalização" de eventuais injustiças já contidas na proposta. Questionado, o pesquisador dirá: "o sujeito da pesquisa concordou com a proposta – ele poderia ter-se recusado".

Pode até ser que, do ponto de vista meramente administrativo-legal, o argumento possa ser acolhido por aqueles que consideram a questão sob o ângulo legalístico.

Cabe perguntar, porém, se eticamente (em nome da beneficência e da não maleficência) o pesquisador pode propor ao sujeito de pesquisa algo que é eticamente insustentável e que, passaria a ser aceitável porque o sujeito concordou com proposta inaceitável?

Tem o pesquisador, eticamente, o direito de propor algo que sabidamente é inaceitável? E que se tornaria aceitável apenas porque haveria concordância do sujeito?

Desse modo, em nome de um referencial (ou princípio) caro à Bioética – a autonomia", se comete uma injustiça dupla: injustiça de um ato não justo, imposto ao sujeito, de um lado, e a injustiça da "validação" da injustiça por parte do sujeito da pesquisa (assinando o termo de consentimento) de outro lado.

Não esquecer que sempre existe um poder, maior ou menor, mais ou menos visível, do pesquisador sobre o sujeito da pesquisa, em vista da relação entre eles ser assimétrica; de um lado o dono do saber e de outro o dependente do saber e por ser dependente, fragilizado. Este poder, como qualquer outro, pode levar a injustiças, aparentemente minimizadas.

Na realidade, o pesquisador tem a responsabilidade de proceder à análise ética da proposta antes de submetê-la ao sujeito da pesquisa e, mais ainda, se convencido da adequação ética da proposta, atuar como parceiro do sujeito da pesquisa, fornecendo-lhe todos os dados para a devida avaliação, com liberdade de dar ou não seu consentimento.

Essa parceria está longe do "paternalismo" transposto do platonismo (República) para a relação pesquisador-sujeito da pesquisa.

Pelo preferencial da justiça, ônus, riscos e benefícios deveriam ser igualmente distribuídos. É justo que setores menos privilegiados economicamente arquem com os riscos e o mais privilegiados, apenas com os benefícios da pesquisa?

É justo propor projetos de pesquisa, eticamente discutíveis, a determinadas populações porque elas são mais pobres, mais dependentes ou porque pertencem a países com "legislação" mais tolerante para eventuais conseqüências? O argumento de que tais populações assinaram o termo de consentimento sana a eventual injustiça?

Volto a repetir, proposta de pesquisa, eticamente inadequada ou questionável, torna-se eticamente adequada e aceitável somente porque seres humanos, desprotegidos ou dependentes (até mesmo em termos de sobrevivência) assinaram o termo de consentimento, chamado informado? A deficiência ética deixa de existir? Estamos falando de burocracia contratual ou de Bioética?

Na concepção Weberiana haveria dois tipos de ética: ética da convicção (agir conforme o dever sem maior consideração para com as conseqüências) e a ética da responsabilidade (toda ação deve ter em conta as conseqüências). A ética da responsabilidade seria própria do político; o intelectual seguiria, em geral, a ética da convicção.

Quando o poder, sobretudo o econômico e ou aquele resultante da dependência, interfere a tal ponto com a ética na pesquisa em seres humanos, levando a injustiças, inclusive, sociais, podemos falar em ética, seja da convicção ou da responsabilidade? Ou estamos cometendo uma heresia, chamando a situação de ética, no caso (paradoxo inaceitável) de "ética de conveniência"? E qualquer ética por mais "conveniente" que seja deixa de ser ética; pode-se até mesmo aceitar a situação, porém, com outro nome; jamais de ética.

Exemplo de "ética de conveniência" ocorre, por exemplo quando se pretende submeter a ética à metodologia; eticamente falando, é a metodologia (que deve ser adequada) que se deve adaptar à ética.

Seriam expressão de "ética de conveniência", as mudanças e nuances de mudanças que se pretende introduzir na declaração de Helsinque?. Conveniência de quem? O Brasil, por meio do Conselho Nacional de Saúde e da Associação Médica Mundial já se manifestou claramente contra tal mudança.

Nosso tema esta inserido em Congresso de Bioética e, portanto, deve ser analisado à luz da Bioética.

Nos dias atuais é indispensável procurar caracterizar o que cada um de nós entende por Bioética.

Há 30 anos, Bioética era um neologismo criado com o intuito de impedir o mau uso dos avanços da Biologia molecular.

Nesses 30 anos, assistiu-se e ainda se assiste, a um fenômeno curioso: nunca se falou tanto em Bioética como nos dias atuais e nunca se aplicou ao termo conotações tão diversas.

Vivenciamos um momento (que ainda persiste) em que Bioética foi entendida como uma nova ética médica, menos corporativa, com participação de não médicos.

Assistimos, ao mesmo tempo, a um movimento que criou o Biodireito que, para alguns, seria a Bioética corporificada em disposições legais.

Alguns consideraram (e ainda há remanescentes) a Bioética como a ética da saúde, colocada em perspectivas sociais; chegaram, alguns (poucos, é verdade) a associar Bioética com saúde pública, como equivalentes.

Alguns críticos da ética tentaram colocar um viés de ideologia – a Bioética seria a ética das minorias ou das majorias para uns, ética da esquerda para outros.

De comum, porém, ocorreu aceitar-se que qualquer que fosse a concepção, a Bioética não se refere apenas aos problemas de fronteira da biologia molecular mas também aos problemas do dia a dia na área da vida.

O risco que se correu (e ainda se corre) é o do vedetismo, do modismo, da panacéia que pode levar ao esvaziamento de um dos fenômenos mais importantes nas relações humanas, ocorrido a partir da 2ª metade do século passado, qual seja o desenvolvimento da Bioética.

Tanto isso é verdade que, em 1999 – a literatura registra (in Mimeteau e Israel) publicações assinadas por intelectuais (é verdade de fora da área biológica) que dizem ser a Bioética uma "impostura", um "embuste"; há mesmo filósofo (FOLSHEID) que diz ser ela um "monstro", descrevendo-a como a "chimera with wings like a dove and fur like a rat". Seria a Bioética a biologia da ética ou a ética da Biologia?, indaga o autor.

Ave por ave, prefiro o rouxinol, da fábula de Hesíodo, apesar do poder do falcão, pois ela é emblemática, como ponto de partida, para a cristalização da idéia do direito (ERGAS, 800 a.C.)

Por essa razão, creio indispensável me situar, como fundador da Sociedade Brasileira de Bioética, conceitualmente quanto à Bioética.

Creio ser extremamente difícil, nos dias de hoje, frente ao dinamismo do fenômeno, definir Bioética, mas considero possível e fundamental caracterizá-la.

Bioética tem as seguintes características:

- A ética (como reflexão ou juízo crítico sobre valores e não código de moral) das (e nas) ciências da saúde, da vida e do meio ambiente.
- É pluralista, multi e transdisciplinar e não corporativista.
- A análise ética de qualquer questão em qualquer um dos campos acima referidos (saúde, vida ou meio ambiente) deve ser feita levando em conta a interface da questão não apenas com as disciplinas no respectivo campo mas também com as disciplinas dos outros dois campos.
- Se preocupa com os avanços científicos nas áreas referidas mas também com os problemas do cotidiano.

Assim me situando, passo a fazer alguns comentários sobre normas brasileiras referentes a ética na pesquisa em seres humanos.

A partir de 1996, o Brasil dispõe de normas específicas referentes à ética na pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde).

A Resolução é de natureza essencialmente bioética, desde a sua gênese, passando pelo seu conteúdo conceitual, até a operacionalização.

Para a sua elaboração o Conselho Nacional da Saúde designou grupo de trabalho de 13 pessoas, atuando em áreas diversas (médicos, enfermeiros, teólogos, engenheiros, industrial da área farmacêutica, odontólogo, representante de usuários do sistema de saúde), isto é, um grupo multidisciplinar, pluralista, dentro da visão da Bioética.

O Grupo de Trabalho, com base em dados dos Ministérios da Saúde, de Ciência e Tecnologia e Ministério da Educação identificou cerca de 30.000 entidades universidades, sociedades científicas, grupos de pesquisa, autoridades sanitárias, associações de portadores de deficiências etc.) que poderiam ter, direta ou indiretamente, envolvimento com ética em pesquisa e que foram solicitadas a enviar sugestões para a elaboração da proposta.

Ao final de seis meses, com atividades de interação (palestras, reuniões, seminários) o Grupo de Trabalho analisou as sugestões e as contribuições.

Este material, aliado à análise de mais de uma centena de documentos e normas de diferentes países, acrescido da análise da literatura referente à ética em pesquisa, foi trabalhado pelo grupo, resultando em proposta preliminar de normas, a qual foi discutida em audiências públicas e no 1º Congresso Brasileiro de Bioética (1995) e, finalmente apresentada ao Conselho Nacional de Saúde e aprovada em outubro de 1996.

Considerou-se, de início, que alguns balizamentos na redação da Resolução deveriam ser definidos: transformar intenções em formulações adequadas; não criar disposições ambivalentes sem, porém, dar abrigo a

posições maniqueístas; não tolher liberdade de atuação mas assegurando criação de mecanismos éticos de controle; criar condições de efetiva operacionalização com flexibilidade; não burocratizar sem cair no vazio, porém; criar condições para o efetivo exercício da Bioética; dentro dos preceitos da própria Bioética, criar interface adequada entre controle social e gestão; não estabelecer posições apriorísticas nem de proibição nem de total permissão e, finalmente dar força legal às normas sem a rigidez das disposições legais.

A dinâmica de trabalho adotada visou obter, respaldo dos diversos segmentos da sociedade e ao mesmo tempo em que introduziu a própria discussão ética, sob o prisma da Bioética. Significa dizer que a Resolução 196/96 é de natureza bioética desde a sua gênese; foi elaborada de modo absolutamente pluralista, livre de qualquer injunção corporativa.

A concepção, a estruturação e a consolidação da Resolução são também, essencialmente de natureza bioética.

A operacionalização das normas obedece também a diretrizes de bioética.

Assim, o referencial da justiça e sua interrelação com o "poder", bem como sua interrelação com os demais referenciais da ética são "tratados" à luz da Bioética, tal como descrito.

Dentro do nosso tema, vale destacar as seguintes características estruturadas da Resolução 196/96, mais intimamente relacionadas à questão de poder e injustiças.

Creio que a Resolução atende à quase totalidade das questões até aqui colocadas como pano de fundo do tema "Poder e injustiças". Muitos dos pontos que têm sido levantados, aventados e ou propostos na literatura estão concretamente estabelecidos na Resolução; ao menos, espero demonstrar.

- A Resolução não é cartorial, estatutária ou código. Ela é um instrumento que obriga à análise bioética dos projetos de pesquisa. Sem ser lei, tem força legal, sem ser coercitiva, é consistente o suficiente para flexibilização com responsabilidade.
- Dentro do referencial da justiça, a Resolução 196/96, se aplica não apenas às pesquisas biomédicas mas a toda pesquisa envolvendo seres humanos que possa acarretar danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano.
- Ainda, por questão de justiça, as normas se aplicam a toda e qualquer pesquisa em ser humano, financiada e ou patrocinada (seja fundos governamentais, sejam privados) ou mesmo sem patrocínio, conduzida em ambientes institucionais públicos ou privados, ou não institucionais.
- A Resolução tem suporte de disposições legais já existentes no país que lhe dão força legal, permitindo a análise ética pelo Ministério da Saúde (com as sanções que a lei lhe permite), o julgamento pelos órgãos profissionais de classe e o julgamento pela justiça comum.

Há que se destacar, ainda dentro do tema Poder e injustiças, as seguintes características operacionais:

- Todo e qualquer projeto (dentro da abrangência referida) deve ser analisado à luz da Resolução, por Comitê de Ética de Pesquisa, essencialmente revestido de características bioéticas (não mais do que metade de seus membros pode pertencer à mesma categoria profissional, devendo participar homens e mulheres, profissionais de áreas diversas da saúde, filósofos, juristas, teólogos, sociólogos e, no mínimo um representante dos sujeitos da pesquisa).
- O Comitê de Ética em pesquisa é um colegiado interdisciplinar e independente, com "múnus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.
- O CEP ao aprovar projeto de pesquisa passa a ser co-responsável pelos aspectos éticos envolvidos, isto é, sua função não é meramente cartorial ou formal.
- Contudo, a responsabilidade do pesquisador responsável pelo projeto sempre permanecerá (com ou sem seguro) pois é considerada como indelegável e intransferível.
- O sujeito da pesquisa, em respeito à autonomia, deve dar o seu Consentimento, denominado Livre e Esclarecido e não apenas

informado. Isso significa que o sujeito deve ser esclarecido, utilizando-se terminologia a ele acessível e seu consentimento deve ser dado de maneira inteiramente livre, sem qualquer tipo de indução, sedução, coação ou coerção.

- A Resolução estabelece também cuidados especiais para os grupos vulneráveis ou dependentes (qualquer tipo de dependência).
- Assegura-se ao sujeito da pesquisa o livre acesso a todas as informações bem como a liberdade de recusa sem nenhum tipo de "penalização" ou restrição ao atendimento de suas necessidades.
- Em nome do referencial da justiça, a Resolução estabelece que os sujeitos da pesquisa terão sempre direito à assistência de eventuais eventos decorrentes da pesquisa e que jamais poderá ser exigida renúncia ao direito de reivindicação de indenização e ou de ressarcimento.
- A Resolução estabelece, ainda, dentro dos preceitos de equidade e justiça, que a atividade da pesquisa implica em "relevância social da pesquisa com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa e minimização do ônus para os sujeitos vulneráveis, o que garante igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio humanitária (justiça e equidade).

- Deve-se, ainda, assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa.
- Deve-se, também, assegurar aos sujeitos da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento ou de orientação, conforme o caso, nas pesquisas de rastreamento.
- Assegurar a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto.
- Devem ser respeitados os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, bem como os hábitos e costumes quando as pesquisas envolverem comunidades.
- Deve haver retorno para as comunidades, bem como sua proteção contra estigmatização e ou discriminação.
- O sujeito da pesquisa fica com cópia do termo de consentimento, como peça de valor contratual para, dentro dos princípios da justiça, defender seus direitos perante a Justiça comum e perante os órgãos de classe.
- Sempre que indicado, o CEP tem poder para interromper, suspender, ou cancelar projeto de Pesquisa, bem como de solicitar, à instituição sede, a instauração de processo de sindicância.

- O protocolo da pesquisa deve ser o mais completo possível com metodologia adequada, com justificativa ética para uso de placebo ou de wash-out; deve ainda apresentar "detailed financial budget: funds, sources and destination, as well as the form or value of remuneration of the research".
- In the thematic area of research with new pharmaceutical products, medicine, vaccines and diagnostic tests (Resolution 251/97): in any clinical essay and particularly when there are conflicts of interests associated with new products, the dignity and well-being of the research subject must prevail over any other interests, whether economic, scientific, or of the community".
- "In multiple center studies the researcher must to the extent possible, participate in the design of the project".
- "Funding must not be tied to the per capita payment of the subjects effectively recruited".
- "Access to medicine being tested must be assured by the sponsor or by the institution, researcher or promoter, if there is no sponsor, in the event its superiority to the conventional treatment is proven".
- "In the special thematic area "research coordinated abroad or with foreign participation and research that involves sending abroad biological material:

- The burden and benefits arising from the investigation and the research results must be distributed fairly among the parts involved and should be clearly set forth in the protocol.
- Approval document issued by the Committee for Research Ethics or equivalent institution in the country of origin that will promote or also execute the project
- When the project is not to be developed in the country of origin, a justification should be attached to the protocol, for consideration by the Committee for Research Ethics of the Brazilian institution.
- Statement on how the biological material and the information and data gathered exclusively for the purpose foreseen in the protocol will be used by all individuals manipulating the material”.

O Brasil conta com 323 comitês de ética em pesquisa institucionais, já registrados e mais 121 em tramitação, voltados para a proteção dos direitos dos sujeitos da pesquisa; são cerca de 4.200 pessoas, de diferentes formações que se reúnem, pelo menos uma vez por mês, para analisar projetos de pesquisa envolvendo seres humanos.

Coordenando o conjunto existe a Comissão Nacional de Ética de Pesquisa (CONEP) que atua como instância normativa, de recurso e de coordenação. A CONEP tem 13 membros, atuando em diferentes áreas, de modo transdisciplinar; necessariamente há um representante de usuário (sujeitos da pesquisa). Cabe à CONEP a aprovação final, após manifestação do CEP, dos projetos das áreas temáticas: genética humana, reprodução humana, pesquisa em povos indígenas, pesquisa com cooperação estrangeira, pesquisas que envolvem biosegurança, pesquisas com novos equipamentos e pesquisas com procedimentos – cuja aceitação ainda não está consagrada na literatura.

Cabe à CONEP a elaboração de normas complementares, específicas (Resolução 251/97; 292/99; 303/2000; 304/2000) bem como a formação de um Banco de Dados sobre todos os projetos desenvolvidos no país.

O sistema CONEP–CEP é interarticulado e harmônico. Os eventos adversos são imediatamente comunicados ao CEP e, em seguida, à CONEP, para análise em interface com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Para maiores esclarecimentos encontram-se em anexo cópias das Resoluções citadas.

Iniciei a exposição com Sófocles, gostaria de terminá-la com HUME e BRECHT.

Hume – A natureza diz: "Tolero vossa paixão pela ciência, mas fazei com que vossa ciência seja humana de tal modo que possa ter relação direta com a ação e a sociedade.

Sede um filósofo, mas no meio de toda vossa filosofia, sede sempre um homem".

Brecht no poema "Aos que vivem depois de nós".

*E, contudo sabemos
que também o ódio contra a baixeza
endurece as feições;
que também a cólera contra a injustiça
enrouquece a voz. Ah! os que quisemos
preparar terreno para a bondade
não pudemos ser bons.
Vós, porém, quando chegar o momento
em que o homem seja bom para o homem
lembrai-vos de nós
com indulgência (Tred. Manuel Bandeira)*

Na minha opinião o que devemos temer é a ignorância, o obscurantismo e não o conhecimento. O conhecimento deve ser obtido de maneira adequadamente adequado e utilizado de modo eticamente adequado, isto é, sem injustiças mas com o poder de corrigi-las.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Botbol BM. The shrinking of human rights: the controversial revision of the Helsinki Declaration. *HIV Medicine* 1:238-45, 2000.
2. Cleaton-Jones PE. Availability of antiretroviral therapy after clinical trials with HIV infected patients are ended. *BMJ* 314:887-888, 1997.
3. Corbie GS, et. al. Attitudes and beliefs of African American toward participation in medical research. *J. Gen.Int.Med.*14:537-46, 1999.
4. Daniels N. *Justice. Health care.* Cambridge. Univ. Press, 1985.
5. Drazen JM & Curfman GD. Financial Association of Authors. *New England J.Med.*346:1901-02, 2002.
6. Ferreira, J.R. in Sofocles "Filoctetes".
7. Folsheid D. in *Mimeteau e Israel.*
8. Gracia D. Que és um sistema justo de servicios de salud? Princípios para la assignacion de recursos escasos. *Bioética. Temas y perspectivas.* OPAS. *Publ.Cient.* 527, 1990.
9. Hume D. *Investigação acerca do entendimento humano.* Pensadores, edit. Abril.
10. Kalb PE & Koehler KG. Legal issues in Scientific Research. *Jama,* 287:85-91, 2002.

-
11. Kasper CK. Conduct of clinical trials in developing countries *Haemophilia* 8:166-169, 2002.
 12. Kottow M. Who is my brother's keeper? *J.Med.Ethics* 28:24-27, 2002.
 13. MaLAM, 22 Renaissance Arcade-Adelaide. S.A. 5000, Australia.
 14. Mimeteau G. e Israel L. "Le Mythe Bioéthique-Bassano", Paris, 1999.
 15. Mukergee M. The berry and the parasite. *Scientific American*, abril 1996.
 16. Rawls J. Teoria de la justicia. Madrid. Fundo de cultura econômica, 1975.
 17. Reyes VP. et. al. Percutaneous balloon valvuloplasty compared with open surgical commissurotomy. *New Engl.J.Med.*331:961-967, 1994.
 18. Sófocles "Filoctetes". Trad. José Ribeiro Ferreira, Inst.Nac.Invest.Científico, Coimbra, 1988.
 19. Tchapek K. Historias Apócrifas. Trad. A Jovanovic. Edit.34, RJ, 2001.
 20. Turi ZG, et. al. Percutaneous balloon versus surgical closed commissurotomy for mitral stenosis. *Circulation*, 83:1179-1185, 1991.
 21. Wilmshurst P. Scientific imperialism. *BMJ*, 314:840-41, 1997.

6.2 Portaria 16/81 – Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos

Ministério da Saúde

Termo de Conhecimento de Risco

Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos

Portaria 16/81

27/11/1981

O Diretor da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos do Ministério da Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando os riscos eventualmente envolvidos em novos procedimentos terapêuticos;

Considerando os deveres éticos por parte de médico-assistente e dos laboratórios produtores de novos medicamentos;

Considerando que medicamentos importados para uso próprio não são submetidos a registro e/ou controle de qualidade pela Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos - DIMED, resolve:

1. Instituir, de forma padronizada, o Termo de Conhecimento de Risco - TCR, a ser utilizado em todos os ensaios com medicamentos não-registrados na Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos - DIMED, ou com indicação(ões) ainda não-aprovado(s) ou em produto(s) importados de outros países e cuja documentação não foi ainda analisada pela DIMED.

2. Determinar o seguinte texto mínimo a ser contido no TCR e que deverá ser lido e/ou informado ao paciente ou seu responsável:

Termo de Conhecimento de Risco (TCR)

(nome) _____ (idade) _____

(sexo) _____

abaixo assinado ou sob a responsabilidade de seu parente próximo, abaixo identificado, ou nos casos necessários, sob a responsabilidade do médico que assina este documento, declara ter lido ou ouvido o presente termo de responsabilidade que lhe informa estar ciente do seguinte:

- a) Que vai ser submetido à administração de um produto ou a método terapêutico sobre o qual ainda não existe decisão ou recomendação do órgão competente do Governo Brasileiro.
- b) Que não existe certeza de maior eficácia em relação a outros produtos já registrados pelo Ministério da Saúde, nem existe maior segurança quanto à menor incidência de efeitos colaterais, previsíveis ou imprevisíveis.
- c) Que, quando importado para uso próprio, o medicamento não está sujeito à verificação de controle de qualidade.
- d) Que tem ciência do exposto acima, e que realmente deseja utilizar o produto ou método terapêutico recomendado pelo médico que subscreve este documento.
- e) O médico que aplica esta medicação ou novo método é responsável e o laboratório produtor é co-responsável pela medicação, estando a União isenta de responsabilidade por danos que possam ocorrer ao paciente decorrentes do uso do produto ou método terapêutico aplicado.

f) Na eventualidade de importação para uso próprio, o paciente ou seu responsável e seu médico-assistente assumem total e qualquer responsabilidade por risco ocasionado por efeitos adversos, isentando a União de responsabilidade por todo e qualquer agravo à saúde física ou mental.

g) O médico se compromete a informar à Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, em Brasília, Distrito Federal, CEP 70058, a ocorrência de efeitos adversos ou tóxicos, se ocorrerem.

Data ___/___/___

Produto ou método terapêutico _____

Apresentação _____

Paciente ou responsável _____ (assinatura)

Nome do médico responsável pela pesquisa _____ (assinatura do médico)

3. Em se tratando de medicamento estrangeiro prescrito para uso individual, o informe, em caso de estudo clínico, convém ser previamente aprovado pela Comissão de Ética da Instituição onde trabalha o médico.

4. Determinar que o responsável pelo ensaio clínico ou médico que recomendou o medicamento originário de outro País, guarde em seu poder, por 3 (três) anos, cada Termo de Conhecimento de Risco comunicado a seus pacientes.

5. Caberá à DIMED informar aos órgãos competentes dos Ministérios do Trabalho, Justiça, Indústria e Comércio; às Comissões de Ética locais e aos Conselhos Federais de Medicina, Odontologia e de Farmácia, os casos de inobservância da presente Portaria, para as providências cabíveis.

6. Considerar a utilização do Termo de Conhecimento de Risco, por profissionais e por indústrias, como fator relevante nas ponderações para concessão de autorização de funcionamento de empresas, para importação de medicamentos ou drogas para pesquisa.

7. Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação - Luiz Gonçalves Paulo, Diretor.

Brasil. Ministério da Saúde. Portaria 16/81 (DOU, 14/12/1981:23745-6).

6.3 Resolução 1081/82 – Conselho Federal de Medicina

Conselho Federal de Medicina
Consentimento Informado para Procedimentos Diagnósticos e
Terapêuticos
Resolução 1081/82
12/03/1982

O Conselho Federal de Medicina, no uso das atribuições que lhe confere a Lei n. 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto n. 44.045, de 19 de julho de 1958, e

Considerando que deve caber ao paciente, ou, em certos casos, a seus parentes ou responsáveis, a inteira responsabilidade pelo consentimento de todo e qualquer ato de elucidação diagnóstica ou terapêutica;

Considerando que o paciente deve ser informado do diagnóstico, prognóstico e tratamento de seu caso;

Considerando que cabe ao médico estabelecer bom entendimento na relação médico-paciente, em todos os casos;

Considerando que o médico deve sempre comunicar ao paciente o risco específico de todo e qualquer procedimento médico e cirúrgico;

Considerando que, especialmente em hospitais de ensino, freqüentemente se torna indicado o procedimento de meios de diagnóstico «post mortem»;

Considerando o que consta do Processo CFM n. 121/78;

Considerando, finalmente, o decidido em Sessão Plenária realizada aos 12 dias do mês de fevereiro de 1982, resolve:

Art. 1º O médico deve solicitar a seu paciente o consentimento para as provas necessárias aos diagnóstico e terapêutica a que este será submetido.

Art. 2º Quando o paciente não estiver em plenas condições para decidir, o consentimento ou autorização para necropsia poderá ser dada por pessoa de sua família, ou seu responsável, em caso de paciente considerado incapaz.

Art. 3º Nos hospitais, casas de saúde, maternidades e outros estabelecimentos de saúde que internem pacientes, poderá ser solicitada autorização para necropsia, de preferência no ato do internamento.

Art. 4º A obtenção de autorização para necropsia jamais será condição para efetuar-se o atendimento ou o internamento do paciente.

Art. 5º Os estabelecimentos de saúde capacitados à realização de necropsia através de seus serviços de patologia, deverão firmar acordos com os organismos oficiais, para que essa necropsia seja realizada de modo condizente com a legislação. - Murillo Bastos Belchior, Presidente.

Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM 1081/82 (DOU, 23/03/1982:4.996).

6.4 Resolução 01/88 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO n° 01, de 13 de junho de 1988

O Conselho Nacional de Saúde, no uso da competência que lhe é outorgada pelo Decreto n° 93.933 de 14 de janeiro de 1987, RESOLVE:
aprovar as normas de pesquisa em saúde.

CAPÍTULO 1

NORMAS DE PESQUISA EM SAÚDE

Art. 1 — Esta Resolução tem por objetivo normatizar a pesquisa na área de saúde. É de aplicação em todo o território nacional e suas disposições são de ordem pública e interesse social:

Art. 2 — A pesquisa na área de saúde compreende o desenvolvimento de ações que contribuam:

1. Ao conhecimento dos processos biológicos e psicológicos nos seres humanos;

II. Ao conhecimento dos vínculos entre as causas de doenças, a prática médica e a estrutura social;

- III. À prevenção e controle dos problemas de saúde;
- IV. Ao conhecimento e avaliação dos efeitos nocivos do ambiente na saúde;
- V. Ao estudo de técnicas e métodos que se recomendem ou empreguem para a prestação de serviços de saúde;
- VI. À produção de insumos para a saúde.

Art. 3 — Em relação ao que se refere o artigo anterior, corresponde ao Ministério da Saúde:

- 1. Emitir as normas técnicas a que se submeterá, em todo o território nacional, a realização de pesquisas para a saúde e verificar seu cumprimento;
- II. Determinar a periodicidade e as características da informação sobre a pesquisa, que deverão ser proporcionadas pela entidade que a está realizando.

CAPÍTULO II

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

EM SERES HUMANOS

Art. 4 — Toda a pesquisa em que o ser humano for submetido a estudo, deverá prevalecer o critério de respeito à sua dignidade e à proteção de seus direitos e bem-estar.

Art. 5 — A pesquisa que se realiza em seres humanos deverá desenvolver-se conforme as seguintes bases:

1. Ser adequada aos princípios científicos e éticos que a justifiquem;
- II. Estar fundamentada na experimentação prévia realizada em animais, em laboratórios ou em outros fatos científicos;
- III. Ser realizada somente quando conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;
- IV. Prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;
- V. Contar com o consentimento do indivíduo objeto da pesquisa ou seu representante legal, por escrito, após ter sido convenientemente informado, com as exceções que este regulamento assinala;
- VI. Ser realizada por profissionais da área da saúde a que se refere o Artigo 95 deste regulamento, com conhecimento e experiência para cuidar da integridade do ser humano, sob responsabilidade de uma instituição de atenção à saúde e que conte com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do indivíduo da pesquisa;
- VII. Contar com o parecer favorável do Comitê de Ética e de Segurança Biológica, quando for o caso;
- VIII. Dar ciência ao responsável pela instituição de atenção à saúde onde será realizada a pesquisa e à Divisão Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

Art. 6 — Nas pesquisas com seres humanos proteger-se-á a privacidade do indivíduo objeto da pesquisa, identificando-o somente quando os resultados o requeiram a este e autorize.

Art. 7 — Considera-se como risco da pesquisa a probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do

estudo. Para efeito deste regulamento, as pesquisas se classificam nas seguintes categorias:

1. Pesquisa sem risco; são estudos que empregam técnicas e métodos retrospectivos de pesquisa e aqueles em que não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas ou psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo, entre os quais se consideram: questionários, entrevistas, revisão de prontuários clínicos e outros, nos quais não se identifique nem seja invasivo à intimidade do indivíduo;
- II. Pesquisa com risco mínimo; estudos prospectivos que empreguem o registro de dados através de procedimentos comuns em exames físicos ou psicológicos do diagnóstico ou tratamento rotineiros, entre os quais se consideram: pesar o indivíduo, audiometria, eletrocardiograma, termografia, coleção de excretas e secreções externas, obtenção de placenta durante o parto, coleção de líquido amniótico ao romper-se a membrana da bolsa amniótica, obtenção de saliva, dentes deciduais e dentes permanentes extraídos por indicação terapêutica, placa bacteriana dental e cálculos removidos por procedimentos profiláticos não invasivos, corte de cabelo e unhas sem causar desfiguramento, extração de sangue por punção venosa em adultos em bom estado de saúde, com freqüência máxima de duas vezes por semana e volume máximo de 450 ml em dois meses, exceto durante a gravidez, exercício moderado em voluntários sãos, provas psicológicas a indivíduos ou grupos nos quais não se manipulará a conduta do indivíduo, pesquisa com medicamentos de uso comum, com ampla margem terapêutica e autorizados para sua venda, empregando-se as indicações, doses e vias de

administração estabelecidas e que não sejam os medicamentos de pesquisa que se definem no Artigo 50 deste regulamento entre outros, e

III. Pesquisa com o risco maior que o mínimo; são aquelas em que as probabilidades de afetar o indivíduo são significativas entre as quais se consideram: estudos radiológicos e com micro-ondas, pesquisas com medicamentos e modalidades que se definem no Artigo 50 do regulamento, com novos dispositivos, estudos que incluem procedimentos cirúrgicos, extração de sangue maior que 2% do volume circulante em recém-nascido, punção líquórica, amniocentese e outras técnicas ou procedimento invasivos e o uso de placebo entre outros.

Art. 8 — O pesquisador principal suspenderá a pesquisa imediatamente, ao perceber algum risco ou dano à saúde do indivíduo em que se realiza a pesquisa. Do mesmo modo, será suspensa de imediato quando o indivíduo objeto da pesquisa assim o desejar.

Art. 9 — É responsabilidade da instituição de atenção à saúde proporcionar assistência médica ao indivíduo que sofra algum dano, se este estiver relacionado diretamente com a pesquisa, sem prejuízo da indenização que lhe corresponda.

Art. 10 — Entende-se por consentimento Pós-Informação o acordo por escrito mediante o qual o indivíduo objeto da pesquisa ou, se for o caso, seu representante legal, autoriza sua participação na pesquisa, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

Art. 11 — Para que o Consentimento Pós-Informação se considere existente, o indivíduo objeto da pesquisa, ou se for o caso seu representante legal, deverá receber uma explicação clara e completa, de tal forma que possa compreendê-la, pelo menos, sobre os seguintes aspectos:

- I. A justificativa e os objetivos da pesquisa;
- II. Os procedimentos que serão utilizados e seu propósito, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
- III. Os desconfortos ou riscos esperados;
- IV. Os benefícios que se pode obter;
- V. Os procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo;
- VI. A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento do indivíduo;
- VII. A liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento;
- VIII. A segurança de que não se identificará o indivíduo e que se manterá o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
- IX. O compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando;

X. A disponibilidade do tratamento médico e a indenização a que legalmente teria direito, por parte da instituição da atenção à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa, e

XI. Que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Art. 12— O Consentimento Pós-Infomação formular-se-á por escrito e deverá reunir os seguintes requisitos:

1. Ser elaborado pelo pesquisador principal, indicando a formação assinalada no artigo anterior;

II. Ser revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde;

III. Ser assinada pelo indivíduo objeto da pesquisa ou seu representante legal. Se o indivíduo da pesquisa não souber assinar, imprimirá sua impressão digital, e

IV. O documento ser assinado em duas vias, ficando uma via em poder do indivíduo ou de seu representante legal.

Art. 13 — Em caso de pesquisa com risco mínimo, o Comitê de Ética, por razões justificadas, poderá autorizar que o Consentimento Pós-Infomação se obtenha sem formular-se por escrito e, tratando-se de pesquisa sem risco, poderá dispensar o pesquisador da obtenção do Consentimento Pós-Infomação.

Art. 14 — Se existir algum tipo de independência, ascendência ou subordinação do indivíduo objeto da pesquisa, que o impeça de outorgar livremente seu consentimento, este deve ser obtido por outro membro da

equipe de pesquisa, completamente independente da relação pesquisador-indivíduo.

Art. 15 — Quando se presume que a capacidade mental do indivíduo possa variar ao longo da pesquisa, o Consentimento Pós-Informação deve ser reavaliado pelo Comitê de Ética da instituição responsável pela pesquisa.

Art. 16 — Quando um paciente psiquiátrico está internado em uma instituição por ser objeto de uma ação judicial, além de se cumprir com o assinalado nos artigos anteriores, será necessário obter a aprovação prévia da autoridade que conheça o caso.

CAPÍTULO III

PESQUISA DE NOVOS RECURSOS PROFILÁTICOS, DIAGNÓSTICOS, TERAPEUTICOS E DE REABILITAÇÃO:

Art. 17 — Para a realização dessas pesquisas será necessária a aprovação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde devidamente credenciada pelo Conselho Nacional de Saúde.

Art. 18 — O credenciamento das instituições deverá ser requerido do Conselho Nacional de Saúde mediante apresentação de documentação que demonstre estar a instituição preparada para o desenvolvimento das pesquisas a que se propõe.

Art. 19 — Os serviços com pós-graduação aprovada pelo Ministério da Educação são naturalmente credenciados, independentemente de requerimento

ao Conselho Nacional de Saúde, desde que estejam classificados com grau A pela CAPES/Ministério da Educação.

Art. 20 — A instituição responsável pela pesquisa deve manter em arquivo de fácil acesso a seguinte documentação:

1. Protocolo experimental contendo:

- Título curto, descritivo, mencionando as substâncias pesquisadas,
- Nome completo, filiação e assinatura do pesquisador principal, do pesquisador responsável pelo centro, em caso de estudos em mais de um centro, e do monitor do estudo quando aplicável,
- Resumo contendo o objetivo, a caracterização do estudo (comparativo ou não, cego ou não, grupos paralelos ou cruzados, etc...), duração total do estudo e período individual de observação, número de pacientes, dose e modo de administração das substâncias utilizadas no estudo critérios de inclusão e de exclusão, métodos de avaliação da eficácia e da segurança;
- Descrição das características das substâncias utilizadas e informações sobre as fases anteriores de pesquisa;
- Caracterização do estudo quanto a fase, o método de alocação para o tratamento (seqüência, alternado, aleatório, estratificado, etc...); aberto ou cego e, se cego, de que forma (simples, duplo, duplo placebo, etc...), uso ou não de placebo e justificação dos produtos ativos de comparação, utilização de pacientes ambulatoriais ou internados;
- Duração total do estudo e previsão de disponibilidade de relatório final. Duração de período de pesquisa de cada paciente, justificando este período;

-
- Número de pacientes, informando o número total e sua distribuição por centro, caso seja multicêntrico, estabelecendo o número mínimo de pacientes por centro;
 - Posologia e modo de administração das substância sem pesquisa incluindo via de administração, duração do tratamento, horários e relação com refeições, informações sobre tratamentos concomitantes ou adicionados;
 - Critérios detalhados de inclusão e exclusão definindo os tornos empregados ou fazendo referência a classificação internacionalmente aceitas;
 - Caracterização das substâncias e/ou drogas a utilizar, com quantificação e referência à sua origem e necessidade ou não de importação. Descrição das embalagens no que diz respeito a quantidades e rótulos;
 - Descrição detalhada dos métodos a serem aplicados, incluindo a avaliação da eficácia e da tolerabilidade.

Caracterização cronológica e metodológica das determinações laboratoriais e outros recursos de procedência armada;

- Descrição de como serão analisados os resultados obtidos;
- Conduta prevista nas experiências adversas e emergências;
- Considerações éticas e administrativas pertinentes;
- Referência ao caráter confidencial dos dados, quando for o caso, e condições de divulgação dos resultados;
- Referências bibliográficas.

2. Fichas de observação individual:

3. Carta de aprovação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde (incluindo aprovação do Termo de Consentimento de Pós-informação).
4. Modelo do Termo de Consentimento de Participação específico para o estudo.
5. Curriculum Vitae do pesquisador principal e dos responsáveis do centro de pesquisa em estudo multicêntricos.
6. Características da instituição responsável pelo desenvolvimento do estudo.

Art. 21 — Os indivíduos deverão ser ressarcidos das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa e poderão ser indenizados na proporção do tempo dispendido. A importância da indenização não poderá ser de tal monta a interferir com a autonomia de decisão do indivíduo ou responsável. Qualquer forma de remuneração não deve gerar conflitos de interesse aos pesquisadores, estando, nestes casos, condicionada à avaliação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde.

Art. 22 — O Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde deve ser informado de todas as experiências adversas ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. Deverá também enviar à Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos o protocolo inicial, relato de eventuais efeitos adversos e o relatório final de pesquisa, quando se tratar de procedimentos novos, de acordo com Capítulo III.

Art. 23 — O Conselho Nacional de Saúde é órgão máximo de recurso nos casos de rejeição ou modificação de projetos de pesquisa, que não possam ser decididos no âmbito da própria instituição de atenção à saúde ou, ainda, nos casos de denúncia por parte de órgãos públicos ou privados.

CAPÍTULO IV

PESQUISA EM MENORES DE IDADE (IDADE INFERIOR A 18 ANOS COMPLETOS) E EM INDIVÍDUOS SEM CONDIÇÕES DE DAR CONSCIENTEMENTE SEU CONSENTIMENTO EM PARTICIPAR

Art. 24 — Pesquisas em menores de idade devem ter especial atenção para toxicidade relativa a mecanismos metabólicos e fisiológicos imaturos, sendo necessariamente precedidos por estudos pré-clínicos em animais imaturos.

Art. 25 — Pesquisas nos indivíduos de que trata este capítulo devem ter consentimento escrito de participação aprovado pelo Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde e assinado pelo responsável legal.

Art. 26 — Quando existirem condições de compreensão deve-se também obter o consentimento de participação dos indivíduos além daquele previsto no Artigo 18.

Art. 27 — As pesquisas qualificadas como pesquisas de risco e com possibilidade de benefício direto para o indivíduo serão admissíveis quando:

1. O risco se justifique pela importância do benefício esperado;
2. O benefício seja maior ou igual a outras alternativas já estabelecidas para diagnóstico e tratamento.

Art. 28 — As pesquisas qualificadas como pesquisas de risco e sem benefício direto ao indivíduo serão admissíveis com as seguintes considerações:

1. Quando o risco for mínimo:

- a. O procedimento experimental deve ser razoável, com condições de ser bem suportado pelo indivíduo, considerando sua situação médica, psicológica, social e educacional, e
 - b. O procedimento experimental deve ter elevada possibilidade de gerar compreensão do processo a que se destina, com possibilidade de melhoria para outros indivíduos.
2. Quando o risco for maior que o mínimo:
- a. pesquisa deve oferecer elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema grave que afete o bem-estar dos indivíduos de experimentação, e
 - b. O Comitê de Ética deverá definir e estabelecer uma supervisão estrita da pesquisa para determinar a conduta em caso de aumento dos riscos previstos ou surgimento de situações inesperadas, que requeiram até a interrupção do estudo.

CAPÍTULO V

PESQUISA EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL, MULHERES GRAVIDAS,
PESQUISA EM CONCEPTOS, DURANTE O TRABALHO DE PARTO, NO
PUERPÉRIO E NA LACTAÇÃO, PESQUISA EM OBITO FETAL.

Art. 29 — Além dos requisitos éticos genéricos para pesquisa em seres humanos, as pesquisas em indivíduos abrangidos por este capítulo

conforme as definições que se seguem, devem obedecer as normas contidas no mesmo.

1. Mulheres em idade fértil — do início da puberdade ao início da menopausa;
2. Gravidez — período compreendido desde a fecundação do óvulo até a expulsão ou extração do feto e seus anexos;
3. Embrião — produto da concepção desde a fecundação do óvulo até o final da 12^a semana de gestação;
4. Feto — produto da concepção desde o início da 13^a semana de gestação até a expulsão ou extração;
5. Óbito fetal — morte do feto no útero;
6. Nascimento vivo — é a expulsão ou extração completa do produto da concepção quando, após a separação, respire e tenha batimentos cardíacos, tendo sido ou não cortado o cordão, esteja ou não desprendida a placenta;
7. Nascimento morto — é a expulsão ou extração completa do produto da concepção quando, após a separação, não respire nem tenha batimentos cardíacos, tendo sido ou não cortado o cordão, esteja ou não desprendida a placenta;
8. Trabalho de parto — período compreendido entre o início das contrações e a expulsão ou extração do feto e seus anexos;
9. Puerpério — período que se inicia com a expulsão ou extração do feto e seus anexos até ocorrer a involução das alterações gestacionais (aproximadamente 42 dias);

10. Lactação — fenômeno fisiológico da ocorrência de secreção láctea a partir da extração do feto e de seus anexos;

Art. 30 — Para pesquisa com indivíduos de que trata o capítulo IV é necessário o consentimento de participação nos moldes dos Artigos 11 e 12.

Art. 31 — Em pesquisa com mulheres férteis, qualificadas como de risco maior que o mínimo, deve-se tomar medidas para:

1 — Assegurar que as mulheres não estejam grávidas e

2 — Orientá-los para que não venham a engravidar durante a pesquisa.

Art. 32 — As pesquisas em mulheres grávidas devem, sempre que possível, ser precedidas de pesquisa em mulheres não grávidas, exceto quando gravidez for objeto fundamental da pesquisa.

Art. 33 — As pesquisas em mulheres grávidas em benefício terapêutico para as mesmas, objetivando gerar conhecimento, não deverão ter risco maior que o mínimo para a mulher, o embrião ou o feto.

Art. 34 — As pesquisas em mulheres grávidas que requeiram um procedimento experimental não relacionado à gravidez, mas com benefício terapêutico para a mulher (por exemplo: toxemia gravídica, diabetes, hipertensão, neoplasias, etc) não deverão expor o embrião ou o feto a um risco maior que o mínimo, exceto quando o procedimento possa salvar a vida de mulher.

Art. 35 — As pesquisas em mulheres grávidas com benefício terapêutico relacionado com a gravidez serão permitidas quando:

1. Objetivarem melhorar a saúde da grávida com um risco mínimo para o embrião ou o feto, ou

2. Objetivarem aumentar a viabilidade do feto com o risco mínimo para a grávida.

Art. 36 — Em pesquisa com mulheres grávidas os pesquisadores não poderão decidir o momento e o tipo de parto adequado a grávida. Todas as decisões assistenciais quanto a grávida e quanto a viabilidade do feto deverão ser submetidos, antecipadamente, sempre que possível, ao comitê de Ética.

Art. 37 — O consentimento de participação para pesquisa durante o trabalho de parto deve ser obtido antes que o mesmo se inicie e ênfase especial deve ser dada a que o consentimento pode ser retirado a qualquer momento durante o trabalho de parto.

Art. 38 — As pesquisas durante o puerpério serão permitidas desde que não interfiram com a saúde da mãe e o do recém-nascido.

Art. 39 — As pesquisas durante a lactação serão autorizadas quando não haja risco para o lactante ou quando haja impossibilidade de amamentação.

Art. 40 — Os fetos poderão ser objeto de pesquisa apenas quando o procedimento experimental assegure máxima segurança para a gravidez, o feto e a grávida.

Art. 41 — Os recém-nascidos não serão objeto de pesquisa até que se tenha certeza de que estejam vivos, salvo quando o procedimento experimental possa inequivocamente aumentar sua possibilidade de sobrevivência. Os estudos em recém-nascidos são permitidos quando não geram nenhum risco e objetivem gerar conhecimento generalizável importante, que não possa ser obtidos de outra forma.

Art. 42 — Os nascidos vivos poderão ser objeto de pesquisa, desde que cumpridos os dispositivos para pesquisa com menores de idade.

Art. 43 — As pesquisas com produtos de aborto e natimortos deverão obedecer regulamentação específica.

CAPITULO VI

PESQUISA EM INDIVÍDUOS COM PRESUMÍVEL RESTRIÇÃO À ESPONTANEIDADE NO CONSENTIMENTO

Art. 44 — Fazem parte do grupo de indivíduos de que trata este Capítulo, os estudantes, empregados de hospitais e laboratórios militares, reclusos ou internos em centros de readaptação social e todos os indivíduos cujo consentimento de participação possa ser influenciado por alguma autoridade.

Art. 45 — Quando se realizarem pesquisas com esses indivíduos, o Comitê de Ética deverá ter um membro capaz de expressar seus interesses específicos, conhecendo seus valores sociais, culturais e morais.

Art. 46 — Deve ser assegurado o direito de recusa em participação sem que isso prejudique as relações trabalhistas, escolares, militares, etc do indivíduo.

Art. 47 — Deve ser assegurado que as informações obtidas na pesquisa não sejam utilizadas em prejuízo dos indivíduos.

CAPÍTULO VII

PESQUISA EM ÓRGÃOS, TECIDOS E SEUS DERIVADOS, CADÁVERES E PARTE DE SERES HUMANOS

Art. 48 — A investigação a que se refere este Capítulo compreende a que inclui a utilização de órgãos, tecidos e seus derivados, produtos e cadáver de seres humanos, assim como o conjunto de atividades relativas à sua obtenção, conservação, utilização, preparação e destino final.

Art. 49 — Deve ser observada a regulamentação específica sobre a matéria.

CAPÍTULO VIII

DA PESQUISA FARMACOLÓGICA

Art. 50 — Para os efeitos deste regulamento entende-se por pesquisa farmacológica as atividades científicas de estudo de medicamentos e produtos biológicos para uso em seres humanos, a respeito dos quais não se tenha experiência prévia no país, que não hajam sido registrados pelo Ministério da Saúde e, portanto, não sejam distribuídos em forma comercial, bem como os medicamentos registrados e aprovados para venda, quando se pesquisa seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Art. 51 — A pesquisa de medicamentos em farmacologia clínica compreende a seqüência de estudos realizados desde quando se administra a substância pela primeira vez ao ser humano até quando se obtenha dados sobre sua eficácia e segurança terapêutica em grandes grupos de população. Para tal efeito são consideradas as seguintes fases:

Fase 1: Grupo reduzido de voluntários sãos. Farmacodinâmica, farmacocinética, biodisponibilidade (formas por via oral comuns ou de liberação retardada), reações tóxicas, vias de administração, posologia.

Fase 2: Grupo reduzido de pacientes. Tratamento breve.

Fase 3: Maior número de pacientes. Tratamentos mais prolongados (conforme o caso). Segurança, eficácia e utilidade da droga.

Dose mínima eficaz. Estudos comparativos, de preferência com três (3) grupos: com a substância nova com uma substância de referência e com placebo.

Fase 4: Grande número de pacientes. Comprovação clínica de indicação e doses definidas. Estudos comparativos, estatisticamente significativos.

Art. 52 — As exigências da pesquisa pré-clínica são:

1 — ANIMAIS

Os estudos devem ser planejados de maneira a obter o máximo de informações utilizando-se o menor número possível de animais.

Todos os animais utilizados devem ser criados em biotérios que assegurem boa qualidade.

Os estudos pré-clínicos devem ser realizados em 3 espécies de mamíferos, sendo pelo menos uma, não roedor. Os animais devem pertencer a linhagens bem definidas, evitando-se cepas com características genéticas especiais. Deve-se utilizar igual número de macho e fêmea.

2 — VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Para os estudos agudos deve-se utilizar pelo menos 2 vias de administração, sendo 1 a preconizada para o homem e a outra de preferência parenteral.

Se a via preconizada para a administração humana foi a venosa, não há necessidade de segunda via. Nos estudos crônicos devem ser aquela(s), utilizadas para o ser humano.

3 — DURAÇÃO DOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS

A investigação toxicológica pré-clínica de um medicamento compreende estudos de:

TOXICIDADE AGUDA — Quando o animal é exposto a uma única dose do medicamento ou a doses fracionadas de tal forma que o período total de administração não exceda a 24 horas.

TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS — O medicamento é administrado a intervalos regulares, por um período mínimo de 14 dias.

TOXICIDADE SUBCRÔNICA — O medicamento é administrado a intervalos regulares por um período mínimo de 30 dias.

TOXICIDADE CRÔNICA — O medicamento é administrado a intervalos regulares por um período mínimo de 90 dias.

A duração dos estudos pré-clínicos de cada medicamento está relacionada ao tempo previsto para o seu uso terapêutico.

4 — PERÍODO DE EXPOSIÇÃO DO HOMEM:

	ESTUDOS PRE-CLINICOS A SEREM REALIZADOS:
— Dose única ou dose administradas no período de 24 horas	— Agudo e doses repetidas
— Administração até 7 dias	— Agudo e subcrônico
— Administração até 30 dias	— Agudo e crônico
— Administração além de 30 dias	— Agudo e crônico

A duração dos estudos crônicos e sub-crônicos dependem do tempo de exposição do homem. Quando a administração intermitente no homem é de tal forma freqüente que resulta em mais de 30 dias de exposição em um período de um ano, ou quando a retenção após uma única dose é muito prolongada, deve-se realizar também os estudos crônicos.

5 — TOXICIDADE AGUDA

Os estudos de toxicidade aguda devem ser planejados de tal modo que seja possível obter:

- a) Um índice de letalidade (não necessariamente com alto nível de pressão estatística).
- b) O modo pelo qual o medicamento induz agudamente a morte.
- c) Estabelecer uma relação quantitativa entre as doses administradas e os sinais de toxicidade, incluindo-se alterações de peso corporal e consumo de alimentos, observações comportamentais, bioquímicas (sangue e urina), hematológicas e histopatologia.

- d) Todos os animais que morrem devem ser necropsiados e os demais devem ser sacrificadas e necropsiados até o final do período de observação.
- e) O período de observação ideal devem ser de 14 dias e nunca inferior a 7.
- f) Grupos controles devem ser realizados (Animais injetados apenas com o veículo e animais não tratados).

6 — TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS

Deve-se utilizar 3 níveis de doses espaçadas geometricamente, sendo a menor correspondente à maior dose que não produz efeitos detectáveis após uma única administração.

Sempre que possível os estudos devem ser planejados de modo que as alterações produzidas pela droga durante o tratamento possam ser comparadas aos níveis de pré-tratamento para cada animal.

A avaliação deve ser a mais ampla possível incluindo-se necessariamente observações comportamentais, perfis bioquímico (sangue e urina), alterações hematológicas e histopatológicas.

7 — TOXICIDADE SUBCRÔNICA E CRÔNICA

1) Deve-se utilizar 3 níveis de doses espaçadas geometricamente sendo a menor correspondente à maior dose que não produz efeitos detectáveis após uma única administração.

2) Duração dos estudos (já descritos anteriormente).

- 3) A avaliação deve ser a mais ampla possível incluindo-se necessariamente observações comportamentais, perfil bioquímico (sangue e urina), alterações hematológicas e histopatologia.
- 4) Sempre que possível a escolha da espécie para os estudos subcrônicos e crônicos devem levar em conta a semelhança farmacocinética com o ser humano.
- 5) Se nos estudos crônicos a droga é adicionada ao alimento ou a água, deve-se assegurar: a) sobre sua estabilidade nestas condições; b) ajustar as concentrações no alimento ou na água de modo a manter as doses diárias administradas constante em relação ao peso do animal.

8 — ESTUDOS COMPLEMENTARES

Deve-se realizar estudos complementares procurando evidenciar:

- a) Mutagenicidade
- b) Embriofetotoxicidade
- c) Fertilidade e performance reprodutiva
- d) Carcinogenicidade
- e) Farmacocinética

9 — VIAS ESPECIAIS

Em relação aos medicamentos utilizados por vias especiais (p. ex.: nasal, retal, intravaginal, dérmica, etc) deve-se realizar os ensaios pré-clínicos utilizando-se uma via parenteral bem como realizar estudos apropriados procurando detectar efeitos locais.

Art. 53 — Os estudos de toxicologia pré-clínica necessários para cada fármaco estarão em função, deste fármaco em particular, da toxicologia potencial conhecida de outros com estrutura química similar e da via e tempo de administração que se pretenda utilizar no ser humano.

Art. 54 — O emprego de seres humanos para pesquisa de novos fármacos, nas fases de 1 a IV, somente poderá ser iniciado mediante expressa autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde, devidamente credenciado pelo Conselho Nacional de Saúde. As instituições de saúde deverão solicitar, sem prejuízo de outras exigências cabíveis o seguinte:

1. Farmacologia básica e pré-clínica da droga;
- II. Informação prévia, se existente, sobre a farmacologia clínica nos casos de fases II, III, IV e provas de biodisponibilidade quando necessária.

Art. 55 — Os estudos de farmacologia clínica fase 1, de novas drogas antineoplásticas e de outras com índice terapêutico muito reduzido serão permitidas quando:

- I. Estejam fundamentados em estudos pré-clínicos que demonstrem a atividade farmacológica da droga e indiquem com clareza as características de sua toxicidade;
- II. Sejam realizados somente em voluntários com a enfermidade específica em estágio avançado, confirmada por métodos diagnósticos adicionais, que não hajam apresentado resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais a nova droga poderá oferecer um benefício terapêutico.

Art. 56 — No tratamento de urgência em condições que ameaçam a vida de uma pessoa, quando se considere necessário usar uma droga em fase de pesquisa ou um medicamento conhecido empregando indicações, doses e

vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, o médico deverá obter autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção a saúde e o consentimento Pós-Informação do indivíduo ou do seu representante legal, segundo os seguintes critérios:

1 — O Comitê de Ética deverá ser informado: a) previamente, caso o pesquisador possa prever a necessidade do uso da droga; b) retrospectivamente, se o uso da droga, a indicação, dose ou via de administração novas surgirem como necessidade não prevista. Em ambos os casos, o Comitê emitirá parecer favorável ou contrário ao uso planejado ou a repetição do uso não previsto da droga.

II — O Termo de Consentimento Pós-Informação será obtido do indivíduo objeto da pesquisa, do seu representante legal ou do familiar mais próximo, exceto quando a condição do indivíduo o incapacite ou o impeça de outorgá-lo, o representante legal ou familiar não estejam disponíveis e deixar de usar a droga represente um risco quase absoluto de morte.

CAPITULO IX

DA PESQUISA DE OUTROS RECURSOS NOVOS

Art. 57 — Este capítulo trata do estudo de materiais, enxertos, transplantes, próteses, procedimentos físicos, químicos e cirúrgicos, instrumentos, aparelhos, órgãos artificiais e outros métodos de prevenção/diagnóstico, tratamento e reabilitação realizados em seres humanos.

Art. 58— Toda pesquisa a que se refere este Capítulo deverá contar com a autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde. Para tanto, as instituições deverão manter a documentação exigida no Artigo 20 deste regulamento, além da seguinte:

1 — Fundamentos científicos, informação sobre a experimentação prévia realizada em animais, em laboratórios e

II — Estudos prévios de investigação clínica, caso existam

Art. 59 — Todas as pesquisas sobre enxertos e transplantes deverão observar, além das disposições aplicáveis ao presente regulamento, o estipulado em matéria de controle sanitário da disposição de órgãos, tecidos e cadáveres de seres humanos.

CAPITULO X

DA PESQUISA COM MICROORGANISMOS

PATOGÊNICOS OU MATERIAL BIOLÓGICOS QUE POSSA CONTE-LOS

Art. 60 Às instituições de saúde nas quais se realizem pesquisas com microorganismos patogênicos ou material biológico que possa contê-los, deverão:

1. Contar com instalações e equipamentos de laboratório de acordo com as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde, de modo a garantir a contenção física adequada à manipulação segura de tais germes;

- II. Elaborar manual de procedimentos para os laboratórios de microbiologia e colocá-lo à disposição do pessoal técnico e administrativo dos referidos laboratórios;
- III. Treinar o pessoal sobre a manipulação, transporte, utilização, descontaminação e eliminação de material biológico contaminado;
- IV. Determinar a necessidade de vigilância médica do pessoal que participe das investigações e, se for o caso, implementá-la;
- V. Estabelecer programa de supervisão da segurança nos laboratórios de microbiologia;
- VI. Dispor de informação atualizada sobre a segurança dos equipamentos, a disponibilidade de sistemas de contenção, normas e regulamentos, riscos envolvidos e outros aspectos relacionados.

Art. 61 — Os laboratórios de pesquisa microbiológica serão classificados em três categorias, a saber:

1. Laboratório Básico de Microbiologia;
- II. Laboratório de Segurança Microbiológica, e
- III. Laboratório de Máxima Segurança Microbiológica.

Art. 62— O manual de procedimentos que se refere o Artigo 60 descreverá os seguintes aspectos:

1. Práticas de laboratórios;
- II. Segurança pessoal dos funcionários;
- III. Manejo e manutenção de instalações e equipamentos;
- IV. Situações de urgência;
- V. Restrições de entrada e trânsito;

VI. Recepção e transporte de materiais biológicos;

VII. Eliminação de lixo contaminado;

VIII. Descontaminação e

IX. Outros aspectos necessários para que se consiga a segurança microbiológica.

Art. 63 — O pesquisador principal determinará, conforme as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde, o tipo de laboratório no qual deverá ser realizada a pesquisa proposta, bem como os procedimentos pertinentes levando-se em conta o grau de risco de infecção que apresentam os microorganismos a serem utilizados.

Art. 64— Para avaliar o grau de risco de infecção a que se refere o artigo anterior, o Ministério da Saúde emitirá a norma técnica correspondente e classificará os microorganismos em quatro grupos segundo os seguintes critérios:

Grupo de risco 1: Microorganismos que representam escasso risco para o indivíduo e para a comunidade;

Grupo de risco II: Microorganismos que representam risco moderado para o indivíduo e limitado para a comunidade;

Grupo de risco III: Microorganismos que representam risco elevado para o indivíduo e limitado para a comunidade, e

Grupo de risco IV: Microorganismos que representam risco elevado para o indivíduo e para a comunidade.

Art. 65— Os microorganismos classificados nos grupos de risco 1 e II deverão ser manipulados em laboratórios do tipo básico para microbiologia, empregando laboratórios de segurança quando se considere necessário.

Art. 66 — Os microorganismos classificados no grupo de risco III deverão ser manipulados em laboratórios de segurança microbiológica.

Art. 67 — Os microorganismos classificados no grupo de risco IV deverão ser manipulados em laboratórios de máxima segurança microbiológicas, sob autorização e controle das autoridades sanitárias correspondentes.

Art. 68 — Durante o desenvolvimento das pesquisas referidas neste capítulo o pesquisador principal terá sob sua responsabilidade:

I. Determinar os riscos reais e potenciais das pesquisas propostas e dar conhecimento aos pesquisadores associados e demais pessoas participantes do projeto de pesquisa;

II. Determinar o nível apropriado da contenção física, selecionar as práticas microbiológicas e adequadas e planejar procedimentos para atender a possíveis acidentes no decorrer da pesquisa e instruir o pessoal participante sobre estes aspectos;

III. Zelar para que o pessoal participante cumpra com os requisitos de profilaxia médica, vacinações ou provas sorológicas;

IV. Supervisionar para que o transporte de materiais infecciosos se faça de forma apropriada, de acordo com as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde.

Art. 69 — Os comitês de Segurança Biológica das instituições de atenção à saúde deverão realizar visitas periódicas para avaliar o cumprimento das medidas e recomendar modificações das práticas de laboratórios, incluindo a suspensão temporária ou definitiva das pesquisas que representam um risco não controlado de infecção ou contaminação para os trabalhadores de laboratórios, a comunidade ou meio ambiente.

CAPITULO XI

PESQUISAS QUE IMPLIQUEM NA CONSTRUÇÃO E MANEJO DE ÁCIDOS NUCLEICOS RECOMBINANTES

Art. 70— Este capítulo trata de pesquisas que impliquem na construção e manejo de ácidos nucleicos naturais ou sintéticos.

Art. 71 — As pesquisas com ácidos nucleicos recombinantes deverão ser planejadas de modo a se obter o máximo nível de contenção biológica, selecionando os sistemas hospedeiros e vetores adequados que afastem probabilidade de disseminação fora do laboratório das moléculas recombinantes, tendo-se em conta a orientação do material genético e as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde.

Art. 72 — O pesquisador principal, de acordo com seu superior hierárquico, com o Comitê de Segurança Biológica e com o titular da instituição de saúde, determinará, conforme as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde, o tipo de laboratório de microbiologia no qual realizar-se-ão as pesquisas referidas neste Capítulo, levando-se em consideração a origem do material genético que se pretende replicar.

Art. 73 — Faz-se necessária a autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde para o início dos seguintes tipos de pesquisas:

I. Formação de ácido desoxirribonucleico recombinante derivado de microorganismos patogênicos classificados nos grupos de risco III e IV citados no artigo 64 deste regulamento, bem como, a formação de material

genético recombinante derivado de células que são infectadas por tais agentes, independentemente do sistema hospedeiro e vetor que se utilize;

II. Construção intencional de ácidos nucleicos recombinantes para induzir a biossíntese de toxinas potentes para os vertebrados;

III. Liberação intencional no ambiente de qualquer microorganismo que contenha ácido nucleico recombinante;

IV. Transferência de resistência aos antibióticos a microorganismos que não a adquirem na natureza, se tal transferência puder afetar a negativamente o emprego do antibiótico em medicina humana

V. Pesquisa de microorganismo com ácidos nucleicos recombinantes em cultivos maiores do que 10 litros devido ao fato de que sua contenção física e biológica é mais difícil, a menos que as moléculas recombinantes hajam sido caracterizadas rigorosamente e se demonstre a ausência de genes perigosos dentre elas. Ficam excluídos aqueles processos de caráter industrial e agropecuário não relacionados direta e especificamente com as atividades estabelecidas no Artigo 2 do presente regulamento.

CAPITULO XII

PESQUISA COM ISOTOPOS RADIOATIVOS; DISPOSITIVOS E GERADORES DE RADIAÇÕES IONIZANTES E ELETROMAGNÉTICAS

Art. 74 — As pesquisas que impliquem no uso de seres humanos para fins médicos de isótopos radioativos e dispositivos geradores de radiações

ionizantes e eletromagnéticas deverão ser realizadas em conformidade com as leis, regulamentos, normas sobre segurança radiológica, bem como com as disposições emitidas pelo Ministério da Saúde e no âmbito de sua competência, a Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Art. 75 — Nas instituições de Saúde onde se realizem estas pesquisas o Comitê de Segurança Biológica zelará para que em cada laboratório haja uma pessoa responsável pela segurança radiológica e física perante a Comissão Nacional de Energia Nuclear, com a finalidade de cumprimento dos requisitos de segurança.

Art. 76 — São atribuições do responsável pela segurança radiológica referido no artigo anterior:

- I. Definir, implantar e vigiar o cumprimento das medidas de segurança radiológica e física;
- II. Elaborar manual de procedimentos disponíveis para todo o pessoal, descrevendo os procedimentos de identificação e controle das fontes de radiação, zonas permitidas e restritas, registro e controle da dose equivalente do pessoal ocupacionalmente exposto e do ambiente, treinamento e exames médicos do pessoal ocupacionalmente exposto, plano de emergência em casos de acidentes que contaminem o pessoal ou o meio ambiente, e
- III. Treinamento do pessoal sobre procedimentos de trabalho, característico do laboratório e equipamentos.

Art. 77 — Todo o pessoal envolvido direta ou indiretamente neste tipo de pesquisa deverá estar adequadamente informado pela pessoa responsável pela segurança radiológica e física dos riscos à saúde que representam as doses de radiação a que estão expostos e deverá conhecer os princípios

básicos de radioproteção, tais como: blindagem, tempo de exposição, distância e controle da contaminação e resíduos radioativos.

Art. 78 — Nestas pesquisas, o pessoal ocupacionalmente exposto deverá ser maior de 18 anos. Quando se tratar de mulheres em idade fértil, as exposições deverão ser distribuídas o mais uniformemente possível no tempo, com o objetivo de proteger, se for o caso, o embrião durante o período de organogênese, antes que haja o diagnóstico de gravidez.

As mulheres grávidas só poderão continuar o trabalho que as exponha ocupacionalmente, se assegurar que as exposições se distribuirão o mais uniformemente possível no tempo e quando seja improvável que recebem um terço de dose equivalente anual que deverá ser especificada nas normas de biossegurança de acordo com a energia radioativa específica.

As mulheres grávidas ou em período de lactação não deverão trabalharem lugares onde exista risco de incorporação de material radioativo.

Art. 79 — As instituições de saúde onde se realizem pesquisas com materiais radioativos deverão nomear um médico ou instituição de atenção médica que será responsável pela realização de exames médicos no pessoal ocupacionalmente exposto com o objetivo de:

1. Determinar a aptidão, do ponto de vista de saúde, para realizar trabalho considerado, antes que se exponha a radiações;
- II. Identificar alterações na saúde que possam resultar da exposição e radiações durante o desempenho do trabalho e
- III. Detectar efeitos tardios das radiações.

Art. 80— As pesquisas que impliquem na exposição de seres humanos a radiações ionizantes deverão:

1. Justificar-se somente quando não seja possível obter as mesmas informações com menor risco mediante pesquisas que utilizem outras técnicas e
- II. Ser planejada otimizando a proteção às pessoas, de maneira que a radiação que estas recebam se reduza ao mínimo razoável que permita a obtenção da informação desejada.

Art. 81 — Nas pesquisas sem benefícios direto ao indivíduo participante, os limites de dose equivalente, limites secundários, limites derivados e os limites autorizados, deverão ser especificados no protocolo de pesquisa, levando-se em consideração se trata-se de radiação externa ou interna, tendo como base as normas emanadas da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

É proibida a pesquisa que inclua a exposição de mulheres grávidas a materiais radioativos ou dispositivos geradores de radiação ionizante.

Art. 82 — Nas pesquisas nas quais haja benefício direto ao indivíduo participante, o critério para limitar as doses de radiações deve ser o mesmo que se aplica para outras exposições realizadas por razões médicas, como aquelas devidas a procedimentos de diagnóstico e tratamento.

CAPITULO XIII

DOS COMITÊS INTERNOS NAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Art. 83 — Em toda instituição de saúde credenciada pelo Conselho Nacional de Saúde na qual se realize pesquisa deverá existir:

1. COMITÊ DE ÉTICA caso se realize pesquisas em seres humanos;

II. COMITÊ DE SEGURANÇA BIOLÓGICA caso se realize pesquisas que envolvam a utilização de dispositivos geradores de radiações ionizantes e eletromagnéticas, isótopos radiativos, microorganismos patogênicos, ácidos nucleicos recombinantes ou outros procedimentos análogos que possa representar risco para a saúde.

Art. 84 — O Conselho Nacional de Saúde emitirá as normas de credenciamento das instituições habilitadas a desenvolver pesquisas em seres humanos.

Art. 85 — As principais atribuições dos comitês constituídos nas instituições de atenção a saúde são:

I. Autorizar a realização de pesquisas em seres humanos;

II. Orientar os pesquisadores quanto aos aspectos éticos e de segurança biológica;

III. Enviar à Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos o protocolo inicial, relato dos eventuais efeitos adversos e o relatório final da pesquisa, quando se tratar de procedimento novo, conforme Capítulo III; e

IV. Zelar para a correta aplicação deste regulamento e demais dispositivos aplicáveis à pesquisa em seres humanos.

Art. 86 — A pesquisa somente poderá ser iniciada após parecer favorável, por escrito, do Comitê de Ética e do Comitê de Segurança Biológica, conforme o caso, tendo informado ao responsável pela instituição de atenção à saúde.

Art. 87 — O Comitê de Ética será composto de, pelo menos 6 membros dos quais 5 com experiência em pesquisa na área de saúde e escolhidos por seus pares.

Art. 88 — O Comitê de Ética deverá, preferencialmente, ser constituído por pessoas de ambos os sexos. Pelo menos um dos membros deve ser pessoa

não pertencente ao quadro de pesquisadores da instituição de saúde. Não devem participar do comitê pessoas diretamente envolvidas nos projetos de pesquisa em discussão.

Art. 89 — O Comitê de Segurança Biológica será constituído por, pelo menos, 3 pessoas com conhecimento científico e experiência capazes de assegurar que as atividades de pesquisa se realizem sob adequadas condições de segurança.

Art. 90— Caso não seja possível encontrar nos quadros da instituição de saúde pessoas adequadas para constituir os comitês, o diretor da mesma poderá solicitar a colaboração de comitês constituídos em outras instituições de saúde existentes na mesma região ou regiões geográficas adjacentes.

Art. 91 — É atribuição do Comitê de Ética emitir parecer sobre os aspectos éticos das pesquisas propostas, mediante a revisão dos riscos, dos benefícios, do Termo de Consentimento Pós-Informação, entre outros, contidos nos protocolos de pesquisa, de modo a garantir o bem-estar e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas.

Art. 92 — É atribuição do Comitê de Segurança Biológica emitir parecer técnico a respeito dos aspectos de segurança biológica das pesquisas propostas mediante a revisão das instalações, dos materiais e métodos envolvidos, a fim de garantir a proteção da integridade dos indivíduos profissionalmente expostos, dos indivíduos objeto da pesquisa, da comunidade e do meio ambiente.

Art. 93 — Os Comitês e as autoridades envolvidas manterão sob caráter confidencial as informações recebidas dos pesquisadores.

CAPITULO XVI

EXECUÇÃO DA PESQUISA NAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Art. 94 — A realização da pesquisa estará sob a responsabilidade de um pesquisador principal, o qual deverá ser profissional de saúde com formação acadêmica e experiência adequadas à direção do trabalho a ser realizado.

Art. 95 — Para os efeitos deste regulamento são considerados profissionais de saúde, os médicos, odontológicos, farmacêuticos-bioquímicos, bioinédicos, biólogos, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, médicos-veterinários, ortopédicos e outros que venham ser estabelecidos em lei.

Art. 96 — O pesquisador principal encarregar-se-à da direção técnica dos trabalhos e terá as seguintes atribuições.

- I. Preparar o protocolo de pesquisa;
- II. Garantir o cumprimento dos procedimentos estabelecidos no protocolo e solicitar autorização para modificações nos casos necessários por motivo éticos ou de segurança;
- III. Documentar e registrar todos os dados gerados no decorrer da pesquisa;
- IV. Formar um arquivo sobre a pesquisa, o qual conterà o protocolo, as modificações do mesmo, as autorizações, os dados gerados, o relatório final e todos os demais documentos relacionados com a pesquisa;
- V. Selecionar o pessoal participante da pesquisa proporcionando as informações e o treinamento necessários ao desempenho de suas funções,

bem como, mantê-los informados quanto aos dados gerados e quanto aos resultados obtidos;

VI. Elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais da pesquisa;

VII. As demais funções necessárias ao cumprimento da direção técnica da pesquisa.

Art. 97 — O pesquisador principal poderá publicar relatórios parciais e finais da pesquisa e difundir seus achados por outros meios, cuidando para que seja respeitado o caráter confidencial a que tem direito os indivíduos objeto da pesquisa. Deverá ser dado o devido crédito aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto.

Art. 98 — Fica revogada a Portaria nº 16 de 27.11.81, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos, que instituiu o Termo de Consentimento de Risco (TCR).

Art. 99 — Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

6.5 Resolução N.º 170/95 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 170, de 09 de novembro de 1995

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 08 e 09 de novembro de 1995, 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**:

1- Criar Grupo Executivo de Trabalho ligado ao Conselho Nacional de Saúde para rever e atualizar a Resolução CNS nº 01/88, que trata de pesquisas em seres humanos;

2- Designar para compor o Grupo Executivo de Trabalho referido no item anterior, os seguintes membros:

- . Willian Saad Hossne;
- . Sérgio Ibiapina Ferreira Costa;
- . Artur Custódio Moreira de Souza;
- . Fátima de Oliveira;
- . Leocir Pessini;
- . Simone Nogueira;
- . Roque Monteleone;
- . Jorge Bermudez;
- . Márcio Fabre;
- . 04 (quatro) integrantes da Comissão Intersetorial de Ciência e Tecnologia - CICT/CNS;
- . 01 (um) farmacólogo clínico a ser designado pelo Conselho Nacional de Saúde, a partir de indicações feitas por entidades representativas do setor;
- . 01 (um) empresário a ser designando pela Confederação Nacional da Indústria - CNI.

ADIB D. JATENE

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 170, de 09 de novembro de 1995, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ADIB D. JATENE

Ministro de Estado da Saúde

6.6 Resolução N.º 173/95 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 173, de 09 de novembro de 1995

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Quinquagésima Reunião Ordinária, realizada nos dias 08 e 09 de novembro de 1995, 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, **considerando que:**

- a) a Resolução CNS nº 01/88, cumpriu importante função no desenvolvimento da pesquisa no Brasil;
- b) dificuldades foram observadas na operacionalização da referida Resolução;
- c) verificou-se uma grande evolução da Ciência e Tecnologia de 1988 até o presente, **resolve:**

Determinar que o processo de revisão e atualização da Resolução CNS nº 01/88 seja desenvolvido em observância ao seguinte Plano de Trabalho, aprovado no Plenário do Conselho Nacional de Saúde.

PLANO DE TRABALHO

- Do Objeto de Trabalho

O objeto central do trabalho de revisão é referente aos *aspectos éticos da pesquisa em saúde envolvendo seres humanos*.

- Dos Objetivos

O trabalho de revisão se propõe a:

- . Atualizar e preencher lacunas existentes na Resolução CNS nº 01/88;
- . Normatizar separadamente alguns campos temáticos de alta relevância, que não são contemplados ou se encontram misturados no bojo da Resolução CNS nº 01/88;
- . Definir a sistemática de sua operacionalização, assegurando os mecanismos de implantação, implementação e acompanhamento das normas de pesquisa em saúde envolvendo seres humanos.

- Da Metodologia

A revisão contemplará duas vertentes de trabalho. A primeira, diz respeito à redação propriamente dita de nova Resolução do CNS, contendo os aspectos que serão objeto de revisão, atualização ou acréscimo. A segunda vertente refere-se a deflagração de processo nacional envolvendo diversos setores da sociedade brasileira e do governo contemplando sete campos temáticos específicos.

A minuta contendo a proposta inicial de revisão deverá estar elaborada até o final do mês de março de 1996, em conformidade com os seguintes cronograma e tarefas:

- 1- identificar e notificar os diferentes setores da sociedade civil e do governo que participarão do processo da revisão e distribuir o texto atual da Resolução CNS nº 01/88, aos diversos setores identificados - **15.01.96;**
- 2- informe ao Plenário do Conselho Nacional de Saúde e compilação e síntese da contribuições produzidas pelos setores consultados - **10.03.96;**
- 3- consolidação e conclusão do texto da revisão da Resolução nº 01/88 - **31.03.96;**
- 4- informe ao Plenário do Conselho Nacional de Saúde e distribuição do texto revisto aos setores envolvidos - **15.04.96;**

6.7 Resolução N.º 196/96 – Conselho Nacional de Saúde

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).
Cumpra 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 eticidade 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-offício* 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

6.8 Resolução N.º 251/97 – Conselho Nacional de Saúde

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

6.9 Resolução N.º 292/99 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE RESOLUÇÃO Nº 292, DE 08 DE JULHO DE 1999

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua Octogésima Oitava Reunião Ordinária, realizada nos dias 07 e 08 de julho de 1999, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e **CONSIDERANDO** a necessidade de regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos), atribuição da CONEP conforme item VIII.4.d da mesma Resolução, no que diz respeito à área temática especial “*pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior*” (item VIII.4.c.8), **RESOLVE** aprovar a seguinte norma:

- I – Definição: São consideradas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira, as que envolvem, na sua promoção e/ou execução:
- a) a colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas;
 - b) o envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano;
 - c) o envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para agregação nos resultados da pesquisa;
 - d) os estudos multicêntricos internacionais.

I.1 – Respeitadas as condições acima, não se incluem nessa área temática:

- a)** pesquisas totalmente realizadas no país por pesquisador estrangeiro que pertença ao corpo técnico de entidade nacional;
- b)** pesquisas desenvolvidas por multinacional com sede no país.

II – Em todas as pesquisas deve-se:

- II.1** – comprovar a participação brasileira e identificar o pesquisador e instituição nacionais co-responsáveis;
- II.2** – explicitar as responsabilidades, os direitos e obrigações, mediante acordo entre as partes envolvidas.

III – A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, da qual esta é parte complementar da área temática específica.

III.1 – Resoluções do CNS referentes a outras áreas temáticas simultaneamente contempladas na pesquisa, deverão ser cumpridas, no que couber.

IV – Os ônus e benefícios advindos do processo de investigação e dos resultados da pesquisa devem ser distribuídos de forma justa entre as partes envolvidas, e devem estar explicitados no protocolo.

V – O pesquisador e a instituição nacionais devem estar atentos às normas e disposições legais sobre remessa de material para o exterior e às que protegem a propriedade industrial e/ou transferência tecnológica (Lei nº 9.279 de 14/05/96 que regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial, Decreto nº 2.553/98 que a regulamenta e Lei nº 9.610/98 sobre direito autoral), explicitando, quando couber, os acordos estabelecidos,

além das normas legais vigentes sobre remessa de material biológico para o exterior.

VI – Durante o decurso da pesquisa os patrocinadores e pesquisadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP, informações relevantes de interesse público, independentemente dos relatórios periódicos previstos.

VII – Na elaboração do protocolo deve-se zelar de modo especial pela apresentação dos seguintes itens:

VII.1 – Documento de aprovação emitido por Comitê de Ética em Pesquisa ou equivalente de instituição do país de origem, que promoverá ou que também executará o projeto.

VII.2 – Quando não estiver previsto o desenvolvimento do projeto no país de origem, a justificativa deve ser colocada no protocolo para apreciação do CEP da instituição brasileira.

VII.3 – Detalhamento dos recursos financeiros envolvidos: fontes (se internacional e estrangeira e se há contrapartida nacional/institucional), forma e valor de remuneração do pesquisador e outros recursos humanos, gastos com infra-estrutura e impacto na rotina do serviço de saúde da instituição onde se realizará. Deve-se evitar, na medida do possível, que o aporte de recursos financeiros crie situações de discriminação entre profissionais e/ou entre usuários, uma vez que esses recursos podem conduzir a benefícios extraordinários para os participantes e sujeitos da pesquisa.

VII.4 – Declaração do promotor ou patrocinador, quando houver, de compromisso em cumprir os termos das resoluções do CNS relativas à ética na pesquisa que envolve seres humanos.

VII.5 – Declaração do uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, de todos os que vão manipular o material.

VII.6 – Parecer do pesquisador sobre o protocolo, caso tenha sido impossível a sua participação no delineamento do projeto.

VIII – Dentro das atribuições previstas no item VIII.4.c.8 da Resolução nº 196/96, cabe à CONEP, após a aprovação do CEP institucional, apreciar as pesquisas enquadradas nessa área temática, ainda que simultaneamente enquadradas em outras.

VIII.1 – Os casos omissos, referentes aos aspectos éticos da pesquisa, serão resolvidos pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

JOSÉ SERRA

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 292, de 08 de julho de 1999, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

JOSÉ SERRA

Ministro de Estado da Saúde

6.10 Resolução N.º 301/2000 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 301, DE 16 DE MARÇO DE 2000

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Nonagésima Quinta Reunião Ordinária, realizada nos dias 15 e 16 de março de 2000, 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, **considerando**,

- a responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa, tendo constituído a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP;
- as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos, Resoluções CNS 196/96, 251/87 e 292/99;
- a discussão de propostas de modificação da Declaração de Helsinque, pautada para a Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, a realizar-se em outubro/2000 em Edimburgo;
- a representação da Associação Médica Brasileira na referida Assembléia;

RESOLVE:

1 - Que se mantenha inalterado o Item II.3 da referida Declaração de Helsinque: "Em qualquer estudo médico, a todos os pacientes, incluindo àqueles do grupo controle, se houver, deverá ser assegurado o melhor tratamento diagnóstico ou terapêutico comprovado".

2 - Manifestar-se contrariamente às alterações propostas, sobretudo a referente ao uso de placebo diante da existência de métodos diagnósticos e terapêuticos comprovados.

3 - Instar à Associação Médica Brasileira que este posicionamento seja remetido com a presteza necessária aos organizadores da Assembléia Geral da Associação Médica Mundial.

JOSÉ SERRA

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 301, de 16 de março de 2000, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

JOSÉ SERRA

Ministro de Estado da Saúde

6.11 Resolução N.º 303/2000 – Conselho Nacional de Saúde

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 303, DE 06 DE JULHO DE 2000

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde, em sua Nonagésima Nona Reunião Ordinária, realizada nos dias 05 e 06 de julho de 2000, 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 necessidade de regulamentação complementar da Resolução CNS nº 196/96 (Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos), atribuição da CONEP conforme item VIII.4.d da mesma Resolução, no que diz respeito à área temática especial "reprodução humana" (item VIII.4.c.2), resolve aprovar a seguinte norma:

I – Definição: Pesquisas em Reprodução Humana são aquelas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva da pessoa humana.

II – Nas pesquisas com intervenção em:

- Reprodução Assistida;
- Anticoncepção;
- Manipulação de Gametas, Pré-embriões, Embriões e Feto
- Medicina Fetal

O CEP deverá examinar o protocolo, elaborar o Parecer consubstanciado e encaminhar ambos à CONEP com a documentação completa conforme Resolução CNS nº 196/96, itens VII.13.a, b; VIII.4.c.2.

Caberá à CONEP a provação final destes protocolos.

III – Fica delegada ao CEP a aprovação das pesquisas envolvendo outras áreas de reprodução humana.

IV – Nas pesquisas em Reprodução Humana serão considerados "sujeitos da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos da mesma.

V – A presente Resolução incorpora todas as disposições contidas na Resolução CNS 196/96, da qual esta faz parte complementar e em outras resoluções do CNS referentes a outras áreas temáticas, simultaneamente contempladas na pesquisa, que deverão ser cumpridas no que couber.

JOSÉ SERRA

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

Homologo a Resolução CNS nº 303, de 06 de julho de 2000, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

JOSÉ SERRA

Ministro de Estado da Saúde

7 REFERÊNCIAS

Albrecht TL, Blanchard C, Ruckdeschel JC, Coover M, Strongbow R. Strategic physician communication and oncology clinical trials. *J Clin Oncol*. 1999;17:3324-32.

Alderson P, Goodey C. Theories of Consent. *BMJ*. 1998; 317:1313-15.

Associação Médica Mundial. *Declaração de Helsinki adotada na 18ª Assembléia Geral* (Helsinki, Finlândia, 1964) [citado 04 abr 2004]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin1.htm> .

Biehl M, Halpern-Felsher BL. Adolescents` and adults` understanding of probability expressions. *Journal of Adolescent Health*. 2001;28:30-5.

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 196, de 10 de Outubro de 1996* [citado 24 set 2003a]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso196.doc> .

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 251, de 07 de Agosto de 1997* [citado 02 out 2003b]. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso251.doc> .

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 292, de 08 de Julho de 1999*

[citado 07 out 2003c]. Disponível em:

<http://conselho.saude.gov.br/docs/Reso292.doc> .

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 301, de 16 de Março de 2000*

[citado 23 mar 2004d]. Disponível em:

<http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/organizacao/cepsms/0009/Reso301.pdf> .

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 303, de 06 de Julho de 2000*

[citado 23 mar 2004e]. Disponível em:

<http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/organizacao/cepsms/0009/Reso303.pdf> .

BRASIL. Ministério da Saúde. *Resolução Nº 304, de 09 de Agosto de 2000*

[citado 23 mar 2004f]. Disponível em:

<http://www.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/organizacao/cepsms/0009/Reso304.pdf> .

Brody, BA. A historical introduction to the requirement of obtaining informed consent from research participants. In: *Informed consent in medical research*.

London: British Medical Journal Books; 2001. Cap.2, p.7-14.

Bunker JP. Commentary on “Ethics and clinical research”. In: *Informed consent in medical research*. London: British Medical Journal Books; 2001. p.37-8.

Chen DT, Miller FG, Rosenstein DL. Clinical research and the physician-patient relationship. *Ann Intern Med.* 2003;138(8):669-72.

Clarke VA, Ruffin DL, Hill DJ, Beamen AL. Ratings of orally presented verbal expressions of probability by a heterogeneous sample. *J Appl Soc Psychol.* 1992;22:638-56.

Clotet J,; Francisconi CF; Goldim JR. Conceito e atualidade do consentimento informado. In: *Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil.* Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000. Cap.1, p.13-27(a).

Clotet J, Francisconi CF, Goldim JR. Histórico do consentimento informado. In: *Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil.* Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000. Cap.2, p.29-56(b).

Clotet J; Francisconi CF; Goldim JR. Histórico do consentimento informado. IN: *Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil.* Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000. Cap.2, p.73-84(c).

Clotet J; Francisconi CF, Goldim JR. Capacidade para consentir. IN: *Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil.* Porto Alegre: EDIPUCRS; 2000. Cap.3, p.57-72(d).

Cohn LD; Schydlower M; Foley J; Copeland RL. Adolescents' misinterpretation of health risk probability expressions. *Pediatrics.* 1995;95(5):713-6.

Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde. *Resoluções do Conselho Nacional de Saúde* [citado 22 mar 2004]. Disponível em: <http://www6.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/organizacao/cepsms/0009>

CREMESP. *Juramento de Hipócrates* [citado 12 nov 2003]. Disponível em: http://www.cremesp.org.br/historico/hipocrates/jur_hipocrates.htm .

Csillag C, Schor N. O pesquisador-médico: da academia às parcerias. *Rev Assoc Med Bras*. 1999;45(2):152-6.

Dainesi MS. A crescente importância da pesquisa clínica no Brasil. *Cad Med Farm*. 2002;1:7-10.

DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ*. 2003;22:151-85.

Dobson R. Patients prefer “medical labels” to lay language, study finds. *BMJ*. 2003;326:1105.

Dunn LB, Jeste DV. Enhancing informed consent for research and treatment. *Neuropsychopharmacol*. 2001;24(6):595-607.

Edelson PJ. Henry K Beecher and Maurice Pappworth: informed consent in human experimentation and the physicians` response. In: *Informed consent in medical research*. London: British Medical Journal Books; 2001. Cap.4, p.20-7.

Freitas CBD. Atualização da Declaração de Helsinki. *Cad Ética Pesq.* 2000;3(6):10-3.

Gadelha CAG, Quental C, Fialho BC. Saúde e inovação: uma abordagem sistêmica das indústrias da saúde. *Cad Saúde Pública.* 2003;19(1):47-59.

Gattellari M, Butow PN, Tattersail MHN. Informed consent: what did the doctor say? *Lancet.* 1999;353:1713.

Getz K. Informed Consent Process - A Survey of Subjects Assesses Strengths and Weaknesses. *Appl Clin Trials.* 2002;nov: 30-6.

Getz K, Borfitz D. Historical Events That Have Shaped Human Subject Protections. In: *Informed Consent – A Guide to the Risks and Benefits of Volunteering for Clinical Trials.* Boston: Thomson/CenterWatch; 2003. p.97-121(a).

Getz K, Borfitz D. Giving Your Informed Consent. In: *Informed Consent - A Guide to the Risks and Benefits of Volunteering for Clinical Trials.* Boston: Thomson/CenterWatch; 2003. p.70-96(b).

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Princípio do respeito à pessoa ou da autonomia* [citado 11 out 2003a]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/autonomi.htm> .

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Princípio da beneficência* [citado 01 nov 2003b]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/benefic.htm> .

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Princípio da não-maleficência* [citado 06 nov 2003c]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/naomalef.htm> .

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Primeira utilização de um contrato de pesquisa* [citado 19 nov 2003d]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/beaumont.htm> .

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Consentimento informado – primeiro uso em sentença judicial* [citado 19 nov 2003e]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/salgo.htm> .

Goldim JR. Núcleo interdisciplinar de bioética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Consentimento informado no Brasil – primeiras normas* [citado 19 nov 2003f]. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/consbras.htm> .

Grande encontro reúne comitês de ética em pesquisa. *Cad Med Farm.* 2003;2(2):4-5.

Guidelines for the Conduct of Research Involving Human Subjects at the National Institutes of Health. Revisada 02/março/1995 [citado 08 nov 2003]. Disponível em: http://ohsr.od.nih.gov/guidelines.php3#x_part3 .

Guimarães JA. A pesquisa médica e biomédica no Brasil. Comparações com o desempenho científico brasileiro e mundial. *Cienc Saúde Coletiva*. 2004;9:303-27.

Hall A. The role of effective communication in obtaining informed consent. In: *Informed consent in medical research*. London: British Medical Journal Books; 2001. Cap.29, p.291-8.

Hoffner C, Cantor J, Badzinski DM. Children`s understanding of adverbs denoting degree of likelihood. *J Child Lang*. 1990;17:217-31.

Hossne WS. *O poder e as injustiças nas pesquisas em seres humanos* (Congresso Mundial de Bioética, Brasília, 2002) [citado 24 set 2003]. Disponível em:- <http://conselho.saude.gov.br/comissao/eticapesq.htm> .

IFPMA – *International Conference on Harmonization* – ICH past and future [citado 24 set 2003]. Disponível em: <http://www.ifpma.org/ich8.html> .

Investigational New Drug Applications: *Proposed amendment to clinical hold regulations for products intended for life-threatening diseases*. [citado 18 nov 2003]. 1997; 62(185) - Proposed Rules - Page 49946-49954. Federal Register. 24 September 1997. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/womcl.html> .

Ishikawa H, Takayama T, Yamazaki Y, Seki Y, Katsumata N. Physician-patient communication and patient satisfaction in Japanese cancer consultations. *Soc Sci Med.* 2002;55:301-11.

Kaufmann CL. Informed consent and patient decision making: two decades of research. *Soc Sci Med.* 1983;17(21):1657-64.

Kenney RM. Between never and always. *N Engl J Med.* 1981;305(18):1097-8.

King NMP, Cross AW. Children as decision makers: guidelines for pediatricians. *J Pediatr.* 1989;115:10-6.

Lings P, Evans P, Seamark D, Seamark C, Sweeney K, Dixon M, Gray DP. The doctor-patient relationship in US primary care. *J Royal Soc Med.* 2003;96:180-4.

Llewellyn-Thomas HA, McGreal MJ, Thiel EC, Fine S, Erlichman C. Patients' willingness to enter clinical trials: measuring the association with perceived benefit and preference for decision participation. *Soc Sci Med.* 1991;32(1):35-42.

McLean SAM. Informed consent, medical research and the competent adult. In: *Informed consent in medical research.* London: British Medical Journal Books; 2001. Cap.15, p.166-72.

Maguire P, Pitceathly C. Key communication skills and how to acquire them. *BMJ*. 2002;325:697-700.

Mayo Clinic. *Kids in research: making the decision* [cited 2002 dec 27]. Disponível em: <http://www.mayoclinic.com/invoke.cfm?id=DI00034> .

Mazur DJ, Hickam DH. Patients` interpretation of probability terms. *J Gen Int Med*. 1991;6:237-40.

Mazur DJ, Merz JF. Patients` interpretations of verbal expressions of probability: implications for securing informed consent to medical interventions. *Behav Sci Law*. 1994;12:417-26.

Meisel A, Roth LH. Toward an informed discussion of informed consent: a review and critique of the empirical studies. *Arizona Law Rev*. 1983;25:265-346.

Morel CM. A pesquisa em saúde e os objetivos do milênio: desafios e oportunidades globais, soluções e políticas nacionais. *Cienc Saúde Coletiva*. 2004;9(2):261-70.

Mullet E, Rivet I. Comprehension of verbal probability expressions in children and adolescents. *Lang Comm*.1991;11(3):217-25.

Muñoz DR. O controle ético da pesquisa clínica em seres humanos. *Cad Med Farma*. 2003;2(2):16-8.

Pellegrini Filho A. *Ciencia en pro de la salud*. In: Organización Panamericana de la Salud; 2000. Publicación Científica y Técnica No. 578.

Piola SF, Vianna SM, Osório RG. Saúde no Brasil na década de 1990. In: *Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada – IPEA / Diretoria de Estudos Sociais - DISOC*. 2002. [citado 31 ago 2004]. Disponível em: <http://www.ipea.gov.br>.

Post LF, Blustein J, Gordon E, Dubler NN. Pain: ethics, culture, and informed consent to relief. *J Law Med Ethics*. 1996;24(4):348-59 [citado 01 nov 2003]. Disponível em: http://www.aslme.org/pub_jlme/24.4i.php .

Schraiber LB. *O médico e seu trabalho – limites da liberdade*. São Paulo: Hucitec; 1993.

Schraiber LB. *Medicina tecnológica e prática profissional contemporânea: novos desafios, outros dilemas* [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1997.

Schwartzman S. A pesquisa científica e o interesse público. *Rev Bras Inov*. 2002;1(2):361-95

Sharp SM. Improving the process of obtaining informed consent. *Appl Clin Trials*. 2001;jan:32-8.

Sommerville A. Informed consent and human rights in medical research. In: *Informed consent in medical research*. London: British Medical Journal Books; 2001. Cap.24, p.249-56.

Sousa LCS. A questão do consentimento. *Cad Ética Pesq*. 2002;5(10):28-30.

Sutherland HJ, Llewellyn-Thomas HA, Lockwood GA, Trichler DL, Till JE. Cancer patients: their desire for information and participation in treatment decisions. *J Royal Soc Med*. 1989; 82:260-3.

The Belmont Report – Office of the Secretary: *Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research* – The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research – April 18, 1979 [cited 2003 oct 11]. Disponível em: <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm> ..

Towle A, Godolphin W. Framework for teaching and learning informed shared decision making. *BMJ*. 1999;319:766-9.

Vormittag F. Evolução e crescimento da pesquisa clínica no Brasil. *Cad Med Farma*. 2003;2:12-3.

Wilfond, B. *Empirical research on informed consent*. Palestra proferida na Conference on Ethical Aspects of Clinical Research, São Paulo-SP, 08 junho 2004.

World Health Organization. Terminology Information System. *Glossary* [cited 2003 oct 17]. Disponível em:

<http://www.who.int/health-systems-performance/docs/glossary.htm> ..

Zago MA. A pesquisa clínica no Brasil. *Cienc Saúde Coletiva*. 2004;9(2):363-74.

* De acordo com:

Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

8 APÊNDICE

8.1 Aprovação do protocolo de pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq



HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa


APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 28.11.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 921/02, intitulado: "O termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa em seres humanos na área de saúde: uma revisão crítica", apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA.

Pesquisador(a) Responsável: **PROFA. DRA. HILLEGONDA MARIA DUTILH NOVAES**

Pesquisador(a) Executante: **DR. SÉRGIO SLAWKA**

CAPPesq, 28 de Novembro de 2002.


PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

RECEBIDO SPG

5.12.02

ASS: