



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE**

ANA TERESA ROCCO SUASSUNA

**QUESTÕES ÉTICAS EM ENSAIOS CLÍNICOS FINANCIADOS
POR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Rio de Janeiro

2017

ANA TERESA ROCCO SUASSUNA

**QUESTÕES ÉTICAS EM ENSAIOS CLÍNICOS FINANCIADOS
POR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, de instituições de ensino superior associadas, como requisito final à obtenção do Título de Doutor em Bioética orientada pela Professora Doutora Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Rio de Janeiro

2017

S939

Suassuna, Ana Teresa Rocco.

Questões éticas em ensaios clínicos financiados por indústria farmacêutica / Ana Teresa Rocco Suassuna. – Rio de Janeiro: UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ, 2017.

153 f.; 30 cm.

Orientador: Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rego.

Tese (Doutorado) - UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, 2017.

Referências: f. 142-151

1. Laboratórios. 2. Farmacêuticos. 3. Ensaio clínico. 4. Ética em pesquisa. 5. Conflito de interesses. 6. Experimentação humana. 7. Bioética. I. Palácios, Marisa. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. III. Universidade Federal Fluminense. IV Universidade do Estado do Rio de Janeiro. V. Fundação Oswaldo Cruz. VI. Título.

CDD 171.7

FOLHA DE APROVAÇÃO

ANA TERESA ROCCO SUASSUNA

QUESTÕES ÉTICAS EM ENSAIOS CLÍNICOS FINANCIADOS POR INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva (PPGBIOS), como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Bioética.

Aprovado em:

Presidente da Banca e Orientadora
Prof^ª. Dr.^a. Marisa Palácios da Cunha e Melo de Almeida Rêgo
IESC/UFRJ

Prof^º Dr. Alexandre Costa
IESC/UFRJ

Prof^º Dr. Alexandre Palma
EEFD/UFRJ

Prof^º. Dr. Carlos Alberto Guimarães
HUCFF/F. Medicina/UFRJ

Prof^º Dr. Sergio Rêgo
IESC/UFRJ

Nossos conhecimentos fizeram-nos céticos; nossa inteligência, empedernidos e cruéis. Pensamos em demasia e sentimos bem pouco.

Mais do que de máquinas, precisamos de humanidade. Mais do que de inteligência, precisamos de afeição e doçura. Sem essas virtudes, a vida será de violência e tudo será perdido.

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Marisa Palácios

À minha orientadora minha imensa gratidão!!

Você tem a arte de ensinar, que não está apenas contido no aprendizado acadêmico. Amplia-se para a vida. A verdadeira inspiração foi perceber que é possível alinhar pensamento e ação e ter o resultado refletido na conduta com as pessoas. Agradeço, sobretudo, sua paciência e carinho ao me orientar.

Banca examinadora

Quero agradecer a todos e a cada um de vocês. Pois vocês formam uma SUPER banca examinadora! Cada um dentro dos seus saberes e modalidades de avaliação. Quero ser um profissional melhor e vocês certamente me ajudam nesse desejo.

Agradeço, em especial, ao Profº Carlos Alberto Guimarães por autorizar o acesso aos dados dos protocolos, informações fundamentais, para o desenvolvimento do estudo.

Carlos e Filhos

Foi uma trajetória dura, com alguns obstáculos colocados pela vida. Porém, sem questionamentos sobre as minhas escolhas, permitindo que eu me realize plenamente.

"As pessoas não se precisam, elas se completam... não por serem metades, mas por serem inteiras dispostas a dividir objetivos comuns, alegrias e vida".

Mario Quintana

RESUMO

SUASSUNA, Ana Teresa Rocco. **Questões éticas em ensaios clínicos financiados por indústria farmacêutica**. Tese (Doutorado em Bioética) – UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 2017.

O Objetivo do estudo é a análise da eticidade da pesquisa, sob a perspectiva dos princípios do Relatório *Belmont* e das regulamentações Brasileiras, dos protocolos de ensaios clínicos, com novos fármacos, financiados por Indústria farmacêutica. O método foi baseado na análise de conteúdo temático de Bardin. O *corpus* do estudo foi constituído de 37 protocolos de ensaios clínicos aprovados por um CEP de um Hospital Universitário no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014, obtidos da Plataforma Brasil em 12/12/2014. Foram levantados os possíveis problemas éticos a partir da leitura dos documentos, identificando as questões que estavam em desacordo como os princípios do Relatório *Belmont*. Após essa etapa, os problemas éticos identificados foram categorizados em grandes grupos temáticos. As categorias de análises foram constituídas pelas situações de risco adicional para o participante, seus direitos fundamentais e o relacionamento instituído entre patrocinador e pesquisador. A partir dessa configuração, procedeu-se a discussão das questões levantadas com a literatura. Foram encontrados documentos com informações divergentes nos protocolos e informações aos participantes de pesquisa que não foram integralmente comunicadas, em alguns casos os desenhos dos estudos não favoreceram a minimização de danos aos participantes como propõe a regulamentação brasileira ou situações em que a facilitação no acesso aos potenciais participantes de pesquisa poderia ser considerada uma forma de coação. A Conclusão da análise qualitativa demonstrou que em muitos protocolos, as regras seguidas são as descritas pelos laboratórios farmacêuticos, mesmo que estejam em confronto com os cuidados elementares e prescritos pelas regulações brasileiras quanto aos cuidados com os participantes de pesquisa. Medidas adicionais de segurança e proteção precisam ser implementadas.

Palavras-chave: Laboratórios farmacêuticos. Ensaio clínico. Ética em pesquisa. Conflito de interesses. Participantes de pesquisa. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

ABSTRACT

SUASSUNA, Ana Teresa Rocco. **Questões éticas em ensaios clínicos financiados por indústria farmacêutica**. Tese (Doutorado em Bioética) – UFRJ/UFF/UERJ/FIOCRUZ. Programa de Pós-Graduação em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, 2017.

This study objects to analyze ethics in research, under the Belmont Report and Brazilian regulations perspectives, in addition to clinical essays protocols and new medicines financed by the pharmaceutical industry. The method was based on the analysis of Bardin thematic content. The corpus of this study was made from 37 clinical essays protocols approved by a University's Hospital Research Ethics Committee (REC) in the period from January 2012 to December 2014, obtained at "Plataforma Brasil" in 12/12/2014. Possible ethical problems were found after reading the documents, and aspects in disagreement with the principles of the Belmont Report identified. After this stage, the identified ethical problems were categorized in big thematic groups. The categories of analysis were composed by situations of additional risk to participants, their fundamental rights and the instituted relationship between researcher and sponsor. The discussion of questions brought by the literature proceeded from this point. Documents containing conflicting information from protocols were found as much as information that was not entirely communicated to patients. Some studies do not favor the minimization of damages to patients as proposed by the Brazilian regulation, or situations in which the facilitation of access to potential participants could be considered one way to coerce them. The conclusion of the qualitative analysis demonstrated that in many protocols, the rules followed were those described by pharmaceutical labs, even if they were in the opposite direction of the elementary cares prescribed by Brazilian regulations regarding cares to research participants. Additional security and protection measures need to be implemented.

Keywords: Pharmaceutical labs. Clinical essays. Research ethics. Conflict of interests. Research Participants and Consent Form.

LISTA DAS ABREVIATURAS E SIGLAS

AMA	American Medical Association Associação Médica Americana
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CDC	Centers for Disease Control and Prevention Centro de Controle e Prevenção de Doenças
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CEPOA	Centro de Estudos e Pesquisas Oculistas Associados
CFM	Conselho Federal de Medicina
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas
CMD	Data Monitoring Committee Comitê de monitoramento de dados
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CRO	Contract research organization Organização de pesquisa por contrato
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DDCM	Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DOU	Diário Oficial da União
EAS	Evento Adverso Grave (sério)
EUA	Estados Unidos da América
FDA	Food and Drug Administration
GCP/ICH	Guideline for Good Clinical Practice/ Harmonized Tripartite Guideline Boa Prática Clínica / Orientação Tripartida Harmonizada
HHS	Department of Health and Human Services Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas
IDMC	Independent Data-Monitoring Committee

Comitê Independente de Monitoramento de Dados

INAF	Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional
IRB	Institutional Review Board Comitê de Revisão Institucional
LSU	Louisiana State University
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MS	Ministério da Saúde
NBAC	The National Bioethics Advisory Commission Comissão Nacional Consultivo de Bioética
NIH	National Institutes of Health Institutos Nacionais de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
SWO	Southwestern Oncology Group
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UIS	UNESCO Institute for Statistics Instituto de Estatística da UNESCO
UNESCO/UN	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UNION	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease União Internacional contra a Tuberculose e Doenças Pulmonares
WHO	World Health Organization Organização Mundial da Saúde (OMS)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
1 ÉTICA EM PESQUISA	17
1.1 RELATÓRIO BELMONT	17
1.2 BELMONT: CRÍTICAS, EMENDAS E REFORÇO	22
2 INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS, ENSAIOS CLÍNICOS E CONFLITOS DE INTERESSES	39
2.1 INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E UNIVERSIDADES	39
2.2 ÉTICA NOS ENSAIOS CLÍNICOS	42
2.3 CONFLITOS DE INTERESSES	45
3 REGULAMENTAÇÕES BRASILEIRAS	52
3.1 SISTEMA CONEP/CEP	52
3.2 ANVISA	54
3.3 TRÂMITE PARA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS E OBTENÇÃO DE REGISTRO PARA NOVOS FÁRMACOS	55
3.4 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)	56
4 QUESTÕES ÉTICAS DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	58
4.1 LEGIBILIDADES EM SAÚDE	58
4.2 RELAÇÃO MÉDICO-PARTICIPANTE DE PESQUISA	62
4.3 VULNERABILIDADE	64
5 OBJETIVOS	69
5.1 OBJETIVO GERAL	69
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	69
6 MATERIAIS E MÉTODOS	70
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	77
7.1 INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE OS PROTOCOLOS	77
7.1.2 Sobre os Laboratórios Farmacêuticos	81
7.1.3 Sobre as drogas em estudo	82
7.1.4 Desenho dos estudos	84

7.2 PROBLEMAS ÉTICOS RELACIONADOS À POSSIBILIDADE DE RISCOS ADICIONAIS	85
7.2.1 Duplo papel médico e pesquisador	85
7.2.2 Autonomia do paciente.....	90
7.2.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	92
7.2.3.1 <i>Legibilidade</i>	93
7.2.3.2 <i>Informações divergentes</i>	98
7.2.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e Placebo	101
7.2.5 Washout.....	106
7.2.6 Subestudos: Imunogenicidade, Farmacocinético, Farmacodinâmica, Farmacogenética. Envio de material Biológico para o exterior. Biobanco e Biorrepositório	107
7.2.7 Drogas de imitação	110
7.3 GARANTIAS ÉTICAS DE PROTEÇÃO E ASSISTÊNCIA AO PARTICIPANTE DA PESQUISA	112
7.3.1 Assistência e proteção aos participantes da pesquisa.....	113
7.3.2 Companheiras dos participantes de pesquisa	118
7.3.3 Acesso à medicação pós-estudo	122
7.3.4 Confidencialidade	124
7.3.5 Menção a remuneração do pesquisador	125
7.3.6 Ressarcimento ao participante de pesquisa	127
7.4 RELAÇÃO PATROCINADOR E PESQUISADOR	128
7.4.1 Comitê de Monitoramento de dados (CMD) e Conflitos de Interesses	129
7.4.2 Política de publicação dos resultados da pesquisa.....	131
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES	135
REFERÊNCIAS	142
APÊNDICE	152
APÊNDICE A - LISTA DOS PROTOCOLOS EXCLUÍDOS DA AMOSTRA DA TESE COM OS RESPECTIVOS MOTIVOS	153

INTRODUÇÃO

O Brasil estruturou o sistema - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - incorporado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS) e alicerçado pela Resolução 196/96, como a instância de revisão ética do país, para as pesquisas com seres humanos. As normas éticas propostas tiveram a finalidade de instituir orientações à sociedade, especialmente aos pesquisadores e centros de pesquisas.

Após atualização, a Resolução CNS nº466/12 é o regulamento vigente, sendo complementada por resoluções do CNS para situações específicas. O balizamento ético em uma pesquisa, concebida pelo sistema CONEP/CEP, é de assegurar à proteção, o respeito, autonomia, a segurança e a justiça aos participantes das pesquisas.

Os protocolos de ensaios clínicos são importantes para o desenvolvimento de novos fármacos. Têm como finalidade debelar ou amenizar sintomas de doenças que acometem a população. Para tanto, é fundamental que seja avaliado, quanto ao índice de toxicidade, eficácia e segurança das drogas que estão em estudo. Entretanto, para obter resultados confiáveis, é necessário que as drogas em estudo, sejam testadas em indivíduos humanos enfermos. Os pacientes pelas suas enfermidades se encontram em situação vulnerável. Porém, a vulnerabilidade não é entendida somente relacionada à enfermidade, mas se estende também, para aspectos socioeconômicos e para a falta de representatividade social.

Por outro lado, os estudos de ensaios clínicos, são normalmente financiados por indústrias farmacêuticas. Como setor comercial, pretende que o produto que está sendo desenvolvido, tenha a eficácia comprovada em período mais breve possível, para obter o retorno do investimento realizado. Procura assim, se aliar aos pesquisadores de reconhecimento acadêmico-científico, para obter maior credibilidade para o seu produto. Além disso, médicos-pesquisadores que atuam em hospitais universitários recrutam seus próprios pacientes para se inserirem em suas pesquisas.

O contexto do trabalho refere-se à avaliação ética, na perspectiva das regulações nacionais e dos princípios de *Belmont*, dos protocolos de ensaios clínicos aprovados por um CEP de um Hospital Universitário. A partir do conteúdo descrito nos documentos dos protocolos, em comparação aos princípios éticos delineados para a pesquisa clínica, debate-se sobre o desencontro de expectativas, entre pesquisador e participante de pesquisa, no ambiente onde se desenvolvem os estudos.

O hospital em questão combina a rotina de assistência ao desenvolvimento de pesquisas. A fácil acessibilidade aos doentes / participantes de pesquisa é o cenário propício

para a discussão acerca da relação de confiança estabelecida pelos pacientes em relação aos seus médicos. A relação fiduciária entre médicos e pacientes, pressupõe obrigações com o cuidado, proteção e segurança dos pacientes, que são prerrogativas, também, esperadas pelos doentes - que a supremacia da ação clínica do médico será a favor de suas necessidades terapêuticas.

As situações possíveis de conflitos de interesses têm como contexto, finalidades e expectativas divergentes dos envolvidos. Os patrocinadores financiam os ensaios clínicos, visando o lucro; os pesquisadores com o propósito de adquirir o máximo de informações possível sobre o produto em estudo se submetem a regras dos patrocinadores, que em algumas ocasiões são contraditórias as regulações vigentes; os doentes, a parte mais vulnerável dessa conjuntura, têm esperanças no tratamento de suas enfermidades.

A discussão centra-se na possibilidade de riscos adicionais aos participantes de pesquisa diante do conflito de interesses e o desvio da atenção primária do médico com os cuidados com o seu paciente. O TCLE é considerado como o documento comprobatório que a livre escolha do paciente foi respeitada na determinação de participação no ensaio clínico. Por essa razão, foi o instrumento principal de análise neste estudo. A linguagem complexa e o uso de termos técnicos são fatores que dificultam a compreensão dos participantes de pesquisa e por consequência, não atende a finalidade do pleno esclarecimento.

Tendo em vista, que a Resolução CNS n° 466/12 é a diretriz regulatória no desenvolvimento deste estudo e que incorpora princípios relacionados à Bioética, dentre eles, os que se baseiam no Relatório *Belmont*, no intuito de aprofundar o debate sobre o tema que norteia a ética em pesquisa, buscou-se a discussão, para além de seus defensores, sendo considerados também, os autores críticos dos princípios de *Belmont*.

O Relatório *Belmont* (1979) foi fruto do trabalho da Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental criada pelo Governo Norte Americano, com a missão de elaborar premissas éticas fundamentais para compreensão das questões que envolvessem a pesquisa com seres humanos. Desde a sua divulgação, passou a ter grande importância para a área médica, instituindo, regras gerais éticas e normas comportamentais, que influenciaram as pesquisas biomédicas e também, a prática médica. O Relatório *Belmont* tem como arcabouço os princípios de Respeito às pessoas, Beneficência e Justiça.

Assim foi construído o primeiro capítulo tendo como centro o Relatório *Belmont*. Diversos autores reforçaram ou criticaram as premissas éticas de *Belmont*, ampliaram ou

acrescentaram novas preocupações éticas, ponderadas por novas preocupações com o tema da ética em pesquisa. A aplicação dos princípios gerais às pesquisas envolvendo humanos resulta em três requisitos práticos: a defesa da autonomia através do consentimento livre e esclarecido, a necessidade de um balanço positivo na avaliação de risco-benefício, e a seleção justa dos participantes de pesquisa.

A reflexão que motivou a realização desse estudo tem como enquadramento a discussão das situações em conflitos de interesse que estão em desacordo com as regulações e com os princípios éticos inerentes as pesquisas clínicas, a regulamentação brasileira e sua respectiva operacionalização pelo sistema CONEP/CEP, adicionando-se a essa reflexão, o estado de vulnerabilidade dos participantes, podendo significar um risco adicional. A indagação realizada é se, ao proceder à avaliação dos protocolos de pesquisa com novos fármacos, a regulamentação brasileira e sua operacionalização pelo CEP favorecem uma análise ética adequada aos princípios norteadores do Relatório *Belmont*, (1979). O protocolo de pesquisa refere-se ao conjunto de documentos que inclui o projeto de pesquisa, a demonstração das etapas anteriores, diversas declarações entre outros documentos necessários para uma adequada avaliação ética. Neles estão contidos, também, os compromissos formais de garantir a proteção e a segurança dos participantes de pesquisa.

A preocupação inicial foi com as situações de conflitos de interesses que pudessem impactar nos cuidados dos participantes de pesquisa. Porém, na medida em que foi evoluindo o estudo, percebeu-se a importância de proceder a uma análise ética, em largo espectro, para poder apreender as situações que podem ter potencial de ocasionar prejuízos aos participantes de pesquisa. O conflito de interesses será, então, considerado nessa análise, na medida em que pode representar um risco em potencial para a segurança e proteção dos participantes de pesquisa. A pretensão com o estudo é o de fomentar a análise de protocolos de pesquisa em base de valores morais como os princípios do Relatório *Belmont*. Regras prescritivas existem e devem ser respeitadas. Porém, existem questões que transcendem o formal que precisam ser desvendadas e discutidas no âmbito do sistema CONEP/CEP.

Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho foi o de analisar de forma abrangente a eticidade dos protocolos aprovados pelo CEP, sob a ótica dos princípios de *Belmont*, tendo como base de dados, o conjunto de documentos encaminhados pelos pesquisadores como parte do processo de submissão à apreciação do CEP.

Para Angell (2014), os hospitais acadêmicos, frequentemente, são escolhidos para desenvolver os ensaios clínicos multicêntricos com novos fármacos. No Brasil essa condição

é reproduzida. O CEP escolhido pertence a um Hospital Universitário, onde são realizadas investigações com financiamento de laboratórios farmacêuticos para o teste de novas drogas.

O CEP tem como atribuição revisar todos os protocolos de pesquisa que envolva indivíduos humanos. Está sob sua responsabilidade a deliberação acerca da eticidade das pesquisas executadas na instituição. Deve, portanto, basear sua análise, em salvaguardar os direitos e assegurar a integridade dos participantes de pesquisa.

No segundo capítulo, é retratada a discussão de Angell (2014) sobre a aproximação dos laboratórios farmacêuticos com os pesquisadores, intensificada a partir da Lei Americana Bayh-Dole, votada em 1980. Para ela, a falta de monitoramento dessa relação, transforma o ambiente de produção do conhecimento que tradicionalmente era independente e imparcial em um cenário comercial. O que pode corromper os valores acadêmicos, como a integridade dos dados coletados, a objetividade e transparência científica.

No mesmo capítulo são discutidos também, como os patrocinadores podem influenciar o desenvolvimento dos ensaios clínicos. Desde a concepção do desenho do estudo até à imposição de uma política de publicação que privilegia o domínio absoluto no controle do que pode ser divulgado. É debatida que a abordagem das situações com potencial risco deve ser uma preocupação ética dos profissionais envolvidos nas pesquisas. Questões que se originam dos estudos randomizados controlados por placebo, infligindo a *equipose* aliado a determinações de um período de *washout*, significando a ampliação do risco aos participantes de pesquisa.

Foram realçadas as dificuldades relacionadas à duplicidade de papéis do médico e do pesquisador. O vínculo ora existente, entre o paciente e o médico, pode impulsionar que o paciente, abra mão de sua deliberação autônoma e aceite ser inserido na pesquisa, que o seu médico, tem também a função de pesquisador. O paciente percebe o médico como o agente que age em seu melhor interesse. A falta de compreensão plena, do participante de pesquisa, sobre a diferenciação da abordagem clínica com vista aos seus cuidados e a inserção dele como participante de pesquisa induz a eles, a falsa ideia de que estão sendo tratados com os melhores métodos terapêuticos existentes. Não fazem considerações, a respeito do risco dos níveis de toxicidade que estão expostos ou que as dosagens prescritas são no intuito de demarcar a segurança e eficácia da substância em estudo e não definidas para atender suas necessidades terapêuticas.

Fechando o capítulo são abordadas as situações que podem significar conflito de interesses, segundo a definição de Thompson (1993). Apontando para a necessidade do

reconhecimento, por parte do profissional médico e instituições. Adiciona-se ainda a necessidade de transparência no lidar com suas possíveis influências, especialmente, em alusão ao médico deixar de atender aos alicerces da profissão, no que se referem aos cuidados com a saúde e com bem-estar de seu paciente, rompendo, assim, a responsabilidade fiduciária que pressupõe a confiança.

O terceiro capítulo diz respeito às Regulamentações Brasileiras. O sistema CONEP/CEP e a ANVISA, ambas originárias do Ministério da Saúde. Embora, com demarcações diferenciadas de ações, suas funções se complementam no processo de aprovação de novos fármacos. Como já citado, o Sistema CONEP/CEP visa à revisão ética dos projetos de pesquisa. Já a ANVISA estabelece as normas técnicas e fiscaliza as etapas do desenvolvimento do medicamento experimental.

No quarto capítulo são delineados os fatores que podem influenciar o processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido. O primeiro aspecto abordado é a legibilidade em saúde. A alfabetização em saúde é compreendida, como um conjunto de capacidades individuais e componentes culturais e sociais. O fato de ser apenas parcialmente, baseada em conhecimentos adquiridos do histórico de vida dos indivíduos, sugere que possa ser aprimorada e incentivada, através da intervenção educativa. No Brasil, o Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional (INAF), criado pelo Instituto Paulo Montenegro evidenciou em 2011 que apenas um em cada quatro brasileiros dominam plenamente as habilidades de leitura, escrita e matemática. Condição essa, que impacta diretamente na compreensão dos termos de consentimento livre esclarecido.

A relação médico-paciente e a vulnerabilidade do paciente são fatores de tensão ética. A necessidade de cuidado imposta pelo adoecimento do paciente e a intenção manifesta do pesquisador em inseri-lo em uma pesquisa clínica pode frustrar a expectativa de que o tratamento empreendido vá resultar em benefício para sua saúde, maior do que conseguiria em um atendimento ordinário, e promover a quebra na confiança entre eles.

No capítulo sexto descreve-se o método escolhido para a análise qualitativa do conteúdo dos protocolos de pesquisa, submetidos à Plataforma Brasil entre os anos de 2012 a 2014. Expõem-se os critérios para a delimitação do material do estudo, a saber: protocolos de estudos clínicos multicêntricos com financiamento das indústrias farmacêuticas. Descrevem-se com detalhes as etapas metodológicas percorridas para atingir os objetivos propostos.

O sétimo capítulo é voltado para a apresentação dos resultados e discussão do material organizado. São apresentadas e discutidas as categorias de análise resultantes do

desenvolvimento do estudo. Os fatores que concorrem para a potencialização dos riscos atinentes aos participantes de pesquisa no desenvolvimento dos ensaios clínicos.

A percepção da aceitação de forma acrítica das imposições dos patrocinadores nos protocolos impõe ameaça ética a conduta dos pesquisadores. Situações que podem ser percebidas como conflitos de interesses por parte dos pesquisadores, aliado ao fato, da omissão de informações de autointeresses, podem induzir a problemas éticos. A falta de cuidado, em de fato, esclarecer o participante de pesquisa, através do TCLE foi um elemento do comportamento do pesquisador visível na análise. A opção em atender preferencialmente as exigências do protocolo também foi palpável na interpretação do estudo. Mereceu destaque o grupo de mulheres, companheiras dos participantes de pesquisa, que foram consideradas como sendo vulneráveis, sem, contudo, merecer a atenção devida.

Outra questão levantada, nesse capítulo, possibilita a abordagem da inadequação ética da aceitação das premissas do patrocinador. Entretanto, relacionada ao próprio pesquisador. A política de publicação contida nos protocolos e a falta de importância dada aos contratos entre os laboratórios farmacêuticos e os pesquisadores. A situação levantada indica que os pesquisadores ao aceitarem as imposições de poder e controle, por parte dos patrocinadores, dos dados coletados se colocam em uma situação de vulnerabilidade.

A conclusão do estudo é que cuidados adicionais, além dos regulatórios, precisam ser compostos para garantir a avaliação ética plena dos protocolos. Os Princípios de *Belmont* que nortearam o estudo devem ser considerados, mais frequentemente, na análise dos protocolos pelo sistema CONEP/CEP. Princípios de beneficência e de respeito à pessoa aliado a reflexão das situações que podem envolver os conflitos de interesses, são alicerces importantes, na promoção do maior cuidado e proteção dos indivíduos vulneráveis que normalmente compõe o grupo dos participantes de pesquisa.

Como forma de atender as prerrogativas atuais no campo do princípio de justiça, é importante expandir o conceito delineado pelo Relatório *Belmont* para o descrito por King (2005) e por Shapiro e Meslin (2005).

1 ÉTICA EM PESQUISA

Os Princípios de *Belmont* foram elaborados a partir de um contexto de violação ética em pesquisa com seres humanos. O método de trabalho para o delineamento dos princípios foi à casuística, identificados, a partir dos eventos ocorridos. Dessa forma, o propósito foi de dispor proteção aos indivíduos, contra lesões devidas a sua participação nos experimentos.

Essa ênfase foi dada porque, na concepção dos autores do Relatório *Belmont*, os indivíduos que participavam dos ensaios clínicos, estavam, em certa medida, carregando um fardo em prol do bem público. Nessa perspectiva, a teoria do equilíbrio entre os princípios é a tentativa de balancear os direitos e interesses individuais com os da sociedade.

Como forma de atualização teórica desse tema, foram selecionados artigos que representam a contribuição de acadêmicos em Bioética que reavaliaram criticamente o relatório original. Revisitar os princípios de *Belmont* (1979) pode ser considerado como a ampliação do debate teórico dos princípios éticos diante dos novos desafios na investigação biomédica. A discussão gravita em torno dos princípios de *Belmont*, ora criticando-os, ora evocando sua força que ainda persiste até os dias atuais. Outros autores, não renunciaram aos princípios originais, mas os complementaram com novos preceitos.

1.1 RELATÓRIO BELMONT

Em 1974, foi instituído, nos EUA, a Lei Nacional de Pesquisa a “*National Commission For The Protection Of Human Subjects Of Biomedical and Behavioral Research*”. Como tarefa, foi dada a "Comissão Nacional" (referência à equipe de trabalho do Relatório *Belmont*), selecionar os princípios éticos que fundamentassem a condução da investigação biomédica e comportamental quando envolvessem seres humanos. A solicitação, do Governo e do congresso dos EUA, foi um ato de repúdio aos escândalos ocorridos no campo da pesquisa com seres humanos, conforme citado. O Relatório *Belmont* foi publicado em 1979.

Na época, o contexto de violação na condução ética em pesquisa com seres humanos, foi o determinante para a elaboração dos princípios, em especial, os seguintes casos: a) no Hospital Israelita de doenças crônicas de Nova York (1963), idosos doentes, receberam injeções de células vivas cancerígenas; b) no Hospital de Willowbrook (1950 a 1970), crianças especiais, receberam injeções de hepatite viral; c) ocorrido nos anos 40, mas somente descoberto em 1972, *Tuskegee study*, quando 400 negros com sífilis, não receberam qualquer tratamento, para que os pesquisadores observassem a evolução natural da doença.

O debate da Comissão Nacional envolveu delimitações, conceituais e éticas, relacionadas à investigação biomédica em contraponto a prática assistencial. Foi delineado no campo da investigação: balanceamento entre os potenciais riscos e os benefícios esperados; a adequação justa na seleção dos indivíduos; o enfoque na livre escolha dos indivíduos no processo de consentimento livre e esclarecido. São regras gerais, que têm como desígnio conceder a análise crítica para a prescrição de impasses éticos decorrentes de pesquisas envolvendo seres humanos.

Embora os princípios morais tenham sido discutidos individualmente, devem ser considerados em conjunto e não como princípios independentes. Não há um princípio prevalente e nem superior aos outros. A preocupação em salvaguardar os participantes de pesquisa, advém do fato de que a busca da produção do conhecimento científico pode ter um potencial de comprometer os direitos, os cuidados e o bem-estar desses participantes. A organização prática dos princípios pode ser descrita da seguinte forma: o respeito pelas pessoas se aplica ao consentimento livre e esclarecido, à beneficência se aplica à avaliação do risco-benefício, e à justiça se aplica à seleção dos participantes.

Cada princípio traz uma exigência moral de responsabilidade para a pesquisa. O princípio de respeito pelas pessoas pressupõe que o consentimento livre e esclarecido seja voluntário e que as pessoas com autonomia diminuída têm o direito à proteção. No caso do Relatório *Belmont* (1979), ao contrário de outras fontes regulatórias, o princípio de respeito à pessoa não se refere à proteção contra riscos, mas à proteção da autonomia e da dignidade da pessoa, incluindo a dignidade pessoal das pessoas incapazes de agir de forma autônoma, cujo envolvimento de um responsável autorizado é a garantia do consentimento livre (CHILDRESS; MESLIN; SHAPIRO, 2005).

O indivíduo com plena autonomia delibera livremente sobre todos os aspectos de sua vida. Cabe, na circunstância da pessoa autônoma, o respeito as suas razões e escolhas. Não se deve opor à sua opinião, desde que não traga prejuízos a terceiros. Não é certo também, sonegar informações fundamentais, que podem servir de base para um julgamento sensato. A pessoa capaz é aquela que não tem qualquer limitação intrínseca e extrínseca a sua liberdade de escolha. Porém, quando a autodeterminação é afetada, esses indivíduos necessitam de uma proteção efetiva, por exemplo, os indivíduos que serão participantes de pesquisa e tem sua capacidade diminuída, o grau de proteção é diretamente proporcional ao nível de risco que esse indivíduo pode estar exposto.

A aplicação desse princípio se relaciona ao processo de consentimento livre e esclarecido e se vincula a três disposições: informação, compreensão e voluntariedade. A informação de alguns itens considerados como imprescindíveis aos participantes de pesquisa, no processo de consentimento é consenso em vários documentos sobre o assunto. Entretanto, ainda suscita muitas discussões, no que diz respeito ao nível de aprofundamento das informações e como e quando serão informadas para que o participante de pesquisa realmente exerça sua escolha e autonomia.

O padrão de comunicação no consentimento livre e esclarecido dispõe a necessidade de elucidar que o procedimento que os indivíduos serão submetidos na investigação não visa o seu cuidado e sim a promoção do conhecimento. Importante também elucidar que pode haver benefícios, mas que têm também riscos, e que existe a prerrogativa de participar ou não da pesquisa.

As pesquisas que têm a omissão de informações aos participantes, só serão válidas eticamente se: tiver prejuízos metodológicos com a divulgação - a não comunicação não deve servir aos interesses do investigador; se não tiver riscos maiores do que o mínimo; e aquelas que têm um plano adequado para o acompanhamento e a divulgação dos resultados para os participantes. A supressão da comunicação sobre riscos não pode ser uma forma de facilitar o recrutamento dos participantes. Perguntas diretas exigem respostas verdadeiras aos participantes.

A forma de comunicação do consentimento livre e esclarecido aos participantes deve ter o intuito de possibilitar uma escolha com base em informações reais, para isso requer atenção para alguns requisitos. O investigador, que tem a obrigação de informar, deve escolher o momento oportuno, demonstrar disposição de tempo e vontade de esclarecer dúvidas e prover tentativas de adaptação de textos para viabilizar a plena compreensão dos participantes. Mesmo para os indivíduos considerados incapazes, deve-se respeitar sua liberdade de escolha até onde for possível. No caso de severa impossibilidade, terceiros reconhecidos como autoridade para agir em proteção a esses indivíduos incapazes poderão decidir pela participação ou não.

A voluntariedade para ser exercida não pode ser devido a imposições ou influências. Incentivos promovidos por pessoas com autoridade ou que têm o poder de executar sanções, podem pressionar inadequadamente os participantes, principalmente aqueles indivíduos mais vulneráveis.

O princípio da beneficência é compreendido como uma obrigação. Devem seguir três regras gerais: (1) não fazer mal, (2) maximizar os benefícios possíveis e minimizar os possíveis danos e (3) equilibrar os benefícios contra os riscos (THE BELMONT REPORT, 1979).

As três regras remetem a preocupação de beneficiar sem prejudicar o indivíduo, adiciona-se a máxima médica de que beneficiar seus pacientes é estar "de acordo com o seu melhor julgamento" (CHILDRESS; MESLIN; SHAPIRO, 2005, p. 258). Para concluir o que pode ser um benefício justificável, muitas vezes, exige que os indivíduos se submetam a algum grau de risco. "O problema colocado por estes imperativos é decidir quando é justificável buscar certos benefícios, apesar dos riscos envolvidos, e quando os benefícios devem ser desprezados por causa dos riscos" (CHILDRESS; MESLIN; SHAPIRO, 2005, p. 258).

Esse princípio, também dispõe sobre a proibição de impor risco de danos aos participantes de pesquisa, individualmente, em uma pesquisa. Entretanto, faz-se uma ressalva quando o resultado advindo dessa pesquisa possa beneficiar grande parte da população. O dilema ético prossegue nesses casos, quando persiste mais do que riscos mínimos sem perspectiva imediata de benefício direto para os indivíduos envolvidos. Existem os radicalmente contrários à aceitação de uma pesquisa nessas condições, mas também existem os defensores veementes, que argumentam que a exclusão dessas pesquisas tira a possibilidade de benefícios futuros. Esses dilemas são reivindicações contrárias, que certamente forçam escolhas difíceis.

A avaliação de riscos e benefícios é de responsabilidade do investigador. Possibilita a ele, rever e checar as informações que constam nos protocolos originais. A investigação deve estar balizada no equilíbrio entre o risco e o benefício para os participantes ou para a sociedade, com a geração de conhecimento, o que vincula essa avaliação ao princípio da beneficência.

A possibilidade de ocorrência de dano no participante de pesquisa se abriga no termo "risco". Em contraste, o termo "benefício" refere-se a um valor positivo agregado à saúde e ao bem-estar do participante e a geração de conhecimentos para a sociedade. Assim, Beneficência é o somatório da proteção contra riscos individuais e a preocupação com a perda de benefícios que poderiam ser obtidos com a investigação.

Por fim, o princípio da Justiça prescreve a pergunta chave no sentido da "equidade na distribuição": quem irá receber os benefícios da pesquisa e quem irá carregar seus fardos?

Outra maneira de conceber o princípio da Justiça "os iguais serão tratados igualmente" (THE BELMONT REPORT, 1979).

O valor para a pesquisa biomédica desse princípio está na forma de seleção que será adotada para o recrutamento dos participantes de pesquisa. É importante verificar se os indivíduos normalmente recrutados são aqueles com maior facilidade de acesso (por exemplo, prisioneiros, desordens mentais e pessoas internadas), por uma incapacidade de fazer escolhas ou por vulnerabilidade. O financiamento de pesquisas com recursos públicos impõe que a justiça somente será obtida se os bons resultados adquiridos do desenvolvimento desses estudos sejam para acesso de toda a sociedade e não apenas para os que podem arcar com os custos.

Tratar de forma equânime é no sentido de ser absolutamente imparcial na distribuição de responsabilidades e benefícios, compensando desvantagens eventuais em prol da igualdade. Nessa perspectiva, a justiça é alcançada quando o indivíduo é beneficiado ou quando são impostos encargos suportáveis, de acordo com as suas características individuais ou conjunturas. A apreciação da justiça na seleção de participantes de pesquisa deve ser realizada a nível social e individual. A justiça individual exige que não se privilegie com benefícios, alguns pacientes em detrimento de outros e nem que a seleção vise indivíduos em situação de inferioridade ou de desvantagem para pesquisas arriscadas.

No âmbito social, a justiça é no sentido de que os selecionados para participarem de uma pesquisa são pessoas que têm a capacidade de suportarem os ônus e que não estejam já muito sobrecarregados. Os pacientes internados já têm os encargos de sua enfermidade e somente devem ser selecionados para pesquisas que signifiquem adição de riscos que tenham um componente terapêutico para a doença apresentada. Negar um benefício a um indivíduo merecedor ou, ao contrário, instituir ônus maior a uma pessoa sem justificativa válida, é incorrer em uma injustiça. De forma simplificada, é dar a cada indivíduo o que lhe é devido.

Outra demanda feita aos especialistas membros do Relatório *Belmont* decorreu das diferenças no exercício da investigação biomédica e da prática terapêutica, a fim de proteger os sujeitos humanos. Segundo eles, o atendimento assistencial e a pesquisa são normalmente confundidos porque ocorrem no mesmo ambiente. Procuram assim, delimitar o termo "prática" como um conceito voltado para os cuidados médicos e para o bem-estar do doente individual. A base da ação de diagnóstico e da assistência é personalizada e serão propostos diante das necessidades individuais.

Em dissonância a este conceito, está o termo "investigação". Para os autores, a primazia é o teste de uma hipótese originado de um protocolo padrão e impessoal. Os pacientes não são considerados como os principais agentes e o objetivo é o aprimoramento do conhecimento científico. A ocorrência da "prática" e da "investigação" de forma conjunta, para eles não tem problema, desde que tenha como regra geral, na existência de uma investigação em curso, concomitante a uma atividade terapêutica, a avaliação ética adequada para garantir a proteção dos sujeitos humanos.

Não restam dúvidas sobre a importância histórica do relatório *Belmont*. A inserção de seus princípios nos regulamentos federais Americanos possibilitou a visibilidade e a importância do quadro analítico ético para as investigações biomédicas, proposto pelos autores. A discussão provocada pelo reforço aos princípios ou até de repúdio, é fundamental para reformulações de condutas profissionais mais éticas relacionadas às pesquisas envolvendo humanos.

1.2 BELMONT: CRÍTICAS, EMENDAS E REFORÇO

Todo o processo de desenvolvimento das novas tecnologias para a assistência não deve estar isento da reflexão moral e deve vir acompanhado do raciocínio ponderativo contínuo sobre os riscos e benefícios das ações, o respeito às pessoas envolvidas e a conquista da justiça diante das inúmeras situações que se apresentam. Para Jonsen (2005), a ética em pesquisa deve ser ativa, como forma de acompanhar o dinamismo da investigação científica. Especialmente, na reflexão ética, sobre as *fronteiras* de confluência dos princípios, nas situações que não foram previamente identificadas. A proposta de Jonsen (2005) é ancorada na teoria do casuísmo em que é a partir da análise dos casos concretos que a teoria vai se conformando.

Jonsen (2005) entende que novos documentos deveriam ser escritos como complemento ao que já é aceito e aplicado. Não é cabível, segundo o autor, que se considere que todas as questões éticas tenham sido contempladas. Novas implicações éticas devem ser descritas, diante da evolução científica, da confrontação e ponderação dos princípios diante de situações inesperadas e a investigação científica pressionada por demandas políticas e de obtenção de lucros.

Beauchamps (2005), antecipando-se a crítica de Jonsen (2005), relata que era a intenção da Comissão Nacional, que questões práticas fossem publicadas em volumes complementares ao Relatório *Belmont* (1979). Apesar, do fato do Relatório *Belmont* ter

levado seus princípios na direção de uma ética de investigação aplicada, Beauchamps (2005), revela que o relatório era para ser entendido como princípios de suporte moral para a ética em pesquisa e não como um receituário a ser cumprido.

Beauchamps (2005) também menciona questões de discordância dele e de Childress em relação às conclusões finais da Comissão Nacional. O princípio do respeito pelas pessoas, por exemplo, para eles, mescla dois princípios independentes: respeito à autonomia e a proteção de danos às pessoas incapazes. Além disso, também consideram que o princípio da beneficência deveria ser diferenciado do princípio da não-maleficência. Finaliza com uma crítica à Comissão Nacional, que na sua concepção tem uma visão utilitarista da beneficência, porque falha na proteção dos doentes, quando há expectativas de grande benefício social.

Levine (2005) concorda com Beauchamps e Childress, quando discute a separação entre os princípios de beneficência e não-maleficência. Para Levine (2005), a afirmativa da Comissão Nacional que a beneficência é uma obrigação, traz em seu arcabouço, a concepção, que qualquer pesquisa clínica expõe os indivíduos ao risco sem, muitas vezes, serem recompensados. Nesses casos, a justificativa para a submissão dos indivíduos aos riscos, se pauta na busca de benefícios para a coletividade. Entretanto, para Levine, a situação descrita acima, não desobriga o pesquisador de garantir o bem-estar dos participantes de pesquisa, que estão inseridos no processo de investigação, na busca de melhorar o conhecimento, em prol das pessoas no futuro.

O julgamento para uma relação equilibrada dos benefícios previstos e de riscos de danos requer que o investigador justifique seus objetivos para a realização da pesquisa e que os comitês de ética avaliem a adequação dos projetos para que os potenciais participantes, autonomamente, decidam sobre a sua participação ou não. Para isso, o projeto de pesquisa deve estar de acordo com as normas éticas, os riscos devem ser aceitáveis de serem suportados pelos participantes de pesquisa e que se tenha uma real previsão de obter benefícios para o coletivo.

A questão crítica sobre o Relatório *Belmont* para Churchill é a interpretação realizada ao princípio do respeito às pessoas. A intenção do autor é oferecer alternativa de leitura, para a compreensão frágil e distorcida da autodeterminação dada por *Belmont* (1979). O princípio do respeito às pessoas, do Relatório *Belmont* (1979), parte de duas premissas: os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos e suas opiniões devem ter "peso" e aqueles que não têm essa condição devem ser protegidos.

A primeira questão levantada por Churchill (2005) é que se é necessário reconhecer o "peso" da autoridade final de decisão dos indivíduos, implica que o juízo se localiza em algum lugar fora dos participantes de pesquisa, se presumindo assim, que seja no investigador. Para ele, aos investigadores é dada a orientação de demonstrar deferência às opiniões do participante de pesquisa, entretanto, não é requerido privilegiar suas escolhas no processo do consentimento informado. Nesse sentido, "pesar", nessa condição, remete ao paternalismo e evidencia uma noção de autonomia inepta.

Para Churchill (2005), a questão de destaque é que os investigadores não devem ser considerados como possuidores de um poder moral que conferem um "peso" nas decisões dos indivíduos. A autoridade de autodeterminação dos indivíduos não é autorizada pelos investigadores, ela decorre do simples fato deles serem pessoas. Para o autor, essa ênfase é falha no *Belmont* (1979). Desse modo, a autoridade dos participantes de pesquisa deve ser entendida como um direito incontestável, que a decisão deve ser independente, baseada somente, em seus próprios valores.

Assim, a sugestão de Churchill (2005) é que o "respeito pelas pessoas" não seja entendido como um princípio, sendo deslocado para a introdução, como a sustentação moral de todas as deliberações éticas, como um compromisso fundamental, no contexto da investigação com seres humanos. Como princípio, no seu lugar, situa-se, "o respeito pela autonomia".

Churchill (2005) complementa que respeitar os seres humanos como pessoas pode não ser compatível com honrar suas opções ponderadas. O respeito pelas pessoas no contexto da investigação clínica é admitir que os voluntários compartilhassem com os pesquisadores, a mesma virtude como humanos, e que as doenças e a condição de participantes de pesquisa não têm o poder de diminuir essa humanidade. Logo, respeitar a autonomia dos indivíduos é lidar com agentes morais livres, ativos, que refletem, deliberam e tomam suas decisões de forma independente. Esse princípio evoca a exigência legal da disponibilização plena das informações para que a escolha seja orientada. Impele também que os indivíduos decidam balizados em seus próprios valores. Respeitar a autonomia dos indivíduos significa simplesmente exaltar as suas escolhas.

Churchill (2005) ainda sugere que o tópico que está sob o princípio de respeito pelas pessoas, concernente à proteção dos indivíduos que não tem a capacidade de decidir, deve ser realocado sob a beneficência. Na medida em que esse princípio refere-se à disposição de salvaguardar e minimizar de danos os vulneráveis. O consentimento livre e esclarecido deve

ser baseado no respeito à autonomia do participante de pesquisa, contrariamente ao dever de promover bons resultados na pesquisa, perspectiva consequencialista. Os benefícios esperados com a pesquisa não podem ser o fator que se sobreponha a obrigação de buscar a obtenção ideal do consentimento livre e esclarecido, protegendo assim, a dignidade do participante de pesquisa.

Churchill (2005) conclui, refletindo que o ambiente atual da pesquisa sofre pressão social e médica para disponibilizar, sob o abrigo do manto da beneficência terapêutica, ensaios clínicos para um grande número de indivíduos, com vista a possibilitar o acesso ao tratamento, especialmente àqueles com recidivas de doenças. Essa condição concorre muitas vezes, com a garantia da autonomia e proteção dos indivíduos, premissas que devem ter alta prioridade. O autor defende um princípio de autonomia robusta para balizar os regulamentos federais que será à base de sustentação para que os fins beneficentes científicos não subjuguem a autodeterminação e o zelo terapêutico.

Autores como Shapiro e Meslin (2005), que participaram do Relatório da Comissão Nacional Consultiva de Bioética (NBAC), sugerem a ampliação dos conceitos do Relatório *Belmont* (1979) com vista à proteção dos indivíduos. A intenção é a de inserir, todas as pessoas que devido a transtornos mentais teriam sua capacidade de decidir prejudicada, não se limitando apenas, àquelas vulneráveis pela situação de institucionalização.

Shapiro e Meslin (2005) identificaram situações sob a ótica dos princípios morais de *Belmont* que não puderam ser resolvidas. Para eles, não foi possível identificar a proeminência de benefícios em relação aos riscos para as crianças na clonagem humana no que se refere à autonomia, tanto na reprodução como na investigação científica. Outra questão não resolvida é a diferenciação entre terapia inovadora e pesquisa. Segundo eles, nas duas situações os novos procedimentos clínicos são desenvolvidos por tentativa e erro. Entretanto, não é dada a atenção merecida de proteção dos seres humanos nas experimentações ocorridas no ambiente de cuidados clínicos.

Outro debate que foi destacado pelo NBAC se relaciona ao princípio de justiça, especialmente voltado, aos países considerados como tendo um estado de saúde coletiva precário. Neste caso, o pressuposto de defesa para a realização da pesquisa, obrigatoriamente, tem que considerar além da avaliação sobre o risco-benefício, o oferecimento do benefício direto à população. Para eles, nessa condição, as pesquisas devem privilegiar o desenho do estudo, com um braço controle do tratamento já comprovado como eficaz, mesmo que esse, não esteja disponível no país de acolhimento da pesquisa.

Acrescenta-se ao debate da NBAC sobre justiça, o fornecimento da droga pós-teste. A defesa sobre esse item assemelha-se ao previsto no Relatório *Belmont* (1979). As pesquisas que são financiadas com recursos públicos não devem privilegiar o grupo que possui capital para pagar seus tratamentos, em detrimento, daqueles que não contêm recursos. A disponibilização da droga pós-teste foi balizada, primeiro na peculiaridade da relação pesquisador-sujeito e em segundo lugar, diretamente relacionada à justiça como reciprocidade - a preocupação é que as pessoas merecem como uma obrigação individual e não mediante a contribuição realizada à sociedade - os pesquisadores só foram capazes de gerar conhecimento mediante a participação dos indivíduos voluntários. O terceiro aspecto, desse princípio, foi à preocupação de difundir para toda a população do país acolhedor da pesquisa os resultados positivos obtidos e não somente para aqueles que participaram.

Os membros da NBAC evidenciam o valor dos princípios de *Belmont* (1979). Entretanto, segundo Shapiro e Meslin (2005), não atingiram plenamente a meta de proteger os participantes da pesquisa. Reconhecem que em semelhança, o relatório da NBAC, também foi criticado no que se refere aos fundamentos e as justificações éticas que não foram suficientes para realizar recomendações de modificações dos regulamentos federais. Atestam para as dificuldades em atender com suas orientações a todas as questões envolvidas em uma investigação biomédica. Finalizando, argumentam que as preocupações éticas identificadas pela NBAC não podem ser capturadas apenas pelos princípios de *Belmont*. Sendo necessário adicionar, também, a análise ética sob a ótica dos regulamentos federais, normas de privacidade e confidencialidade e concepções da Bioética.

King (2005) parte da discussão sobre a justiça para refletir sobre o que a pesquisa pode proporcionar para a saúde individual, social e para o bem-estar. Segundo a autora, os grupos considerados vulneráveis pelo Relatório *Belmont* (1979) permanecem vulneráveis atualmente, o que implica na elaboração de políticas inclusivas. Além disso, para a justiça distributiva de *Belmont* (1979), sugere acrescentar também a justiça compensatória e processual.

King (2005) defende que a justiça compensatória serve para proteger os participantes de pesquisas no caso de necessidade de reparação de danos. O dilema instalado é excluir indivíduos de grupos vulneráveis, para que não sofram danos e assim prejudicar terceiros pela falta de terapias adequadas ou inadequadamente investigadas. Ou expor os indivíduos a riscos em favor de melhorar o bem-estar do grupo ao qual pertencem. Mesmo quando a investigação

tem o potencial de beneficiar o indivíduo ou grupo, os voluntários podem estar expostos a riscos e a tratamentos que não são capazes de beneficiá-los diretamente.

Porém, King (2005) argumenta que a simples exclusão de membros de grupos vulneráveis com a intenção de protegê-los pode ser também um fator causador de danos. A pesquisa clínica passou a ser balizada na percepção de alcançar resultados benéficos e na relevância de se refletir sobre aspectos da justiça, para além, da justiça distributiva, com vista a alcançar a inclusão justa. Muitas vezes, a necessidade de inserção de grupos vulneráveis em uma pesquisa é superior às medidas de proteção contra os riscos, pois sua participação pode significar a única possibilidade de acesso a terapias promissoras que somente estão disponíveis na pesquisa.

Ainda no campo da justiça, King (2005) identifica outra mudança no âmbito da pesquisa. A necessidade de inserção de representantes de todos os grupos populacionais afetados pela doença estudada. Essa ideia é composta pela percepção que somente dessa forma é possível conquistar o conhecimento generalizável. Destaca que atualmente, existem orientações expressas para que se assegure a presença das minorias e mulheres, como única forma de obter análises válidas devido à amplitude dos resultados na intervenção.

A crítica que King (2005) faz ao Relatório *Belmont* (1979) se baseia na ausência da discussão sobre a justiça compensatória e a justiça processual. Segundo a autora, a definição dada à justiça processual é que esta ocorre quando há um processo deliberativo que privilegia a inclusão na elaboração dos desenhos das pesquisas de grupos socialmente discriminados. Já o significado da justiça compensatória é a recompensa para os participantes de pesquisa, que devido sua inserção em uma investigação foram vítimas de danos ou falhas. Para King (2005), medidas corretivas podem ser necessárias para a realização de uma distribuição equitativa dos recursos de investigação. Promovendo estudos de doenças que acometem de forma desigual os grupos populacionais e estabelecendo políticas de seleção apropriadas a padrões justos de alocação de recursos. É necessário, portanto, identificar as razões para a vulnerabilidade dos grupos específicos e em ato contínuo fomentar mudanças institucionais para resolver a questão.

King (2005) também promove um importante debate para o grupo feminista. Para ela *Belmont* não foi capaz de distinguir com exatidão entre a investigação e a prática terapêutica. Diferenciação crucial para as feministas, porque, segundo elas, algumas práticas denominadas como inovadoras que ocorre no ambiente terapêutico, merece maior atenção. Para elas, por estar sob o guarda chuva do cuidado, não tem a atenção ética devida para uma prática

experimental, entretanto, geralmente a terapia inovadora se assemelha a prática de investigação.

As feministas têm um grande interesse por este assunto, porque algumas normas terapêuticas estabelecidas, na área reprodutiva, por exemplo, resultaram em danos para as mulheres. Na medida em que a terapia inovadora é vista, pelo Relatório *Belmont* (1979), como sendo um aperfeiçoamento da assistência, não existem exigências de avaliação externa. Para elas, há premência em se estipular normas éticas adequadas à terapia inovadora.

King (2005) acrescenta ainda na discussão sobre terapias inovadoras, uma questão de vulnerabilidade, a vulnerabilidade social. Para a autora, grupos que pertencem a minorias podem estar sendo os principais alvos de recrutamento dessas terapias inovadoras. Dessa forma, se um procedimento inovador tem sua destinação aos grupos socialmente vulneráveis, essa condição, constitui em mais um agravante reforçando a importância da avaliação sobre os riscos inerentes e os benefícios esperados, se esses estão de acordo com expectativas reais.

Embora para King (2005) o Relatório *Belmont* (1979) tenha abordado questões conexas à ética na seleção de indivíduos para a pesquisa, ela aponta que apenas a sobrerrepresentação foi motivo de preocupação. Para ela, é necessário também, se discutir sobre a sub-representação, na medida em que ambas se referem a grupos desfavorecidos o que resulta em problemas éticos diversos. King (2005) defende que a falta da representatividade de grupos específicos nos estudos pode determinar em prejuízos para a saúde, em especial o grupo feminino, pela ausência de conclusões cientificamente válidas. O conhecimento obtido em uma pesquisa que restringiu seus voluntários a um determinado grupo não tem a garantia científica que as conclusões possam ser ampliadas para todas as pessoas. A crítica que as feministas fazem ao Relatório *Belmont* (1979) é que os autores fundiram as discussões, mas com um contrapeso maior para a discussão da injustiça de privilegiar a seleção dos indivíduos socialmente desfavorecidos para os estudos.

King (2005) concorda que determinados grupos se expõem a um maior risco de exploração. Entretanto, segundo as feministas, é necessário expandir essa discussão, também, para os aspectos de dificuldades socioeconômicas do grupo denominado como de minoria. Esse grupo se encontra em uma posição de fácil acesso possivelmente porque, são mais dependentes dos serviços de saúde pública, significando assim, maior disponibilidade aos investigadores.

Para King (2005), esta acessibilidade tem como cerne, a percepção que os grupos oprimidos são considerados como portadores de menor valor social e muitas vezes tendo seus

interesses negligenciados. A autora faz crítica ao entendimento do Relatório *Belmont* (1979), porque segundo esse documento, o fato de obter o consentimento informado respeitando as garantias individuais, resolve as desvantagens da adesão de um grupo socialmente vulnerável.

Por outro lado, King (2005) afirma que a questão da sub-representação nos estudos, por pertencerem a determinados grupos sociais é extremamente injusta. A participação pode significar a única chance de ter acesso ao tratamento para esses indivíduos. Contudo, as mulheres têm sido comumente excluídas de muitos ensaios terapêuticos com base na discriminação de gêneros. Além disso, uma pesquisa que não tem um desenho que abarque os diferentes impactos sobre membros de grupos diferentes, a sua conclusão é eticamente censurável, pela falta de segurança que os resultados poderão ser estendidos para outros grupos. Os dados resultantes da experimentação com uma amostra homogênea de participantes podem determinar cuidados inferiores no futuro, para os grupos sub-representados, caracterizando uma violação da justiça.

A contribuição do texto de Cassell (2005) é no campo da medicina clínica, analisando as definições e aplicações dos princípios de *Belmont*. Para ele, a beneficência antes era entendida como a intenção de realizar o bem, promover o bem-estar e proteger os indivíduos do mal. Com o incremento tecnológico e a evolução da medicina os doentes agora, definem o que para eles é considerado como bem-estar. Os médicos, por outro lado, se especializam em partes específicas dos corpos humanos, não têm mais a responsabilidade pelo indivíduo inteiro trata as manifestações de doenças crônicas, como uma série de episódios agudos. O processo de doença, assim, é dissociado da própria pessoa. A beneficência, então, se transformou no empenho extremado para que o indivíduo permaneça vivo.

Da mesma forma, o respeito pelas pessoas antes era concebido como uma prerrogativa do médico, que era o detentor absoluto das decisões sobre o melhor caminho terapêutico seguir e como sua condição de doença seria comunicada ao paciente. As obrigações médicas e as expectativas dos pacientes confluíam na necessidade do filtro nas revelações dos diagnósticos, porque poderiam produzir desesperança. Porém, segundo Cassell (2005), o movimento da Bioética rompeu com essa visão e reforçou a ideia da importância da plena divulgação dos eventos sofridos pelos pacientes, na clínica médica, em prol da sua autonomia. Assim, o respeito pelas pessoas foi definido como liberdade de escolha dos pacientes. Entretanto, ao expor tudo aos seus pacientes, impondo que a decisão seja única e exclusivamente dos enfermos, os médicos se isentam da responsabilidade da deliberação clínica e de um relacionamento compartilhado.

Aparentemente, eles não têm opiniões sobre o que é bom, ruim ou indiferente; eles só conhecem os fatos - e o tratamento. Decidir o que deve ser dito quando, onde e como requer um conhecimento de não apenas os fatos médicos, mas da natureza da pessoa doente e suas necessidades para além da simplesmente "situação médica". Este tipo de conhecimento pessoal não pode ser obtido por médicos que se afastaram de seus pacientes. (CASSELL, 2005 p. 89).

A conclusão de Cassell (2005), é que o processo percorrido pela medicina clínica resultou em um distanciamento de preceitos como o respeito pela humanidade dos pacientes, transmitidas por valores de bondade e compaixão, além da preocupação em evitar danos e pela benevolência. E essas orientações éticas não foram substituídas por uma maior deferência pelos direitos dos pacientes em realizar escolhas informadas.

Outro aspecto que Cassell (2005) aborda é quanto à justiça concebida pelo Relatório *Belmont* (1979). Para o autor, a justiça tem o significado que o médico além do dever de assistir as necessidades do seu paciente, deve agora observar, que a utilização de parte dos recursos disponíveis para esse paciente individual pode impactar na conservação dos recursos de forma geral. A preocupação é com a análise de quem merece receber e qual recurso. Para ele, há um reforço na concepção da medicina atual que se guia por princípios comerciais e pela ética da justiça social. Esta visão não evidencia a humanidade que deveria estar intrínseca à relação do médico e paciente, tornado-a irrelevante. O autor conclui

O significado da beneficência mudou de agir para o bem da pessoa doente para agir para o bem de uma parte do corpo ou sistema fisiológico. Respeito pelas pessoas foi redefinido de preocupação pela pessoa doente a quase exclusivamente o direito do paciente de escolher de forma independente, dentre todas as opções. Justiça não foi originalmente visto para aplicar a medicina clínica; agora é pertinente devido à mudança no ponto de vista do ato médico do clínico individual para um paciente individual a uma mercadoria ou um recurso dentro de um sistema social de mercado. (CASSELL, 2005, p. 94).

Lebacqz (2005) propõe a incorporação de novos princípios para a ética em pesquisa, além dos elaborados pelo Relatório *Belmont* (1979). Princípios como o relacional, com valores agregados, de reciprocidade, comunidade, solidariedade, empatia, compaixão, participação e libertação dos oprimidos. Segundo ela, existe uma imprecisão dos termos no Relatório *Belmont* (1979), o que possibilita a reinterpretação, ao longo do tempo e que para a autora, tem fragilizado a aplicabilidade dos princípios. Critica que houve maior incremento para a interpretação, do princípio de respeito pelas pessoas, apenas sob o aspecto de respeito à autonomia e essa também foi concebida de forma restrita.

Segundo Lebacqz (2005), na cultura individualista atual, o conceito de "autonomia" perdeu a característica de um valor universal para ser concebido como um direito individual, da livre escolha, do que se deseja. A autodeterminação se tornou totalmente dependente da

regra do "consentimento informado", ou seja, passou a ser confundida com o procedimento adotado para a comprovação de sua observância - a assinatura de um documento.

Não havendo, portanto, qualquer reflexão sobre a qualidade e pertinência das intervenções ou do uso das tecnologias. A concepção do "respeito pelas pessoas", quando reduzido apenas à autonomia, desconsidera outros aspectos necessários para a completa análise sobre os indivíduos.

Lebacqz (2005) atenta para a inserção do indivíduo no contexto histórico social, onde foi delineada sua identidade como pessoa. Para a autora, a compreensão do contexto social é enfatizada por algumas correntes de pensamento, como a católica romana e a teoria feminista. Enfatizando que a pessoa é considerada um ser social e interligada ao bem comum, cuja participação na vida social é vital.

Lebacqz (2005) também discute no campo de pensamento feminista. A autora identifica que as feministas realocariam os princípios do Relatório *Belmont* (1979) em premissas mais voltadas para a sociedade, como: a reciprocidade, solidariedade e empatia. As feministas refutam a ideia que a vida humana está reduzida à escolha autônoma, para elas, muitas vezes, são imputadas obrigações às pessoas, motivadas por relacionamentos estabelecidos e não devida as escolhas individuais. Os questionamentos das feministas não são simplesmente a oposição aos princípios, e sim porque na visão delas, esses foram desvirtuados. Os princípios se tornaram regras, de certa forma, inflexíveis, que não aceitam críticas e nem interpretações. Para elas, não há espaço para o entendimento que a regra do "consentimento informado" possa desconsiderar os contextos que as mulheres estão inseridas, e que por isso, o seu "consentimento" possa não ser autônomo e sim sob a forma de coação.

Assim, para Lebacqz (2005) o "respeito pelas pessoas", deveria ser denominado de relacionalidade, devendo incluir a compreensão sobre os relacionamentos estabelecidos e a comunidade a qual pertence os indivíduos. Nessa concepção, o conceito se aplicaria a uma aliança - pacto indissociável do indivíduo com a comunidade - o que determinaria também que o pesquisador e o participante de pesquisa compartilhassem uma relação de parceria. Esse reconhecimento da aliança agregaria maior valor ao respeito pelas pessoas, ao incluir também, o respeito pelas comunidades e às suas tradições.

Lebacqz (2005) ao discutir o princípio da beneficência, compartilha da ideia de sua importância no âmbito da ética em pesquisa. Cita, especialmente, a inserção dos participantes de pesquisa nos estudos com desenho duplo-cegos com controle placebo, em que parte dos voluntários não está recebendo o melhor tratamento disponível. Ainda assim, segundo

Lebacqz (2005), se tivesse a missão de reescrever novos princípios, acrescentaria a compaixão como complementar a beneficência - compaixão é viver o sofrimento do outro, junto com o outro - não apenas fazer o bem para o outro. Significa também ir além do outro e estar disponível para ouvir os que estão em situação de opressão se solidarizando com eles para concretizar ações que viabilizem um mundo mais justo e de sustentação da vida.

Lebacqz (2005) finalizando sua reflexão quanto ao debate sobre os princípios de *Belmont*. Considera que a justiça pode servir como um caminho para a libertação dos oprimidos. A visão do Relatório *Belmont* (1979), segundo a autora, de conceder um tratamento igual aos iguais é bastante limitada. Para ela, a justiça deve capturar as relações de poder com vista à libertação dos oprimidos. Não deve ser apenas concebida como uma forma de equalizar as situações que não são iguais. Trata-se de corrigir as correlações de força. "Tal compreensão mais ampla da justiça exigiria atenção não apenas a seleção dos sujeitos de pesquisa, mas em sistemas e estruturas inteiras e como eles distribuem poder e privilégio" (LEBACQZ, 2005, p.108).

Faden, Mastroianni e Kahn (2005), apresentam suas considerações sobre o relatório *Belmont* a partir da participação como membros do Comitê Consultivo para Experimentos de Radiação em Humanos, criado pelo governo americano para que fossem identificados os padrões éticos e científicos. O Comitê Consultivo descreveu seis princípios éticos básicos: não deve tratar as pessoas como meros meios para os fins dos outros; não deve enganar os outros; um não deve infligir dano ou risco de dano, ao outro; deve promover o bem-estar e prevenir danos; deve tratar as pessoas de forma justa e com respeito igual; deve respeitar a autodeterminação dos outros.

Os princípios delineados pelo Comitê Consultivo notadamente são baseados no Relatório *Belmont* (1979). Entretanto, para Faden, Mastroianni e Kahn (2005), *Belmont* não foi capaz de evitar falhas graves nas políticas de saúde federal e na ética em pesquisa, citando como exemplos, o processo de consentimento informado como deficiente e a diferenciação entre terapêutica e pesquisa como temas ainda não consolidados. A imperfeição no processo de consentimento informado, segundo os autores, faz relação com as dificuldades de compreensão por parte dos voluntários, pela linguagem sofisticada usada, com muitos termos técnicos e com muitos detalhes de procedimentos, incompreensíveis a grande parte dos participantes de pesquisa. Para eles, inclusive, muitas vezes, há uma predominância de relatos sobre os benefícios esperados em detrimento dos riscos.

A crítica que Faden, Mastroianni e Kahn (2005) fazem no que concerne à distinção entre os limites da pesquisa e da terapia, é a impossibilidade dos participantes de pesquisa, mesmo após a revisão do "*Institutional Review Board*" (IRB), não serem capazes de compreender que se trata de uma pesquisa. Os autores sugerem que essa falta de entendimento dos participantes tem como um dos motivos à indefinição de papéis do investigador-médico, que podem frustrar esperanças e romper a confiança.

O Comitê Consultivo, segundo Faden, Mastroianni e Kahn (2005), verificou que a confiança e transparência não haviam sido contabilizadas no Relatório *Belmont* (1979). Dessa forma, essas duas categorias, serviram como estímulo do trabalho do Comitê Consultivo. Para eles, a confiança é balizada pela presunção dos participantes de pesquisa que os setores locais de monitorização e os médicos irão protegê-los de danos e exploração. Porém, o IRB e os próprios investigadores atribuem grande importância à autonomia e aos formulários de consentimento informado, deixando em segundo plano, o próprio processo de consentimento livre e esclarecido e por consequência o entendimento sobre os riscos e benefícios da sua participação na pesquisa.

Dessa forma, Faden, Mastroianni e Kahn (2005) como membros do Comitê Consultivo propuseram a melhoria da comunicação com os participantes de pesquisa e maior apoio e transparência do sistema que afluísse confiança na pesquisa. Além disso, inferiram que a ética tem que ser suportada em considerações de sigilo e transparência. Sendo assim, o Comitê Consultivo indicou a necessidade de novas políticas para a investigação. Essa nova abordagem incluiu a criação de um fórum independente de especialistas não governamentais e de representantes de cidadãos que tinham como atribuições, revisarem e aprovarem todas as pesquisas com participação de seres humanos.

Emanuel e Weijer (2005) discutiram as pesquisas com comunidades. A proposta de reflexão dos autores é a definição das possibilidades de proteções éticas nas pesquisas com comunidades, e quais proteções adicionais podem ser identificadas. Os autores identificam que houve omissão no Relatório *Belmont* (1979) sobre as comunidades, uma vez que não existe referência a este aspecto em nenhum trecho do documento. Os princípios estão voltados para os participantes de pesquisa individuais e o único agrupamento identificado são os "grupos vulneráveis", na condição de preferencialmente incluídos ou na defesa da exclusão desses grupos.

Emanuel e Weijer (2005) realizaram algumas tentativas de alocação das questões éticas relacionadas com as comunidades em um dos três princípios de *Belmont* (1979). As

sugestões se concentravam em circunscrever em uma noção ampliada dos princípios de respeito pelas pessoas, beneficência e justiça. Essa concepção leva em conta a origem dos valores dos indivíduos, o reconhecimento da importância da interligação indivíduo-comunidade e que valores e culturas devem ser preservados. Entretanto, a potencialidade dos conflitos entre a opção individual e comunitária não são resolvidos por nenhum dos princípios. Como exemplo, os autores citam a exigência que o consentimento da comunidade seja anterior ao do indivíduo ou que o desejo individual em participar de um estudo, seja dissociado da autorização da comunidade. A escolha individual, apesar de estar vinculada aos valores e crenças da comunidade a qual pertence, deve ser considerada. Para Emanuel e Weijer (2005), não é ético que a autonomia do indivíduo esteja absolutamente dependente da decisão de sua comunidade, isso só é possível em situações especiais e com justificativas bem fundamentadas.

Para abarcar os interesses individuais e comunitários, os autores então concluem que é necessário um alicerce de um quarto princípio ético, o princípio de respeito às comunidades. A proposta não é de substituir os princípios de *Belmont* (1979) por outros, mas o de acrescentar um quarto princípio.

O princípio do respeito pelas comunidades é razoavelmente interpretado como conferindo ao pesquisador a obrigação de respeitar os valores e interesses da comunidade na investigação e, sempre que possível, proteger a comunidade dos danos. (EMANUEL; WEIJER, 2005, p. 172).

Emanuel e Weijer (2005) defendem que as divergências entre os interesses individuais e coletivos podem ser retratados através da confrontação entre os princípios de *Belmont* (1979) e respeito às comunidades. Com a especificação que impasses no tocante aos grupos e comunidades vulneráveis, agora podem ser compreendidos separadamente ao abrigo dos princípios de justiça e do respeito pelas comunidades. Cada tópico requer um modelo relacional, entre o pesquisador e o grupo social, de tutela e de parceria. A consequência preeminente de dispor do princípio de respeito às comunidades, é legitimar que a própria, tem valores e interesses e que por isso, tem um estatuto moral dissociado dos indivíduos que estão inseridos nela.

Emanuel e Weijer (2005) definem cinco passos para a aplicabilidade do princípio de respeito às comunidades. Primeiro é necessário reconhecer que nem todos os agrupamentos que têm como atribuição de ser uma comunidade, possuem as mesmas características. Diferentes categorias diferem as comunidades, as proteções devem ser de acordo com suas

particularidades. Além disso, deve ser explorada a necessidade de proteções adicionais e realizar uma análise sobre os setores que estão sendo negligenciados.

Veatch (2005) discute outras formas de proceder à análise ética com os princípios de *Belmont* (1979). Segundo o autor, não há clareza, do que ocorre, caso os princípios entrem em conflito entre si e apontem para conclusões diferentes. O autor classifica em três modelos possíveis de promover o quadro analítico e indica que defenderá a combinação das visões de *simultaneidade* e *classificação*, contra a posição de *equilíbrio*.

A definição proposta por Veatch (2005) é:

- *Visão da simultaneidade* - "todos os princípios devem ser satisfeitos para que um protocolo seja moralmente aceitável";
- *Visão de equilíbrio* - "noção de que os princípios devem apenas estar satisfeitos em equilíbrio";
- *Visão de classificação* - "princípios ordenados em escala, onde o princípio do mais alto escalão deve estar plenamente satisfeito antes do próximo a ser considerado".

Em seu questionamento, Veatch (2005) indaga se a justificção moral de um protocolo de pesquisa só é alcançada quando todos os princípios estão contemplados, ou, se há conflito entre eles, só precisa satisfazer o "equilíbrio". Para o autor, o que está em questão é a aceitação ética de uma investigação, no caso de se verificar uma grande vantagem ao ser concluída, que em sua concepção é medida pela utilidade (beneficência). Para atender aos pré-requisitos da beneficência, por exemplo, é necessário minimizar o poder da autonomia ou comprometer a justiça na seleção dos participantes de pesquisa realizando o recrutamento de determinados grupos, porque são de fácil acesso.

Para Veatch (2005), existe uma evidente necessidade de aceitação de uma nova teoria moral nas investigações, para a deliberação em relação aos princípios, quando esses entram em conflito, "quando um ou mais dos princípios é maximamente satisfeito por um conjunto de decisões do projeto de investigação, enquanto outro princípio exige algum outro conjunto de decisões" (VEATCH, 2005 p.197). O autor passa a debater sobre a proposta de designar um princípio único como fundamental. Segundo o autor, o utilitarista, certamente, teria como princípio maior, a utilidade, que para o autor, está inserido no princípio de beneficência de *Belmont* (1979). O argumento dele é que nesse caso, o protocolo enaltece o princípio de beneficência, classificando os princípios de respeito pelas pessoas e justiça, como orientações, porém, com a recomendação que a livre escolha e a justiça na seleção dos indivíduos não podem ser menosprezadas.

Se referindo à visão utilitarista, Veatch (2005) indica que, provavelmente, regras da autodeterminação no processo de consentimento livre e esclarecido e também a regra, que especifica que as pessoas devem estar essencialmente com nenhum risco, seriam flexibilizadas. Outras visões estudadas por Veatch (2005) é o libertário, muito provavelmente, egeria o respeito pela autonomia do indivíduo, como o principal princípio e o utilitarismo e a justiça como auxiliares, proibindo qualquer investigação que não tivesse o respeito à autonomia das pessoas, como diretriz basilar. Da mesma forma, o igualitário apoiaria o princípio da justiça, para referendar à ética em uma investigação.

Segundo Veatch (2005), o equilíbrio entre os princípios, no sentido de atender as proposições de cada um da melhor maneira possível, mesmo que um ou dois princípios sejam renegados na decisão final, sobre a ética em uma pesquisa, parece ser uma determinação viável para o entendimento dos que apoiam o Relatório *Belmont* (1979). Para Veatch (2005), é fundamental que os três princípios sejam condições basilares da moralidade e que não pode haver assimetria entre eles - são condições morais essenciais que devem ser acatadas simultaneamente em todos os projetos de investigação.

Outra compreensão sugerida por ele é concebida pela combinação da visão de classificação e do equilíbrio. O primeiro passo é a proporcionalidade dos fatores que compõem o respeito pelas pessoas e justiça, para identificar o que neles, não tem por consequência a maximização da utilidade. Da mesma forma, é analisado o equilíbrio entre a beneficência e a não-maleficência. A coexistência, nos protocolos, de todos esses princípios, é a condição necessária, para que a moralidade na pesquisa seja alcançada.

Veatch (2005) defende que o utilitarismo para atingir o seu ápice é fundamental, que esteja em concordância com os princípios de autonomia e justiça. O respeito pelas pessoas é um conceito que se amplifica para - veracidade, fidelidade a compromissos e evitar matar. A exigência moral só pode ser satisfeita mediante à simultaneidade de todos os princípios e não unicamente atender à maximização da utilidade.

[...] um protocolo só se justifica se, no cômputo geral, se ele respeita as pessoas e se estiver em conformidade com as exigências de justiça. Dentro dessa restrição, deve ser determinado o que pode ser mais conformado como bom do que como mal. (VEATCH, 2005, p. 200).

Veatch (2005) ainda indaga se é legítimo o sacrifício de uma pessoa em prol da maximização do benefício social. Ou mesmo, se o bem social, pode contribuir para o aumento da justiça no mundo, ao privilegiar com suas ações atender o grupo de pessoas que têm maiores reivindicações de justiça. Para ele, algumas teorias da justiça decretam que as práticas

sociais devem favorecer as pessoas que se encontrem em dificuldades socioeconômicas ou devem promover ações que tornem a sociedade mais igualitária.

Nessa perspectiva para Veatch (2005), por vezes, é necessário violar a autonomia das pessoas para poder beneficiar os mais necessitados e atender a concepção do princípio de justiça. Porém, segundo o autor, a autonomia e justiça devem ter proporcionalidade entre elas. As violações permitidas da autonomia devem estar em consonância com a promoção dos fatores de justiça. A questão posta, nessa conjuntura, se enquadra da seguinte forma, é a utilidade social ou a promoção da justiça, aos desfavorecidos, que explica transgressões à autonomia. Ele conclui que somente a justiça ou algum outro aspecto do respeito pelas pessoas podem proporcionar a justificação e não simplesmente a maximização da utilidade.

Para Veatch (2005), a supressão do princípio do respeito à autonomia só é admitida, caso a avaliação geral dos outros aspectos da exigência do respeito pelas pessoas, suplante em importância o respeito pela autonomia. Para ele, o respeito pelas pessoas e a utilidade (beneficência) devem ser consideradas simultaneamente sob o imperativo de justiça. Segundo ele, a única possibilidade de aceitar que o princípio da autodeterminação possa ser negligenciado em uma seleção injusta de pessoas, se as recompensas sociais aos desfavorecidos sejam verdadeiramente maximizadas.

Evans (2005) defende que os princípios devem ser considerados como um sistema de mensuração e servem para deliberações de políticas governamentais e hospitalares, como também, de instituições científicas. "Eles são um método de capturar a complexidade da vida moral realmente vivida e traduzir essa informação em três escalas afastando as informações que resistem à explicação." (Evans, 2005, p. 231). Segundo ele, a tomada de decisão em Bioética é racionalizada empregando os princípios. Porém, esses são para orientar as decisões morais que devem ser estendidas a um conjunto maior de pessoas e embora, possa auxiliar no nível pessoal, não foi concebido nesse enquadramento.

Para Evans (2005), a função dos princípios no âmbito do hospital foi a de educar os médicos. A peculiaridade de ser uma mensuração simplificada da vida moral para a deliberação facilitou o entendimento por parte deles, além de se assemelhar às regras convencionais das instituições. Segundo o autor, as regras e os procedimentos fazem parte do cotidiano institucional e os conflitos, geralmente, resolvidos por códigos de conduta explícitos. Entretanto, ao discutir a métrica dos princípios em relação à ciência, a exemplo dos médicos, os cientistas também tiveram facilidade com a linguagem utilizada - o reducionismo é um dos itens da corrente de pensamento científica atual. Porém, conclui que para os

cientistas um processo de tomada de decisão, que pode por em questão avaliações realizadas por eles é uma condição que dificulta a plena aceitação dos princípios. Sendo assim, somente resta aos Bioeticistas, confiar no convencimento moral.

A expansão conceitual e novas definições dos princípios propostas pelos autores contribuem, em muito, para o debate, que é dinâmico, da ética em pesquisa. Condição para que os três princípios não devam ser considerados como formulações completas e imperativas. É possível perceber que nos diversos debates sobre pesquisas biomédicas e políticas públicas, mesmo quando não explicitamente empregados, são apresentadas posições que se assemelham aos princípios de *Belmont* (1979). Outros autores partem dos princípios propostos por *Belmont* e ampliam o tema, referem outras proposições e novos enfoques.

Autores como Shapiro e Meslin (2005) expressam suas visões quando reconhecem o valor histórico, por exemplo, na necessária autonomia, dos voluntários, no processo de consentimento livre e esclarecido. Porém, assinalando que é fundamental que diante de novos desafios os princípios sejam rediscutidos.

Outros autores contribuem para a discussão ampliando o entendimento sobre os princípios, como é o caso do princípio de justiça. King (2005), por exemplo, amplia esse princípio, estendendo o conceito, para a justiça compensatória e a justiça processual. Defende a indenização para os participantes de pesquisa devido a danos sofridos, por sua participação em experimentos clínicos e também argumenta que nenhum grupo social deve ser impedido de participar das pesquisas. Shapiro e Meslin (2005) conceituam a justiça como reciprocidade, para eles, é uma questão de justiça social com os participantes de pesquisa e com o país acolhedor, por exemplo, o acesso à medicação pós-estudo. As feministas com a interpretação de justiça diante da sub-representação das mulheres nas pesquisas podendo significar riscos a segurança.

Questões, como as debatidas, por Lebacqz (2005), de cunho social, que remete ao campo das relações interpessoais. São reflexões importantes que devem ser consideradas e debatidas para o aprofundamento do significado de toda a abrangência do que deve ser entendido como ética em pesquisa.

2 INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS, ENSAIOS CLÍNICOS E CONFLITOS DE INTERESSES

As questões levantadas neste capítulo têm origem nos problemas que podem decorrer dos patrocínios das indústrias farmacêuticas para os centros acadêmicos. As universidades, ambiente tradicional de desenvolvimento de pesquisas, abrigam pesquisadores qualificados para executar os ensaios clínicos e contam com confiança pública sobre o seu trabalho. Entretanto, a relação entre os laboratórios farmacêuticos e os centros de pesquisas incorpora ao saber científico, também a perspectiva comercial.

Assim, o capítulo se debruça sobre essas relações entre a indústria, as universidades e a necessidade de proteção dos participantes de pesquisa.

2.1 INDÚSTRIAS FARMACÊUTICAS E UNIVERSIDADES

É inegável, a importância e o valor que a pesquisa clínica tem para a sociedade, pois é a partir dela e do avanço tecnológico, que muitas doenças podem ser tratadas e os indivíduos enfermos podem ter um prognóstico de vida melhor e ter maior qualidade de vida. No entanto, esse resultado final ideal, muitas vezes, é obscurecido pela forma que ocorre o processo de desenvolvimento da pesquisa clínica. Sua essência original, o aprimoramento da ciência e a busca de um maior conhecimento, são por vezes corrompidos pela obstinação pela obtenção de lucro e domínio de mercados.

Para explicar melhor essa afirmativa, deve-se recorrer ao histórico dessa ocorrência, discutidas por alguns autores, como é o caso da Angell (2014) e Rubin (2005). Para os autores, a Lei *Bayh-Dole*, votada em 1980, pelo Governo de Ronald Reagan, favoreceu as indústrias farmacêuticas, elevando o país à potência mercantil no ramo farmacêutico e incutiu nos pesquisadores a habilidade empreendedora. Essa lei teve como finalidade beneficiar as atividades empresariais, incluindo as indústrias farmacêuticas, permitindo a transferência de tecnologia da universidade para as empresas e a aceleração da pesquisa básica.

Angell (2014) defende que, com a aplicação da Lei *Bayh-Dole*, o "*ethos*" das faculdades de Medicina e dos hospitais-escolas, foram modificados. Os pesquisadores se tornaram parte integrante dos acordos comerciais entre universidades e indústrias farmacêuticas. A lei autorizou que os docentes-pesquisadores transformassem as descobertas científicas em ganhos financeiros. As próprias universidades criaram escritórios para facilitar o trâmite de transferência de tecnologia que incentivavam aos docentes-pesquisadores

obterem patentes e ganharem *royalties* com suas pesquisas, o que antes se tornavam propriedades das universidades.

Angell (2014) declara que a Lei *Bayh-Dole* instituiu, para os investigadores e universidades, um novo modelo de remuneração para as pesquisas. Em busca de acordos lucrativos com as indústrias farmacêuticas, pesquisadores universitários fundaram suas próprias empresas de Biotecnologia, muitas vezes, sendo parceiros acionários das próprias universidades. Essas empresas realizavam as pesquisas básicas para uma nova droga e as ofereciam para a indústria farmacêutica, em troca dos *royalties*. Quando uma patente de propriedade da universidade ou dessa empresa de biotecnologia era licenciada para um laboratório farmacêutico, todos lucravam.

Segundo Angell (2014), o terceiro elemento que financia as pesquisas básicas até o momento de se tornar produto passível de comercializar e realizar desta forma o lucro das empresas, é o Instituto Nacional de Saúde (NIH), leia-se, o governo americano. O NIH é um órgão vinculado ao Departamento de saúde e serviços humanos dos Estados Unidos, é financiado por recursos públicos, cuja missão é a de promover o conhecimento sobre os seres vivos e aplicá-los na melhoria da saúde, no prolongamento da vida e no abrandamento de doenças e deficiências.

Para Angell (2014), os laboratórios farmacêuticos já não dependem de sua própria pesquisa para a produção de novas drogas. Em decorrência da lei *Bayh-Dole*, foi consentido que o trabalho financiado pelos NIH fosse patenteado e licenciado, com exclusividade, pelos laboratórios farmacêuticos em troca de *royalties*. A indústria farmacêutica, também delega ao NIH e às universidades, a etapa inicial da pesquisa, denominada como básica, que é o início da "Pesquisa e Desenvolvimento" (P&D) de uma nova droga. É a tentativa de entender, em nível molecular, os motivos e as transformações ocorridas no corpo humano devido à doença, essa etapa é a mais demorada.

Cohen e Siegel (2005) chamam a atenção para essa aproximação entre universidade e laboratórios farmacêuticos, pois produzem efeitos perturbadores. As instituições acadêmicas e pesquisadores se renderam aos contratos comerciais e foram cúmplices das indústrias, quando permitiram que normas científicas fossem relaxadas, aceitaram convites para serem acionários em empresas, suprimiram resultados negativos de pesquisa ou admitiram que interpretações incompletas ou enganadoras dos resultados experimentais fossem divulgadas (COHEN; SIEGEL, 2005).

Em um estudo de revisão sistemática com vista a conhecer as proporções dos conflitos de interesses financeiros nas pesquisas, Bekelman, Li e Gross (2003), avaliaram estudos financiados por indústrias farmacêuticas. A conclusão dos autores foi que 25% dos pesquisadores dos centros acadêmicos recebem financiamento da indústria; que existe uma associação estatisticamente significativa entre o patrocínio da indústria e as conclusões pró-indústria; que o patrocínio da indústria, também, foi associado com restrições na publicação e compartilhamento de dados. Além disso, o apoio financeiro da indústria tem influência sobre a utilização do controle com placebo, ao invés do controle ativo.

Kottow (2005), ao discutir a respeito do uso do controle-placebo e controle-ativo, afirma que a predileção ao uso do placebo pelas indústrias farmacêuticas em substituição a droga considerada como de padrão terapêutico, está relacionado a fins comerciais, o uso do placebo favorece a droga em estudo, o número de voluntários é menor e minora os custos dos estudos. Miller (2000) acrescenta, especificamente, que os estudos controlados por placebo são convenientes para servir aos interesses comerciais das empresas farmacêuticas na obtenção de aprovação para a comercialização de novos medicamentos e também ao interesse do pesquisador no sentido de completar os estudos de forma "bem sucedida" (MILLER, 2000).

De fato, ao utilizar o placebo, os patrocinadores diminuem o período do estudo e não necessita compor vários grupos com dosagens diferenciadas em comparação a droga padrão. Os ensaios clínicos que comparam princípios ativos com a droga em estudo na sua essência são mais complexos e envolvem mais riscos porque existe a necessidade de abranger um maior número de participantes de pesquisa para mostrar a efetividade e a segurança do tratamento (RUTHERFORD; JOHNSTON, 2000). Nos estudos multicêntricos, com vários países participantes, pode ser inevitável à elevação do aporte financeiro para o desenvolvimento do estudo.

Levine (1985) reforça que o uso de placebo nos ensaios clínicos randomizados, se justifica somente, quando não há um tratamento padrão conhecido. Acrescentando também, que no caso do uso do placebo, ele não deve representar um incômodo maior que o mero inconveniente, padrão considerado por ele, como mais adequado aos adultos autônomos. A inconveniência é medida de acordo, com o risco de lesão ao participante da pesquisa ser maior do que aquele inerente à sua situação particular de vida.

Cabe ressaltar, segundo Miller (2000), que não são todos os ensaios clínicos com uso de placebo que incorrem em falha ética. A não existência de medicamentos comprovadamente

eficazes para a doença em estudo, não é eticamente problemático, porque neste caso, o paciente não tem o acesso impedido ao tratamento já comprovado como apropriado. Outra situação descrita pelo autor refere-se aos ensaios clínicos que testam drogas experimentais em pacientes refratários ao tratamento ou que não se beneficiam integralmente com a medicação, ou mesmo, não toleram os efeitos colaterais que sentem com a administração da droga. Nesses casos, o uso do placebo, não é considerado eticamente suspeito (MILLER, 2000).

Outra situação correlata à prática mercantil financeira nos ensaios clínicos patrocinados pelas indústrias farmacêuticas está relacionada ao tempo e é denominado como: inclusão competitiva. Empresas com fins lucrativos perseguem ganhos a partir de novos produtos antes de seus concorrentes. Portanto, o rápido recrutamento de um número suficiente de pacientes torna-se primordial e pode determinar compensações significativas para o pesquisador que se empenhar mais no recrutamento (MORIN et al, 2002).

Abramson e Starfield (2005) afirmam que as empresas privadas não têm como missão o altruísmo, mas a geração de lucros. As indústrias farmacêuticas em troca de seu patrocínio fomentaram nos centros acadêmicos, a aceleração na transferência de tecnologia e da pesquisa básica. As patentes eram licenciadas e concedidas exclusivamente aos laboratórios farmacêuticos mediante a cobrança de *royalties*. Essa inter-relação inseriu a visão comercial sobre negócios nos centros de pesquisas. A forma de atuação, imposta por elas, foi vital para que os centros de pesquisas e os pesquisadores sofressem um abalo em relação aos seus deveres acadêmicos (ABRAMSON; STARFIELD, 2005).

Na perspectiva histórica, a universidade é considerada um ambiente de opinião profissional desinteressada, livre e imparcial, essencialmente competente para o desenvolvimento da investigação e que, por isso, tem fé pública (RUBIN, 2005). Nessa condição, a universidade está moralmente obrigada a respeitar essas prerrogativas. Esses alicerces históricos são valores acadêmicos, que incluem a segurança para os participantes de pesquisa, a integridade, a objetividade e a transparência do processo científico e a livre troca de resultados de pesquisas entre os investigadores (COHEN; SIEGEL, 2005).

2.2 ÉTICA NOS ENSAIOS CLÍNICOS

Para Morin et al (2002), a pesquisa clínica deve atender a duas disposições centrais que se complementam e são indissociáveis: bem-estar dos participantes de pesquisa e a integridade científica dos dados. Essas prerrogativas, porém, expõem-se a serem afetadas,

quando um mesmo agente, exerce concomitantemente os papéis de médico e investigador, sendo influenciado por incentivos financeiros ou outras formas de ganho pessoal.

O investigador tem a perspectiva da geração do conhecimento científico para um grupo de pacientes, com vistas ao futuro. O médico clínico deve ter sua atenção voltada para saúde individualizada do paciente que atende no presente. Nessa condição, de atuação distinta do agente que obedece a preceitos não harmônicos, a pergunta que fica é: o que deve prevalecer como um comportamento ético?

A controvérsia se instala quando o médico assistente é também o pesquisador. Em essência, a ética dos cuidados clínicos se diferencia da ética dos ensaios clínicos. A primeira faz referência aos cuidados e o bem-estar de seu paciente, em particular. A segunda busca o conhecimento científico, que não necessariamente, é para atender aos interesses do paciente-participante da pesquisa, no momento presente. É possível, que o médico-pesquisador opte por fazer prevalecer os interesses da ciência aos interesses do participante de pesquisa. É o que ocorre, por exemplo, nos estudos randomizados e controlados por placebo, eles não são desenhados metodologicamente para as necessidades individuais e podem entrar em conflito com o cuidado médico pessoal (MILLER; BRODY, 2003, p. 19).

Kottow (2005) reforça essa concepção, quando se posiciona, que o pesquisador ao optar pelo grupo controle por placebo em ensaios clínicos, está elegendo o método científico, como prioridade. Parte do grupo em estudo permanecerá sem receber a droga ativa para a sua enfermidade, o que pode suscitar a piora de seu estado. Adicionando-se a esse possível agravamento da doença, há o fato que, muitos ensaios clínicos requerem uma suspensão inicial do remédio que o participante da pesquisa estava sendo medicado antes da sua seleção para o estudo - *washout* - para que não tenha interações entre as drogas, o que aumenta o estado de vulnerabilidade dos sujeitos de pesquisa.

Hossne (2009) considera que todos os seres humanos são vulneráveis. No sentido comum, a vulnerabilidade é a qualidade ou estado de ser vulnerável podendo sofrer danos, ser prejudicado ou lesado. A discussão da temática da vulnerabilidade foi crescendo a partir das questões relacionadas, sobretudo, a pesquisa em seres humanos. King (2005), afirma que a vulnerabilidade relaciona-se com a seleção de sujeitos de pesquisa para participarem de ensaios clínicos, nas questões pertinentes a capacidade restrita para consentir, incapacidade de proteger a si mesmo através do processo de consentimento ou a incapacidade de dar o consentimento livre e esclarecido.

Adicionando-se a discussão relatada acima, Appelbaum et al (1987) advertem que para os indivíduos é incompreensível que possam estar se expondo a riscos, devido sua participação na pesquisa. Pode ser impossível para eles, a compreensão sobre o real significado das normas científicas e metodológicas, entretanto, esse entendimento por parte dos participantes de pesquisa, é fundamental. É necessária que se tenha a consciência, que em um estudo randomizado, duplo cego com controle-placebo, existe a probabilidade de receber um placebo e não a droga ativa, podendo determinar a falta de melhoria e ou piora sintomática de seu estado de saúde.

Levine (1985) defende que quando existe o uso do placebo em um ensaio clínico randomizado, deve ser divulgado como um procedimento não terapêutico, pois se não for assim, incorre-se na "falácia do pacote": ou seja, justifica-se todo o ensaio clínico como pesquisa terapêutica, porque seu principal componente, em estudo, é terapêutico, mas somente uma terapia ativa é administrada.

Um conceito importante para a discussão da eticidade dos ensaios clínicos de teste de medicamento é a *equipoise* de Freedman que define, como: "o estado de incerteza genuína por parte dos investigadores clínicos em relação ao mérito terapêutico de cada braço em um estudo" (FREEDMAN, 1987, p. 141). Em um estudo comparativo entre as duas drogas ativas, a conhecida e a do estudo, deve haver por parte da comunidade científica, uma desconfiança plausível acerca do melhor tratamento a ser instituído para o paciente. Somente assim, o pesquisador promove o equilíbrio clínico, porque não está conscientemente oferecendo aos sujeitos de pesquisa, mesmo que os distribuindo aleatoriamente, um tratamento inferior (FREEDMAN, 1987).

O estado de influência, o qual o participante da pesquisa pode estar acometido, permite que o médico cuidador que já estabeleceu o vínculo de confiança com o seu paciente, mesmo sem ter consciência disso, sutilmente pressione a aceitar a sua inclusão em um ensaio clínico (MORIN et al, 2002). Essa situação pode minar a autonomia do paciente. O processo de consentimento, descrito em detalhes na Resolução Brasileira do Conselho Nacional de Saúde (CNS) n° 466/12, é um importante documento, para a identificação do conflito de interesses ao analisar, por exemplo, se o processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é realizado pelo próprio médico do paciente.

Appelbaum, Roth e Lidz (1982) apresentam o conceito "equivoco terapêutico". Quando os sujeitos de pesquisa, no momento do consentimento livre e esclarecido, mesmo sendo informados sobre o fato de ser uma pesquisa, buscam argumentos lógicos para

processar como sendo em seu benefício individual. Certamente, há um reforço para essa percepção, errônea, do participante da pesquisa, quando o pesquisador é também seu médico.

A fusão dos papéis do médico/pesquisador deve ser repensada e que a seleção dos participantes de pesquisa para os ensaios clínicos, não seja devido ao não entendimento do que é um tratamento experimental e o que é o cuidado clínico (MORIN et al, 2002). A confiança do público em uma instituição está condicionada à percepção sobre alguns aspectos, que para eles são fundamentais e que não podem ser violados: a atenção e a presteza nos cuidados, a transparência nas informações e o comportamento ético dos profissionais.

A importância do processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido dos participantes de pesquisa, para a participação em ensaios clínicos, é especialmente reconhecida como um ponto que fomenta debates para o relacionamento do paciente/participante da pesquisa e o médico/pesquisador. Eticamente falando, os indivíduos não devem ser coagidos a tornarem-se sujeitos de pesquisa. Entretanto, a dúvida é até que ponto os incentivos financeiros, oferecidos pelas indústrias farmacêuticas, a médicos-pesquisadores têm o poder de influenciar a obtenção desse consentimento livre esclarecido?

Os próprios pesquisadores, segundo Morin et al (2002), podem ceder à tentação de conciliar os termos de pesquisa e assistenciais, que podem ter similaridades, mas em sua essência, são discordantes, para promover os objetivos científicos da pesquisa com a assistência ao paciente, prejudicando assim, o processo de consentimento livre e esclarecido, inclusive com a flexibilização dos critérios de inclusão.

Se não houver uma preocupação real na supervisão por parte dos centros médicos acadêmicos em relação a essa proximidade ostensiva entre pesquisadores-médicos com as indústrias farmacêuticas, isso pode fornecer incentivos para que os médicos sejam influenciados nas suas escolhas terapêuticas (FREISCHLAG, 2011). Dessa forma, o comportamento ético por parte desses profissionais é exigido, e só diante dessa percepção dos indivíduos e da própria sociedade é que a confiança pode ser perpetuada.

2.3 CONFLITOS DE INTERESSES

O conceito utilizado para conflitos de interesses será o do Thompson com o artigo publicado em 1993 “um conjunto de condições em que o parecer profissional sobre um interesse primário (como o bem-estar do paciente ou a validade da investigação) tende a ser influenciado indevidamente por um interesse secundário (tal como o ganho financeiro)” (THOMPSON 1993, p. 574).

Angell (2014, p. 16), destaca que a Indústria farmacêutica se afastou do que deveria ser o seu interesse primário "As indústrias se afastaram de sua nobre missão - descobrir e produzir novos medicamentos úteis e por consequência, de seu nobre propósito, até ganhar dinheiro com isso".

Angell (2014) declara que os laboratórios controlam os dados para garantir que seus medicamentos apresentem bom desempenho. É o caso, como já foi citado, da comparação de novas drogas em experimentação com placebo ao invés de serem comparadas com medicamentos antigos ainda em uso. Caso essas drogas em estudo, não apresentem o nível de exigência para a aprovação da comercialização pelos órgãos regulatórios, os laboratórios simplesmente não permitem a publicação dos resultados desfavoráveis.

Considera que os laboratórios farmacêuticos se transformaram em uma grande empresa de marketing para vender medicamentos de benefício duvidoso e utilizam sua fortuna e seu poder para cooptar cada instituição que se coloque contra isso - Congresso Americano, *Food and Drug Administration* (FDA), centros médicos acadêmicos e os próprios médicos - esses, são inclusive, seus maiores alvos do *marketing*, já que são esses, que prescrevem os medicamentos (ANGELL, 2014).

Para a autora, a etapa de P&D é uma parte relativamente pequena do orçamento das indústrias farmacêuticas, em comparação com as despesas em marketing e administração. Além disso, afirma que os preços dos medicamentos têm pouca relação com os custos de produção e poderiam sofrer cortes sem ameaçar as atividades de P&D (ANGELL, 2014).

Autores como Nundy, Chir e Gulhati (2005) complementam a visão da Angell (2014), - que a indústria farmacêutica não inova - na medida em que a maioria dos medicamentos é financiada por dinheiro público e somente em torno de 20%, segundo dados do FDA, das drogas produzidas em 10 anos, podem ser consideradas como substâncias inovadoras. E em concordância, os autores, consideram que a maior parte das terapias produzidas são melhorias marginais das terapias já existentes, com preços mais elevados do que os medicamentos mais antigos e que muitas vezes servem como instrumento para estender a vida de patentes, de uma terapia, sem oferecer novo benefício para os pacientes (NUNDY; CHIR; GULHATI, 2005).

Nundy, Chir e Gulhati (2005) ainda suscitam mais questões éticas relacionadas ao terceiro mundo. Os estudos, que não são para o desenvolvimento de terapias inovadoras, não deveriam ser permitidos, segundo eles, a realização em países como a Índia. Para eles, não é ético, que essa população seja usada para estabelecer a "segurança e eficácia" de tais

produtos, na medida em que esses estudos são para obter maior valor de venda dos medicamentos e que nem sempre têm a eficácia associada e nem maior segurança na sua administração. E ainda, resulta na elevação maior dos custos globais para a saúde e para os cuidados dos pacientes pobres, que pagam mais por terapias equivalentes.

Os laboratórios farmacêuticos sonegam as informações referentes ao P&D de cada medicamento novo; alegam razões confidenciais. Contudo, justificam os altos preços praticados dos medicamentos comercializados, justamente devido à etapa de P&D. A autora Angell (2014), porém, coloca em suspeição esse argumento. Para ela, o aumento crescente do número de estudos Fase IV (etapa para verificação de novos usos para a droga e identificação de efeitos colaterais, em longo prazo), com o medicamento já à venda, pode significar, que esse custo se refere, na verdade, ao marketing. Essa fase serve, também, para influenciar e/ou apresentar aos médicos a nova droga, tornando-se um artifício promocional.

A discussão que orbita o grau de influência do marketing das empresas farmacêuticas nas práticas de prescrição médica de novos medicamentos precisa ser considerada com cuidado e atenção. Médicos têm a tendência a desconsiderar a ingerência de tais ações nas suas decisões clínicas (ORLOWSKI; WATESKA, 1992).

O termo "conflito de interesses", muitas vezes, está associado à existência de comportamento antiético. Porém, os conflitos de interesses emergem das circunstâncias e dos fatos não de motivações individuais aéticas. Existe um potencial de causar danos, mas não necessariamente. Nas situações concorrentes, pode ser difícil para o indivíduo perceber o conflito (GUIDELINES FOR ETHICAL RELATIONSHIPS BETWEEN PHYSICIANS AND INDUSTRY, 2006).

Orlowski e Wateska (1992) demonstraram, com uma pesquisa realizada nos Estados Unidos, que médicos viajaram para um Resort de luxo, com todas as despesas pagas, pela indústria farmacêutica, com objetivo de difusão de uma nova droga. Eles se julgavam imunes a pressões e que suas deliberações eram alicerçadas em dados científicos, experiência clínica e necessidades do paciente. De alguma forma confirmada, porque nenhum médico prescreveu a medicação da empresa farmacêutica anfitriã como agradecimento pela viagem.

Entretanto, a indicação de uso da nova droga foi avaliada 22 meses antes e 17 meses após o simpósio. A ampliação do uso da droga foi de uma média de 81 ± 44 unidades por mês nos 22 meses anteriores ao curso e à média de 272 ± 117 unidades para os 17 meses após o curso. A partir do curso a prescrição foi acima de 130 unidades/mês, atingindo o ápice de 476 unidades/mês. Comparado ao uso nacional, nos Estados Unidos, em hospitais e centros

médicos. Verificou-se a ascendência gradual do uso durante dois anos em 3,5 vezes. Entretanto, a pesquisa em questão teve o uso acrescido em dez vezes (ORLOWSKI e WATESKA, 1992).

Outras formas de interferências por parte das indústrias farmacêuticas em relação ao meio científico-médico são motivos de preocupação por parte de alguns autores. O Lexchin (1993), por exemplo, realizou um levantamento bibliográfico, para verificar a interação entre os médicos e o apoio financeiro das indústrias farmacêuticas, em três áreas: nos ensaios clínicos - orientação e qualidade dos ensaios clínicos. Educação médica continuada - conteúdo dos cursos. Informações repassadas pelas empresas farmacêuticas sobre medicamentos - comportamento na prescrição. O referencial bibliográfico foi a partir das bases MEDLINE e HEALTH, artigos publicados em inglês nos anos de 1978 a 1993 e artigos científicos da coleção pessoal do pesquisador.

A conclusão foi que, novas pesquisas poderão determinar as medidas necessárias para a gestão das interações médico-indústria. Os estudos analisados demonstraram que apesar do ceticismo dos médicos em relação à interferência nos próprios comportamentos diante do vínculo estabelecido com a indústria farmacêutica, ao aceitarem essa aproximação, estão sendo influenciados. Entretanto, o autor alerta, que não está esclarecido à direção dessa influência. Finaliza, sinalizando que é oportuno averiguar se as orientações existentes são eficazes, caso não sejam suficientes, é necessário estruturar novas medidas (LEXCHIN, 1993).

Para Rubin (2005), as singularidades das atividades de pesquisa desempenhadas pelas indústrias farmacêuticas e os centros acadêmicos podem ser entendidas, como complementares. Os centros acadêmicos são fontes de ideias criativas, mas geralmente, não dispõem de verbas suficientes para investir em pesquisas. As indústrias, por sua vez, possuem recursos financeiros, tecnologia e sofisticação empresarial, para transformar a ideia em realidade.

O compartilhamento dessa expertise é valorizado se a sociedade pode se beneficiar com esse apoio mútuo, na transformação de uma substância promissora, em medicamentos clinicamente relevantes. Em uma sociedade livre, a investigação médica se inter-relaciona à confiança do público na objetividade científica e, especialmente, na salvaguarda dos pacientes e dos voluntários saudáveis que participam do processo (COHEN; SIEGEL, 2005). Porém, a credibilidade pública tem sido sistematicamente abalada por situações de privilégio financeiro de membros do corpo docente (RUBIN, 2005).

Os autores Campbell et al (2007) realizaram uma pesquisa nacional com médicos de seis especialidades - anestesiologia, cardiologia, medicina familiar, cirurgia geral, medicina interna e pediatria -, que foram questionados sobre as relações instituídas com as indústrias farmacêuticas. Dos entrevistados, 94% mantinham alguma relação com as empresas farmacêuticas. Sendo que 83% recebiam alimentos e 78% recebiam amostras grátis de medicamentos no seu local de trabalho. Receberam reembolsos de despesas para reuniões profissionais ou educação médica continuada 35% dos entrevistados. Dos interrogados 28% relataram receber por serviços de consultoria, honorários por palestras ou para inscrever pacientes em ensaios clínicos. Nas conclusões, os autores, afirmam que pode ser provável que as indústrias farmacêuticas, usem líderes profissionais médicos, como agentes de marketing. Sugerem também, que existe uma predominância de pagamentos para aqueles médicos que desenvolvem diretrizes de prática clínica e que são preceptores de médicos em formação.

Brennan et al (2006) propõem formas para que os centros médicos acadêmicos se encarreguem da identificação e supressão dos conflitos de interesse que tipificam a relação entre médicos e indústrias farmacêuticas. Segundo eles, a existência de regras de regulação para o marketing, das indústrias farmacêuticas, direcionado aos médicos, é evidenciada por pesquisas, que apesar dos controles atuais, não protegem satisfatoriamente os interesses dos pacientes. O pacto histórico dos médicos, para o altruísmo e a primazia dos interesses dos pacientes, a integridade científica e a ausência de viés na decisão médica têm submergido aos conflitos de interesses financeiros. Intensificando a premência de diretrizes válidas e explícitas para reger as relações indústria-médico (BRENNAN et al, 2006).

Existem preceitos considerados adequados para a gestão dessa relação: presentes de pequeno valor não têm o poder de influenciar as decisões médicas; basta à propagação, por parte dos médicos, dos conflitos de interesses financeiros, para garantir a proteção dos interesses dos pacientes. Ainda que, esses estatutos sejam largamente respeitados, pesquisas têm colocado a validade dessas regras em suspeição. Dana e Loewenstein (2003) demonstram, em seu artigo, que mesmo os presentes de menor valor, estimulam o influxo de retribuição que pode influenciar a conduta pessoal, dificultando a preservação da objetividade. Por outro lado, quem presenteia tem a expectativa da reciprocidade.

A divulgação dos conflitos de interesse, por parte dos médicos, não garante a lisura da conduta. As interpretações sobre quais situações estão em conflitos de interesses são individuais, a interlocução não salvaguarda os destinatários da informação, pois podem ser incapazes de avaliarem a situação potencial de risco e, especialmente, a exposição do conflito,

pode ser apenas uma forma de se livrar de um problema incômodo, sem, contudo, refletir criticamente sobre o tema.

Um estudo, sobre as condutas de pesquisadores americanos, foi publicado na Revista Nature, dos autores Martinson, Anderson e De Vries (2005), práticas censuráveis, em 33% dos respondentes, minaram a integridade científica. Os entrevistados admitiram os seguintes delitos: falsificação de resultados (0,3%); plágio (1,4%); uso de informação confidencial sem autorização (1,7%); falha em apresentar resultados contraditórios com pesquisas anteriores (6,0%); mudança de desenho, método ou resultados de pesquisa por pressões do patrocinador (15,5%); uso de desenhos de pesquisa inadequados ou inapropriados (13,5%).

Segundo Zoboli e Oselka (2007), em um ensaio clínico algumas deliberações médicas podem ser impulsionadas por conflito de interesses: o tipo de tratamento proposto pelo estudo; a seleção dos sujeitos de pesquisa; critérios de exclusão e inclusão; informações contidas no TCLE; processo de obtenção do TCLE; uso de placebo ou droga ativa; os *endpoints*; critérios para a suspensão do estudo e avaliação dos eventos adversos. E reafirmam que, os itens listados acima, se tornam mais críticos, quando médicos-pesquisadores recrutam seus próprios pacientes para os protocolos, transformando a relação fiduciária anteriormente construída, em uma associação profissional que inverte a obrigação do serviço, o paciente, agora participante da pesquisa, se obriga a servir aos interesses do seu médico, agora pesquisador.

Para Kottow (2005), a ética médica de cuidados do paciente deve ser respeitada de forma incondicional. Segundo o autor, para a investigação o participante da pesquisa, não é um paciente. A ciência, nesses casos, não está necessariamente preocupada em estudar se o paciente está se beneficiando com a droga em estudo. Sendo assim, ao ingressar em uma investigação clínica o participante da pesquisa está se abstendo de receber os melhores cuidados médicos, com risco, inclusive, de não receber qualquer substância ativa, apenas placebo. Contudo, pesquisadores, fazem oposição a esse entendimento e defendem que, ao coincidir os papéis de médico-pesquisador em relação ao paciente, a este, não pode ser sonogada, a assistência integral de as suas demandas médicas.

A interação entre pesquisadores clínicos e indústria farmacêutica, como já foi citado, tem valor agregado e as ações compartilhadas podem ser benéficas para ambas. A ética profissional da medicina é fundamentada no altruísmo e na beneficência em relação aos pacientes. A partir, dessa percepção de compromisso moral, que a sociedade avaliza a objetividade científica das pesquisas (ZOBOLI; OSELKA, 2007).

Por outro lado, as indústrias farmacêuticas não têm como missão a filantropia, pelo contrário, visa o lucro acionário de seus investidores. O desenvolvimento da pesquisa clínica tem a finalidade de obter o registro de um novo produto, com vistas a sua comercialização e paralelamente confirmações de dados que justifiquem as afirmativas contidas na bula que devem ser as mais abrangentes possíveis, para que a maior parte dos enfermos se ajuste às informações (ZOBOLI; OSELKA, 2007). A partir dessa constatação, Brennan et al (2006) consideram que as práticas usuais para o manejo dos conflitos de interesses, por parte dos centros médicos acadêmicos, devem ser revistas, para que os médicos reafirmem a prioridade profissional pelos interesses dos pacientes.

As propostas de mudanças são: proibir todos os presentes (limite de zero dólar); amostras grátis de remédios devem ser entregues em uma central e não diretamente ao médico; comissões hospitalares para compra de medicamentos devem ter supervisão rigorosa para garantir que a tomada de decisão seja balizada em evidência científica; o apoio financeiro para a educação médica continuada deve ser através de um repositório central; os centros médicos acadêmicos não devem servir como ambientes de palestras e *ghostwriting*; consultoria ou honorários deve conter contrato explícito sobre o que está sendo contratado; e finalmente, todos os contratos em andamento devem estar à disposição para consulta pública, na instituição acadêmica (BRENNAN et al., 2006).

Para Orłowski e Wateska (1992), é legítimo que os pacientes aspirem que os médicos-pesquisadores reafirmem seu compromisso ético, de emanar juízos sólidos, concernentes aos conhecimentos adquiridos estritamente no ambiente da ciência, sem fatores externos ou incentivos financeiros. Para Rego e Palácios (2008), as universidades - centros acadêmicos têm o comprometimento moral institucional, de enfrentar os conflitos de interesses na produção acadêmica, não somente devido à assimetria entre pesquisador e sujeitos de pesquisas nos ensaios clínicos, mas também, como a responsável em cancelar os resultados críveis, das pesquisas que realizam. Para Kelch (2002), as instituições e pesquisadores devem ter as responsabilidades compartilhadas pela supervisão de conflitos financeiros de interesse.

3 REGULAMENTAÇÕES BRASILEIRAS

A estrutura Brasileira de regulação para aprovação de novos fármacos dispõe de duas vias de tramitação. O sistema CONEP/CEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e Comitê de Ética em Pesquisa) e a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). O sistema CONEP/CEP foi criado pelo Conselho Nacional de Saúde, órgão do controle social, e a ANVISA é uma Agência reguladora, ambos vinculados ao Ministério da Saúde. Cada um com desempenhos e especificidades bem delimitadas, mas com o propósito de realizar ações complementares.

O intuito neste capítulo é apresentar brevemente as regulamentações brasileiras e suas respectivas funções, no processo de registro e aprovação de medicamentos, com vista, a comercialização no país. O Sistema CONEP/CEP é responsável pela avaliação ética dos protocolos, no que concerne, a proteção e segurança dos participantes de pesquisa. A ANVISA por sua vez, trata da parte técnica e da verificação quanto à segurança e eficácia dos medicamentos. As regulamentações do sistema CONEP/CEP serviram como base de análise deste estudo. Além disso, menciona-se um complemento para a avaliação dos protocolos que foi o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Como mencionado, optou-se também, na utilização de outro parâmetro de análise nos protocolos clínicos. Consideramos que o PCDT, embora não faça parte da avaliação ética formal do sistema CEP/CONEP e do processo de registro obrigatório brasileiro da ANVISA, é um importante instrumento comparativo, por se tratar das regras oficiais nacionais, para diagnóstico e tratamento das doenças e medicamentos e respectivas posologias consideradas como adequadas para cada enfermidade.

3.1 SISTEMA CONEP/CEP

O sistema CONEP/CEP pertence ao órgão de controle social do Ministério da Saúde, o Conselho Nacional de Saúde (CNS). Tendo a primeira iniciativa de estabelecer normas para a pesquisa em saúde em 1988, com a elaboração da Resolução nº 1, mas somente em 10 de outubro de 1996, após revisão da Resolução de 1988 e o estabelecimento da CONEP, é que foi reconhecida e respeitada como as normas para a pesquisa com seres humanos no Brasil. Atualmente com a Resolução novamente atualizada, vigora a CNS nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

O sistema CONEP/CEP atua de forma integrada, mas com funções circunscritas importantes de serem mencionadas. A CONEP tem a função de conceber as normas e

diretrizes regulamentadoras das pesquisas que envolvem seres humanos, adicionando a atribuição, consultiva e educativa. É ainda, a instância de recursos e assessoria ao Ministério da Saúde (MS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Sistema Único de Saúde (SUS), bem como ao governo e à sociedade. O CEP é o setor do sistema que atua nas instituições onde as pesquisas se realizam.

O marco teórico e ético da Resolução CNS n°466/12, refere-se ao “Relatório *Belmont*”, que se fundamenta em três princípios: O respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, mas também, busca aporte nos principais documentos éticos internacionais, a saber: Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, de 1966; o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1966; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004; e as Declarações de Helsinque, com exceção da versão do ano de 2008, quando houve aceitação do menor rigor no uso do placebo nas pesquisas clínicas e o Brasil não foi signatário dessa decisão; e por fim a Constituição Brasileira de 1988.

Na Resolução CNS n°466/12 a proteção e a segurança com o participante de pesquisa, é a sua essência. No item III.1

A eticidade da pesquisa implica em: a) respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida; b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos; c) garantia de que danos previsíveis serão evitados; e d) relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária.

O documento escrito, que é considerado o instrumento formal do acordo entre o pesquisador e o participante da pesquisa e que deve conter, as obrigações e as medidas de segurança e proteção do pesquisador em relação ao participante de pesquisa, no sistema CONEP/CEP, é denominado de "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido" (TCLE)

documento onde é explicitado o consentimento do participante e/ou de seu responsável legal, na forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar. (Resolução CNS n° 466/12, II.23).

O processo de obtenção do consentimento livre e esclarecido deve ser livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. A explicação deve ser

pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que possa acarretar (Resolução CNS n° 466/12, II.5).

Porro (2006) argumenta que o momento do consentimento livre e esclarecido do participante de pesquisa, não pode ser visto apenas, com a preocupação de obter a assinatura de um documento. Todos os procedimentos, exames e processos aos quais os participantes serão submetidos devem vir acompanhados por informações sobre a previsibilidade de benefícios e riscos.

A relação entre pesquisador e potencial participante da pesquisa no momento da seleção para o ensaio clínico, não pode ser restrito a formalidade do preenchimento do nome em um local predeterminado. Na medida em que, se trata de um processo, e como tal, não somente a etapa da assinatura do TCLE deve ser firmada como importante - a abordagem ao possível participante, a forma de expressar as peculiaridades do estudo, a paciência e disposição de explicar, quantas vezes, se fizer necessário, para o perfeito entendimento do potencial participante de pesquisa, são ações desejáveis para o profissional que estiver conduzindo esse processo.

3.2 ANVISA

A primeira tentativa de normatização legislativa da ANVISA foi em 1998, com a Portaria n° 911. No entanto, somente pela Lei n° 9.782, de 26 de janeiro 1999, a ANVISA foi criada, sendo definido também, o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Em 2004, através da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 219/04 foi normatizada a avaliação de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde no território nacional. Após atualização, foi criada a nova regulamentação em pesquisa RDC n° 39 de 5 de junho de 2008. Atualmente, foi desmembrada e as RDCs em vigor são: RDC n° 9, de 20 de fevereiro de 2015 (Dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil) e RDC n° 10, de 20 de fevereiro de 2015 (Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com dispositivos médicos no Brasil).

A ANVISA:

Tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos

insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados.¹

A ANVISA na RDC nº 009/15 aborda a necessidade da submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) - documentos que demonstram todas as etapas do desenvolvimento do medicamento experimental visando à obtenção do registro ou alterações pós-registro do produto.

Entretanto, o RDC nº 009/15 evidencia também a preocupação com a proteção dos participantes de pesquisa, quando por exemplo, especifica no Art. 50, §2º, que o patrocinador deve apresentar medidas de minimização de riscos ao paciente, caso o ensaio clínico tenha sido cancelado por motivo de segurança. No Art. 58, também, demonstra o fator de segurança, em evento adverso grave (EAS), quando impõe a exigência, que o patrocinador e o investigador, adotem medidas imediatas de segurança para proteger os participantes do ensaio clínico contra qualquer risco iminente. No Art. 57, §único, o cuidado estabelecido é direcionado a exigência de assistência, "no caso de gravidez, o investigador e o patrocinador devem acompanhar a mãe e o filho".

Essa documentação deve ser prova inconteste das garantias de segurança e dos direitos dos participantes, do valor científico e da integridade dos dados obtidos nas fases clínicas de desenvolvimento do produto investigado. Enumera em capítulos destacados as responsabilidades individuais do patrocinador, do investigador e do patrocinador primário - instituição de vínculo do investigador, onde o ensaio clínico será realizado - para a condução dos protocolos de acordo com as Boas Práticas Clínicas e as exigências regulatórias e éticas aplicáveis e vigentes.

3.3 TRÂMITE PARA REALIZAÇÃO DE ENSAIOS CLÍNICOS E OBTENÇÃO DE REGISTRO PARA NOVOS FÁRMACOS

O trâmite do pedido de aprovação para realização de ensaios clínicos de um novo fármaco obedece ao seguinte processo: o pesquisador submete na Plataforma Brasil² do

¹ Disponível em <[http:// portal.anvisa.gov.br/institucional](http://portal.anvisa.gov.br/institucional)>. Acesso em: 02 jun. 2016.

² A Plataforma Brasil é uma base nacional e unificada de registros de pesquisas envolvendo seres humanos para todo o sistema CEP/CONEP. Ela permite que as pesquisas sejam acompanhadas em seus diferentes estágios - desde sua submissão até a aprovação final pelo CEP e pela CONEP, quando necessário - possibilitando inclusive o acompanhamento da fase de campo, o envio de relatórios parciais e dos relatórios finais das pesquisas (quando

sistema CONEP/CEP sua solicitação, por meio do protocolo de pesquisa - conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis - para a avaliação ética.

Na Resolução CNS n° 466/12, III.2.p, existe a referência a obrigatoriedade da obtenção do registro (ANVISA) do novo fármaco no Brasil, como parte do aspecto ético. A primeira instância de análise será o CEP. O parecer do CEP poderá ter três situações: aprovação, não aprovação - grave violação ética- ou pendência, a não conformidade, mas que pode ser sanado pelo pesquisador e/ ou patrocinador.

Na situação de não aprovação, o protocolo se extingue, e se for, novamente submetido a Plataforma Brasil, obedecerá a um novo trâmite. A situação do protocolo aprovado, se for o caso, disponibiliza-o para a avaliação por parte da CONEP. Em paralelo, o patrocinador e o pesquisador solicitam a avaliação da ANVISA, por meio, do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM). As duas instâncias de avaliação, da ética e da obtenção do registro, tramitam de forma sincrônica, porém, a aprovação final da ANVISA, somente será emitida, após o parecer ético favorável do sistema CONEP/CEP, conforme RDC n° 009/15, Artigos 36, §1º; 38 alinéa e e 46, §único.

Essas unidades de avaliação, têm finalidades bem demarcadas e distintas. Porém, demonstram preocupações convergentes quando se refere ao cuidado e a proteção dos indivíduos que participam como voluntários nos estudos clínicos.

3.4 PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), também elaborado pelo Ministério da Saúde, foi um importante recurso de análise do estudo. O PCDT é um conjunto de orientações que se propõem a assegurar, a melhor intervenção no âmbito do cuidado de saúde, diante da disponibilidade de recursos do SUS e do contexto nacional. É, portanto, considerada como uma referência de boas práticas assistenciais.

concluídas). O sistema permite, ainda, a apresentação de documentos também em meio digital, propiciando ainda à sociedade o acesso aos dados públicos de todas as pesquisas aprovadas. Pela Internet é possível a todos os envolvidos o acesso, por meio de um ambiente compartilhado, às informações em conjunto, diminuindo de forma significativa o tempo de trâmite dos projetos em todo o sistema CEP/CONEP. <http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login>

O PCDT do Ministério da Saúde foi criado em 28 de abril de 2011, publicada como Lei nº 12.401 - o objetivo é de estabelecer os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento das doenças com as respectivas doses adequadas e os mecanismos para o monitoramento clínico em relação à efetividade do tratamento e a supervisão de possíveis efeitos adversos. Observando ética e tecnicamente a prescrição médica, os PCDT, também, objetivam criar mecanismos para a garantia da prescrição segura e eficaz.

A elaboração e atualização dos PCDT são baseadas em evidências científicas, levando-se em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. Como forma de acompanhar novos conhecimentos, é revisada a cada dois anos.

Esse breve relato sobre as diretrizes regulatórias brasileiras, utilizadas neste trabalho, tem apenas o intuito de apresentar a função analítica desempenhada por cada uma. Considera-se que com esse suporte pode-se contribuir para a discussão mais ampla, na apreciação ética dos protocolos clínicos incluídos para avaliação. Cada órgão regulatório tem sua especificidade para a análise, o sistema CONEP/CEP avalia os aspectos éticos da pesquisa, visando, especialmente, garantias de proteção dos direitos e interesses e da integridade dos participantes de pesquisa.

A ANVISA avalia tecnicamente o desenvolvimento do medicamento experimental, segurança e eficácia, com vista à aprovação do registro para a comercialização. O PCDT tem a função de analisar as informações referentes à medicação e respectivas dosagens, que constam dos protocolos avaliados, para examinar se estão de acordo com as normas nacionais.

4 QUESTÕES ÉTICAS DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Termo de consentimento Livre e Esclarecido é considerado o documento formal de comunicação do pesquisador, sobre todos os riscos previstos em uma pesquisa, aos indivíduos, quando são convidados a se tornarem participantes de pesquisa. É o documento que pode servir como a salvaguarda dos direitos e interesses dos participantes e também de sua proteção.

Porém, foi constatado um grau perceptível de dificuldade para o pleno entendimento do participante das informações contidas nesse documento. Motivo, pelo qual, optou-se em destacar o assunto neste capítulo.

4.1 LEGIBILIDADES EM SAÚDE

O UNESCO Institute for Statistics (UIS) criado em 1999, com sede em Montreal - Canadá é a fonte oficial mundial de monitoramento dos dados de alfabetização. O recenseamento é realizado a cada década e atualmente abrange os anos de 2005 a 2014. A taxa de alfabetização de cada país concede também subsídio para o cálculo das médias regionais. Nesta última década, houve queda, no número de analfabetos no mundo, mas permanecem ainda 775 milhões de adultos analfabetos.

O Brasil pertence a um consórcio de países do Sul, constituído por nove nações, comprovadamente os mais populosos, onde vivem mais da metade da população do mundo, metade das crianças que estão fora da escola e dois terços dos analfabetos e onde vivem cerca de 70% dos jovens, adultos e idosos analfabetos do mundo (MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA, 2014).

Desde 2001, o método de avaliação do alfabetismo funcional brasileiro, é o Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional (INAF), criado pelo Instituto Paulo Montenegro. Em 2011, foi evidenciado que o percentual da população alfabetizada funcionalmente era de 73%, mas na verdade, apenas um em cada quatro brasileiros dominava plenamente as habilidades de leitura, escrita e matemática.

Para a UNESCO, a educação é "um direito humano fundamental e é essencial para o exercício de todos os direitos e para que os indivíduos dirijam suas vidas com saúde e

dignidade"³. "Aprender vai além da capacidade de ler e executar aritmética simples; implica uma gama de habilidades cognitivas, sociais e emocionais necessárias para levar vidas produtivas e saudáveis".⁴

O conceito de alfabetização da UNESCO (UN) é definido como "a capacidade de ler e escrever, com compreensão, uma declaração curta e simples sobre a vida cotidiana" (UN, 2008). A estatística de alfabetização convencional delimita a população entre alfabetizada e analfabeta.

Nos últimos anos, porém, há uma maior ênfase na alfabetização funcional e na visão da alfabetização como um *continuum* de habilidades que não podem ser totalmente capturadas com medidas dicotômicas tradicionais de alfabetização.⁵ O analfabetismo afeta a qualidade do cuidado médico, porque os pacientes não podem executar funções necessárias ao ambiente do cuidado de saúde, tal como, a leitura, compromissos firmados ou seguir a prescrição médica (ANDRUS e ROTH, 2002)

A legibilidade (do termo em inglês literacy) é definida como "a habilidade de um indivíduo ler, escrever e falar inglês, além de, calcular e resolver problemas em níveis de proficiência necessários para funcionar no trabalho e na sociedade, alcançar seus objetivos e desenvolver seu conhecimento e potencial" (NATIONAL LITERACY ACT of 1991). Acrescenta-se a essas, outras habilidades associadas a "alfabetização em saúde" (do termo em inglês "Health Literacy") que são consideradas essenciais para lograr êxito no ambiente médico e atuar sobre a informação de saúde (American Medical Association, 1999). O conhecimento obtido pela experiência dos seus processos de doenças, a segurança e a automotivação sobre questões de saúde, são também consideradas, por alguns autores, como habilidades desejáveis que os pacientes deveriam possuir na alfabetização em saúde (NUTBEAM, 2000).

A publicação do relatório de 2004, do INSTITUTE OF MEDICINE UNITED STATES, é considerada como referência para questões relacionadas à alfabetização em saúde. Neste relatório, a definição escolhida de alfabetização de saúde foi a apresentada na National

³ Disponível em <<http://www.unesco.org/new/pt/brasil/education/education-for-all/>> Acesso em 06 jan 2017)

⁴ Disponível em <<http://uis.unesco.org/en/topic/literacy/learning-outcomes.2016>> Acesso em: 06 jan 2017.)

⁵ Disponível em: <<http://www.uis.unesco.org/literacy/Documents/fs20-literacy-day-2012-en-v3.pdf>>. Acesso em: 06 jan 2017.

Library of Medicine e adotada oficialmente pelo governo dos Estados Unidos (EUA) no Healthy People 2010: "O grau em que os indivíduos têm a capacidade de obter, processar e compreender informações e serviços básicos de saúde necessários para tomar decisões apropriadas de saúde" (RATZAN; PARKER, 2000 apud INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES, 2004).

Além disso, afirma que a alfabetização em saúde é uma função compartilhada de fatores culturais, sociais e individuais; e complementa, é a ponte entre a alfabetização básica (e outras) habilidades do indivíduo e o contexto de saúde. É, portanto, um conjunto de capacidades individuais de conhecimentos, cultural e conceitual, habilidades de fala e escuta e habilidades de escrita, leitura e aritmética. Essa conceituação de alfabetização em saúde, como um conjunto de capacidades, implica que essa é parcialmente baseada no conhecimento e pode ser desenvolvida através de uma intervenção educativa (INSTITUTE OF MEDICINE, 2004).

Nutbeam (2008) declara que a alfabetização pressupõe a obtenção de habilidades que são oriundas da educação formal e das vivências individuais. Para ele, existem aquelas, que são próprias para o enfrentamento das situações cotidianas (funcionais). As cognitivas, que são habilidades mais desenvolvidas, que reavaliam as informações, com a finalidade de proceder a mudanças circunstanciais (interativas). Essas também servem, a uma análise crítica, das informações, com vista a obter um maior controle sobre o seu cotidiano (alfabetização crítica).

As dificuldades relatadas sobre a alfabetização em saúde com pacientes ocorrem também, e especialmente, no ambiente dos ensaios clínicos. Santos, Paixão e Osorio-de-Castro (2013) declaram, em seu artigo, que a alfabetização em saúde é vital, não só para que a autonomia dos participantes de pesquisa seja assegurada, mas também para que sua proteção seja garantida. "O TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido) é a ferramenta que materializa tal proteção e para ser eficaz precisa ser compreendido pelos sujeitos de pesquisa" (SANTOS; PAIXÃO; OSORIO-DE-CASTRO, 2013, p. 86).

A linguagem técnica normalmente utilizada requer um nível de compreensão além do exigido para o consentimento dos cuidados habituais (The *Belmont* Report, 1979). Autores como Lorenzen, Melby e Earles (2008) indicam que a linguagem utilizada para escrever o termo de consentimento informado, geralmente, é superior a média do nível de leitura dos pacientes dos EUA, suscitando que muitos não leem o documento antes de assiná-lo. Tamariz et al (2013) concluíram, com seu estudo, que os documentos para o consentimento informado

nas pesquisas clínicas, não são plenamente compreendidos por indivíduos com pouca alfabetização. Apresenta sentenças longas e de grande complexidade, além de linguagem técnica incompreensível, e ao exigir certa habilidade com cálculos, na ausência dessa capacidade, pode significar risco.

No seu estudo, Marcus (2006) indica que os profissionais devem ter conhecimento do que constitui uma informação de boa qualidade e das limitações na alfabetização de seus pacientes "pacientes com pouca habilidade de alfabetização muitas vezes têm vergonha de seu problema e são hábeis em escondê-lo" (MARCUS, 2006, p. 340). Também, delineou alguns critérios para a legibilidade dos documentos explicativos direcionados aos pacientes: a linguagem deve ser personalizada (ter vários modelos disponíveis de informações para que os pacientes possam escolher o mais adequado para suas necessidades individuais), ser inclusivo, o verbo deve dar a noção de ação e estar na voz ativa, porque fornecem um sentido mais compreensível as frases e há uma identificação clara do sujeito da oração. A fonte deve ser semelhante a 12 pontos, os documentos não devem ser longos (muitas páginas) (MARCUS, 2006, p. 340)

Lorenzo (2007) faz uma crítica contundente à Resolução brasileira do Conselho Nacional de Saúde (CNS) Resolução CNS nº 196/96, em vigor a época de seu escrito, sobre a ausência de referência à alfabetização funcional. Falta não corrigida pela nova Resolução Brasileira CNS nº 466, homologada no dia 12 de dezembro de 2012. O autor defende que da mesma forma que a resolução cita algumas características como determinantes de vulnerabilidades individuais na população que pode se tornar participantes de pesquisa seria legítima a menção da vulnerabilidade ligada às condições socioeconômicas e a alfabetização funcional, como causadores de limitação ao pleno esclarecimento no processo de consentimento livre e esclarecido sobre os riscos e benefícios da participação em uma pesquisa clínica.

Para ele, deveria haver a obrigatoriedade de identificar no grupo dos participantes recrutados, aqueles que são analfabetos, para adequar os métodos de consentimento a uma forma compatível com as possibilidades reais de serem informados. E, complementa, que o fato de ter a exigência de linguagem acessível, para esse grupo analfabeto, não teria qualquer diferença, e que na verdade teria que ter uma orientação normativa, voltada para os procedimentos orais do processo de obtenção do consentimento (LORENZO, 2007).

4.2 RELAÇÃO MÉDICO-PARTICIPANTE DE PESQUISA

Hossne (2009) afirma que "a relação terapêutica médico-paciente é absolutamente assimétrica, enquanto um possui o poder do conhecimento e está saudável. O outro não possui poder e, além disso, está com sua saúde comprometida e é dependente" (HOSSNE, 2009, p.44).

O indivíduo doente na presença do médico está em busca da promessa de cura e do restauro do equilíbrio, na medida em que, o conhecimento científico permitir. O médico é competente porque possui o conhecimento necessário, que será colocado à disposição do melhor interesse do paciente e não em seu próprio favor. Atuar no interesse do paciente implica em considerar o que o paciente valoriza como boa vida e compartilhar as decisões sobre o que deve ser feito. Para Pellegrino (2006), deve-se, sempre, ter em mente, que a relação médico-paciente é uma relação essencialmente desigual baseada na vulnerabilidade e em uma promessa de cura (PELLEGRINO, 2006).

O paciente espera o compromisso moral do médico em atendê-lo em suas necessidades terapêuticas. Os conflitos de interesses do médico extrapolam a relação médico-paciente e pode corromper a confiança do paciente no seu médico. Construir uma relação interativa e interindividual, entre o médico e o paciente, é um elemento crucial para a relação terapêutica, que visa confiança. Ao se instalar o conflito de interesse os pacientes têm pouca defesa contra tais incentivos (SCHRAIBER, 2008).

Assim, o comportamento do médico, para o estabelecimento da confiança, deve estar livre de influências, situando o paciente no primeiro plano, em uma relação, pautada no agir técnico-assistencial de qualidade e centrada na atenção e no cuidado. Os conflitos de interesse são muitas vezes, o centro dos dilemas éticos, são eticamente problemáticos porque eles representam uma ameaça para o cumprimento rotineiro da responsabilidade fiduciária que é a base para os pacientes (MCCULLOUGH, 2005).

Para os pacientes é incerto que seus médicos têm interesses externos ao seu bem-estar. Confiam nos seus médicos como confidentes para assuntos difíceis e de importância vital e, esperam com isso, que o atendimento seja personalizado (DOUGHERTY, 1990). A busca incansável e infinita pelo conhecimento, nos centros de pesquisa, para além de sua função social e científica. Produz por outro lado, distanciamentos devastadores entre o que deveria ser o principal objetivo da ação clínica e o autointeresse do médico (SCHRAIBER, 2008).

A pesquisa biomédica, financiada por indústrias farmacêuticas, introduz aos médicos problemas adicionais para a relação com seu paciente. É comum, que os médicos assistentes, sejam atraídos por grandes laboratórios farmacêuticos para testarem novas drogas ou novos usos para medicamentos já existentes. A consulta de acompanhamento da evolução da doença de seus pacientes passa a ter outra importância e significado para o médico/pesquisador, o seu paciente é um participante de pesquisa, da qual agora, o médico é o coordenador da pesquisa.

Essa conversão de papéis pode não ser entendida pelos, agora participantes de pesquisa, que podem confundir os fundamentos da assistência (cuidado clínico) e da pesquisa (integridade científica). Nessa configuração, se torna quase impossível a diferenciação do que é o cuidado clínico e do que é teste clínico, induzindo ao erro de concepção dos participantes da pesquisa, que o desenho do estudo é para favorecer seus interesses terapêuticos o "equivoco terapêutico" (APPELBAUM; ROTH; LIDZ, 1982).

Os participantes de pesquisa mantêm seu vínculo de dependência e de confiança em relação aos seus médicos, concebido no pensamento que este ainda atua em prol de seu cuidado. Essa relação dúbia ainda ganha contornos mais sérios, na medida em que, pode ser desenvolvido em países que os participantes indicados à pesquisa, são especialmente vulneráveis, têm dificuldades de acesso aos serviços de saúde e pouco entendimento sobre os riscos do estudo devido à baixa escolaridade (OLIVEIRA; TUBINO, 2007).

Em relação à obtenção do consentimento livre e esclarecido de pacientes pelos próprios médicos assistentes, MORIN et al (2002) alertam que as implicações podem ser mais graves, quando o interesse em recrutar, por parte do médico/pesquisador, é motivado por ganho financeiro, nesse sentido recomenda que o médico clínico não seja o médico-recrutador. Sob o risco de comprometer a explicação pormenorizada da diferença entre uma terapêutica que ainda está em estudo e o cuidado voltado para as necessidades individuais do paciente. Pode desqualificar, também, riscos advindos da participação nesses estudos. E sugerem, entre outros conselhos, como garantia ao rigor ético do consentimento livre e esclarecido, a divulgação das fontes de financiamento e os incentivos financeiros recebidos pelos médicos/pesquisadores.

Garrafa e Lorenzo (2009) argumentam que o escopo metodológico e/ou econômico de uma pesquisa, não pode balizar argumentos, que visem à superioridade em relação à responsabilidade ética dos profissionais de saúde ao negligenciar doenças para as quais se dispõe de recursos terapêuticos. E acrescentam que os dados extraídos dos resultados de uma pesquisa são impessoais, mas que o sofrimento decorrente de uma doença ou os eventos

adversos de testes clínicos para uma nova droga, "é uma realidade física, social e psíquica vivenciada no corpo e na vida de alguém" (GARRAFA; LORENZO, 2009, p. 516).

Alguns preceitos éticos devem ser respeitados por pesquisadores em um estudo clínico. É exigido, por exemplo, que os participantes de pesquisa sejam considerados em um patamar superior aos interesses da ciência e da sociedade. Os pesquisadores, assim, têm o mesmo dever que os médicos clínicos, de promover bem-estar dos voluntários da pesquisa. Tratar doenças que não tenham nexo causal na pesquisa. Não se deixar influenciar pelos aspectos socioeconômicos e políticos do local, justificando um padrão inferior de cuidados (ANGELL, 2000a).

Mudanças no exercício prático da medicina, com vista a atender a demandas diversas, explicitam para os pacientes a necessidade de uma nova forma de conceber a atuação do médico, e muitas vezes, essa nova modalidade é recebida com reservas e desconfianças, porque despersonaliza o cuidado. A prática se torna impessoal; o interesse primário, contido naquele momento terapêutico, é outro, que não a atenção às verdadeiras necessidades do paciente, se contrapondo a visão historicamente construída, que o atendimento real/ideal, pressupõe a confiança e a cumplicidade entre as partes: a do médico e de seu paciente. Para a autora, a quebra no pacto de confiança entre médico e paciente, se deve ao distanciamento entre as expectativas e necessidades dos pacientes, bem como, a resposta dada pelo médico para essa demanda (SCHRAIBER, 2008).

O "encontro médico" se torna distante e impessoal, o predomínio é da tecnologia, especialização e burocracia. Os pacientes não podem mais considerar seus médicos como defensores dos conflitos de interesses novos e já existentes. A confiança na relação médico-paciente e na medicina, em geral, está erodindo (DOUGHERTY, 1990).

4.3 VULNERABILIDADE

No Relatório *Belmont* (1979) surge o termo "vulnerável" associado a indivíduos que necessitam de proteção, e também, a injustiça do envolvimento como participante de pesquisa nas investigações clínicas, exemplificando algumas situações de vulnerabilidade: minorias raciais, os economicamente desfavorecidos, muito doentes e os institucionalizados. Ressalta-se que o Relatório *Belmont* (1979) é um dos poucos documentos, que desde a sua origem, traz a vulnerabilidade imposta pelas condições socioeconômicas (LORENZO, 2007).

Conceito consolidado na pesquisa clínica, a partir da Conferência da Organização Mundial da Saúde (OMS), em Genebra no ano de 1992: "[...] a vulnerabilidade e a

desigualdade seriam categorias muito próximas, especialmente no campo da pesquisa científica [...]” (DINIZ; CORRÊA, 2001, p. 686).

A Declaração de Helsinque "Princípios Éticos para Pesquisa Clínica Envolvendo Seres Humanos". Teve sua primeira versão concebida na 18ª Assembleia Médica Mundial de Helsinque, Finlândia, em junho 1964, com versões subsequentes. Entretanto, somente na 52ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, no ano 2000 surgiu a citação direta a expressão "vulnerável"

[...] Algumas populações submetidas a investigação são vulneráveis e necessitam de proteção especial. Devem-se reconhecer as necessidades particulares e os que estão em desvantagem econômicas e médicas. Também se deve prestar atenção especial aos que não podem conceder ou negar o consentimento por eles mesmos, aos que podem conceder seu consentimento por pressão, aos que não se beneficiam pessoalmente com a investigação e os que têm a investigação combinada com a atenção médica. (DECLARAÇÃO HELSINQUE VI, 2000. Introdução, item 8).

Assim, como na declaração de Helsinque, somente na versão de 2002 em Gênova, o CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), que é uma organização não governamental internacional sem fins lucrativos, estabelecida conjuntamente pela WHO (World Health Organization) e UNESCO em 1949, consolidou a expressão "vulnerável" ao descrever o "respeito pelas pessoas" "proteção das pessoas com deficiência ou diminuição da autonomia, que exige que as pessoas dependentes ou vulneráveis sejam protegidas contra danos ou abusos" (CIOMS 2002, Princípios Éticos Gerais/respeito pelas pessoas/item b, p. 17.)

o termo vulnerabilidade alude a uma incapacidade substancial para proteger interesses próprios devido a impedimentos, como falta de capacidade de conceder consentimento informado, falta de meios para conseguir cuidados médicos ou outras necessidades de alto custo ou ser um membro subordinado de um grupo hierárquico. Consequentemente, devem ser tomadas medidas para a proteção dos direitos e do bem-estar das pessoas vulneráveis (CIOMS, 2002, p. 18. Princípios Éticos Gerais/justiça).

Concluindo o item, descrevem que a justiça deve corresponder às condições de saúde e as premências dos indivíduos vulneráveis. Devem-se evitar a inserção em pesquisas, dos mais vulneráveis e atentar para o fato, dos riscos em indivíduos nessa condição, se justificarem, caso estejam, em acordo com suas necessidades de saúde. Se não houver o benefício direto ao indivíduo é fundamental que esteja alinhado pelo benefício antecipado para a população do qual o sujeito de pesquisa é representativo (CIOMS 2002, Princípios Éticos Gerais/Justiça p.18).

Segundo Rogers e Ballantyne (2008), a vulnerabilidade pode ser tipificada entre: vulnerabilidade extrínseca – ocasionada por circunstâncias externas - pobreza, falta de

escolaridade ou carência de recursos; e vulnerabilidade intrínseca – causada por características individuais - doença mental e ou grave, deficiência intelectual ou devido à idade (crianças e idosos), que podem ocorrer de forma isolada ou concomitantemente e também pode estar relacionada a indivíduos ou a populações.

Garrafa e Prado (2001) exprimem que o significado do termo "vulnerabilidade" pode ser conceituado como: “fragilidade”, “desproteção”, “desfavor” “desamparo” ou “abandono”, que pode denotar diversas formas de exclusão ou alijamento de fatos ou benefícios que estão ocorrendo em nível mundial. No CIOMS de 2002, a vulnerabilidade do participante de pesquisa, remete a uma associação direta com a capacidade de exprimir a voluntariedade e a autonomia para conceder o consentimento livre e esclarecido em um ensaio clínico.

No Tribunal Internacional de Nuremberg (1947) foi decretado que o consentimento voluntário do ser humano era absolutamente essencial. As pessoas que seriam submetidas a qualquer experimento deveriam estar em posse de suas capacidades para dar o seu consentimento; deveriam exercer o livre arbítrio sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia, ou outra forma de restrição posterior; deveriam ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão.

O consentimento livre e esclarecido é balizado como um dos aportes ético na condução de uma pesquisa. Porém, também, suscita debates e é envolvido em muita complexidade. Hossne (2009), por exemplo, questiona que pelo fato da vulnerabilidade dos participantes de pesquisa, não é suficiente que o termo de consentimento seja obtido de forma cuidadosa, como se assim, a questão ética esteja atendida (HOSSNE, 2009).

Além disso, é comum que todas as orientações referentes ao consentimento livre e esclarecido, tenham recomendações como, aclarar plenamente os participantes da pesquisa sobre os riscos potenciais e não ser coercitivo. Determinações subjetivas circundadas por aspectos individuais e sociais que podem ser difíceis de serem superadas.

No grupo que concentra os mais vulneráveis, as autoras Rogers e Ballantyne (2008), citam, entre outros, os que não têm poder, negado injustamente, o direito social e políticos (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p. 32) - que devido a não ter acesso a cuidados médicos, podem ser explorado, por se inserirem em ensaios clínicos para suprir suas necessidades terapêuticas, prejudicando assim a voluntariedade ou ainda, quando há uma relação assimétrica estabelecida entre médico e paciente (ROGERS; BALLANTYNE, 2008, p.34).

Mencionando que a pesquisa conduzida pelos profissionais em seus pacientes pode acarretar em aceitação em se tornar participantes de uma pesquisa, por temer, contrariar seu

médico ou mesmo prejudicar seus cuidados, caso se recusem a participar (ROGERS; BALLANTYNE, 2008). Preocupação essa, que já vigorava na Declaração de Helsinque de 2000, quando recomenda atenção especial, aos pacientes que têm a investigação e a atenção médica combinadas.

Simón e Júdez (2001) ilustra com uma passagem histórica, a migração do modelo hipocrático da prática da medicina para o modelo do consentimento livre e esclarecido. Foi a partir da tradição democrática liberal dos EUA, que versa sobre os direitos individuais dos cidadãos, que os médicos foram impelidos a substituir suas posturas paternalistas, pelas concepções de uma sociedade liberal.

Outros autores, como Matos (2007), remetem a origem da discussão sobre a mudança na prática médica, a bioética e a publicação do Relatório *Belmont* (1979), como sendo, a influência decisiva, para a discussão sobre a ética médica biomédica. Consolidando assim, os princípios do respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, como pilares da atuação médica. A partir dos três princípios, mas especialmente, do princípio da autonomia, passa-se a considerar a participação efetiva do paciente sobre as suas próprias questões de saúde/doença. Dessa forma, as decisões são compartilhadas por médicos e pacientes, na busca de soluções éticas e dignas em cada caso específico.

É dever profissional, segundo Simón e Júdez (2001), obter o consentimento livre e esclarecido. Os Princípios surgiram em decorrência da divulgação do "*Belmont Report*", em 1979 (Princípios da beneficência, respeito às pessoas e justiça) e a publicação do livro "*Principles of Biomedical Ethics*", em 1979 (substitui o respeito às pessoas por autonomia, conserva os outros dois princípios citados acima e acrescenta a não-maleficência). Para os autores, respeitar as decisões dos pacientes autônomos, é também, considerado o princípio da não-maleficência, significando assim, a condição mínima de decisão para qualquer indivíduo. Acrescenta ainda, que ao buscar fazer o melhor para os pacientes, que implica também, auxiliá-los em seus projetos de cuidados vitais, pode ser considerado como a visão moderna do princípio da Beneficência, o cuidado com um nível adequado de excelência moral.

Obter o consentimento livre e esclarecido, não se atém, apenas, a conseguir a assinatura do indivíduo. Promover e estimular a participação do paciente nas decisões diagnósticas e terapêuticas faz parte do processo de consentimento e incentiva a autodeterminação. Para isso, é importante adequar os esclarecimentos às circunstâncias culturais, sociais e psicológicas do paciente. Não utilizando linguagem técnico-científico,

privilegiando as formas simples de escrita, que aproxime e seja plenamente entendida pelo indivíduo que está sendo recrutado (MARQUES FILHO, 2011).

Como já visto, a responsabilidade de informar ao indivíduo que está sendo recrutado para uma pesquisa, é do pesquisador. Algumas informações essenciais sobre o estudo devem ser disponibilizadas (procedimentos, riscos e alternativas terapêuticas), mas a real compreensão depende de características de vulnerabilidade de cada indivíduo: nível de sofrimento e escolaridade, por exemplo. São influenciadas, também, por relações estabelecidas entre as pessoas envolvidas. Dependendo da relação médico-paciente, este pode ser um fator de coerção, reduzindo assim, a voluntariedade e a autonomia (BAJOTTO; GOLDIM, 2012).

Morim et al (2002), ao discutir a duplicidade de um mesmo agente de saúde, nos papéis de pesquisador e médico clínico, adverte que isto pode ser mais um aspecto de agravamento da vulnerabilidade dos pacientes. Para os autores, os indivíduos recrutados para um ensaio clínico, não podem ser o resultado da confusão sobre os objetivos de um tratamento experimental e do cuidado clínico. Procedimentos que muitas vezes se assemelham na percepção dos pacientes.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

- Análise da eticidade da pesquisa, sob a perspectiva dos princípios do Relatório *Belmont*, dos protocolos de ensaios clínicos com novos fármacos financiados pela Indústria farmacêutica, aprovados por um CEP, no período compreendido de janeiro de 2012 a dezembro de 2014.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma análise minuciosa dos protocolos de pesquisa com base nos princípios do Relatório *Belmont* (1979) e das regulamentações brasileiras, visando identificar suas questões e problemas éticos;
- Classificar os problemas éticos em grandes temas, conforme possibilitem risco adicional ao participante de pesquisa, firam direitos fundamentais dos participantes ou se refiram a problemas nas relações entre pesquisador e patrocinador e cotejar com a literatura científica nacional e internacional da ética em pesquisa.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

O método da pesquisa qualitativa que, entre outras formas, prevê a análise de conteúdo temático-categorial, foi à técnica escolhida para a apreciação científica dos documentos avaliados por este estudo. Os documentos analisados foram os constantes dos protocolos de pesquisa⁶ para novos fármacos⁷ financiados por indústrias farmacêuticas.

A documentação obrigatória para compor o protocolo de pesquisa, está descrita na Resolução CNS nº 001/13 no item 3: folha de rosto; declarações pertinentes nacionais e estrangeiras; orçamento financeiro; cronograma; Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); demonstrativo da existência de infraestrutura; projeto de pesquisa na íntegra e a brochura do investigador - compilação dos dados não clínicos e clínicos de um medicamento experimental que são relevantes para o estudo em seres humanos.

A abordagem inicial para a análise de conteúdo é a organização do mapa conceitual que pode ser considerado a primeira iniciativa de proposição dos temas que serão categorizados. No estudo em questão os temas iniciais foram: ética em pesquisa, consentimento, indústria farmacêutica e novos medicamentos, universidades.

Com base na leitura dos textos da revisão da literatura foram agrupados temas macros para o estudo: ética em pesquisa, indústria farmacêutica / ensaios clínicos / conflitos de interesses, regulamentações brasileiras e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, que compuseram a estrutura dos capítulos teóricos.

Segundo Bardin, a análise de conteúdo é:

um conjunto de técnicas de análise das comunicações visando obter, por procedimentos, sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens, indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção (variáveis inferidas) destas mensagens. (BARDIN, 2009, p. 42).

⁶ Resolução CNS nº 466/12 item II.17 "protocolo de pesquisa - conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis;"

⁷ Resolução CNS nº 251/1997, entre outros termos, conceitua pesquisa com novos fármacos. II.1 - Pesquisa 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.

A proposta delineada para este estudo é a avaliação dos protocolos de ensaios clínicos, aprovados por um CEP, financiados por indústrias farmacêuticas de um Hospital Universitário. O tema central é a Ética em Pesquisa. A análise é *a priori* baseada nos princípios que norteiam o Relatório *Belmont*: respeito às pessoas, justiça e beneficência.

Extraír inferências a partir de um texto objetivo é o fundamento da análise de conteúdo; certifica sua relevância teórica se utilizando de técnicas e procedimentos de transformação que levam a deduções lógicas e justificadas, concernente as condições de produção das mensagens avaliadas e do próprio emissor, o propósito principal é o de realçar o sentido não aparente do texto (BARDIN, 2009, p. 41).

A comunicação é avaliada pelo contexto onde está inserido e também pela posição do emissor nas relações de força e pela sua relação com o receptor. O emissor e o receptor do discurso correspondem a lugares determinados na estrutura de uma formação social (BARDIN, 2009, p. 214).

A delimitação por categorias representa a reorganização do discurso contido nos documentos analisados, alicerçado por referenciais teóricos, que será a expressão do material coletado do estudo interpretado a partir de uma teoria escolhida.

O método pressupõe três fases: pré-análise (fase de organização para análise), exploração do material (unidades de codificação) e tratamento dos resultados (categorização), inferência e interpretação.

1) pré-análise

A primeira fase é para a organização do material que será analisado. Inicia-se com a sistematização do processo de trabalho, a escolha dos documentos e a formulação de hipóteses. A seleção e leitura dos documentos que formarão as fontes brutas de análise deve ser o que Bardin (2009) denominou de, "leitura flutuante", sem intenção de realizar uma avaliação detalhada, apenas propiciar impressões iniciais.

As inferências dessa primeira leitura podem se transformar em questões norteadoras para o estudo, que neste caso, faz referência a seguinte proposição: a regulamentação brasileira e sua operacionalização pelos CEPs favorecem uma análise ética adequada aos princípios do relatório *Belmont*, quando se trata dos protocolos de ensaios clínicos com novos fármacos?

O *corpus* é designado como o conjunto dos documentos que serão submetidos ao processo analítico. O *corpus* nesse estudo é composto pelo conjunto de documentos que constitui cada protocolo de ensaios clínicos: projeto de pesquisa, brochuras dos

investigadores, TCLEs, informações básicas da Plataforma Brasil e declarações do patrocinador e pesquisador.

Algumas regras devem ser observadas na compilação dos documentos, como é o caso da homogeneidade, da pertinência e exaustividade. Na primeira regra, da homogeneidade, os dados devem corresponder com exatidão ao tema proposto e o método de obtenção deve ser análogo. A unidade de análise, considerada neste estudo é o protocolo. A homogeneidade dos documentos que serão analisados é evidenciada porque compartilham o mesmo escopo, são oriundos de uma mesma fonte de dados - sistema Plataforma Brasil e obtidos na íntegra no mesmo intervalo de tempo.

Na regra de pertinência o documento escolhido deve representar a fonte de informação que conceba o objetivo da análise. A pertinência dos documentos escolhidos se revela, na medida em que são as fontes de informações primárias que podem fornecer a relação direta com os fatos a serem analisados. Compõem o *corpus* do estudo os protocolos que foram submetidos ao CEP de um Hospital, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2014. Todos os protocolos foram obtidos da plataforma Brasil em 12/12/2014 às 14h32min, mediante autorização do CEP.

A regra de exaustividade foi obtida, na medida em que, na primeira fase, foram identificados os protocolos do Hospital, que são financiados por indústrias farmacêuticas e que estão classificados de acordo com o sistema CEP/CONEP como grupo I, IA e II, que se relacionam a novos usos para drogas já existentes e descoberta de novas drogas, nessa etapa, foram selecionados 60 protocolos que cumpriram com os critérios estabelecidos.

A pré-análise, entretanto, revelou algumas situações de não conformidade com os critérios de inclusão. Foram retirados os protocolos que não tratavam de estudos de intervenção para novos fármacos, por exemplo, estudos *in vitro* ou observacional. Outra situação encontrada foi que apesar do patrocínio, o órgão financeiro, não era a indústria farmacêutica. Por fim, foram excluídos também, os protocolos que foram retirados/cancelados por medidas administrativas (Apêndice A). Permanecendo assim, como 37 protocolos.

2) exploração do material

A segunda fase do método é a de exploração do material, que corresponde à escolha de categorias, classificação de temas e agrupamentos dos assuntos (escolha das unidades de codificação). Inicia-se a avaliação detalhada e a primeira tentativa de categorização do conteúdo que confirmem ou modifiquem as hipóteses formuladas e os referenciais teóricos inicialmente propostos.

O cotejamento constante entre o referencial teórico e os dados coletados, na medida em que vai sendo aprofundado, possibilita a emergência das categorias apropriadas aos propósitos do estudo. Parte-se do conteúdo manifesto, procurando no texto que está sendo analisado, o que possa refletir os objetivos da pesquisa (regra de pertinência), sem, contudo, constar a interpretação do pesquisador. Após, o agrupamento dos temas em categorias, que podem ser criadas *a priori* ou *a posteriori*, parte-se para a conceituação, que no estudo em questão, originou-se do referencial teórico.

A maior dificuldade é que a objetividade do texto e a interpretação do pesquisador, não estão contidas em fronteiras fortemente delimitadas. O que pode determinar um esforço máximo de respeitar o discurso contido nos documentos não desconsiderando a subjetividade do texto.

Tendo em vista os tópicos eleitos para o estudo. Foi realizado um primeiro mapeamento das questões, organizando-os por assunto. Dos documentos que são as fontes primárias de informações do estudo, foram retirados os dados factuais, de acordo com os propósitos delineados. Os princípios éticos de *Belmont* serviram como diretrizes para o raciocínio analítico do estudo. A seguir são listados os tópicos que nortearam o levantamento no primeiro momento.

Informações gerais:

- Identificação dos Pesquisadores;
- Os fármacos em estudo;
- As doenças estudadas;
- Subestudos (Imunogenicidade, Farmacocinético, Farmacodinâmica, Farmacogenética), uso e armazenamento em Biobanco e Biorrepositório e envio de amostras biológicas para o exterior;
- Laboratório Farmacêutico patrocinador;
- Multicêntrico / cooperação estrangeira / centro participante ou coordenador;
- País de origem do estudo;
- Classificação (fase / grupo / original / manutenção / extensão);
- Objetivo da pesquisa;
- Desenho do estudo.

Princípio de Beneficência

- Uso de Placebo;
- Uso de *Washout*;

- Descrição dos riscos / procedimento.

Princípio de Respeito à Pessoa - Autonomia (TCLE)

- N° de páginas;
- Nível de dificuldade da escrita;
- Menção ao laboratório patrocinador;
- Menção à remuneração do pesquisador.

Princípio de Justiça

- Garantia de acesso à medicação pós-estudo;
- Existência de apólice / Declaração de assistência;
- Local do recrutamento.

O processo de categorização na análise temática é constituído pela interdependência do tema proposto, da leitura do *corpus* e dos referenciais teóricos que alicerçam o estudo. A esses elementos somam-se, também, as percepções e teorias pessoais, de quem está pesquisando.

Após a definição dos itens que estão em conformidade com o tema e os objetivos da análise temática, passou-se a construir parâmetros válidos para a categorização. Desde a etapa da pré-análise já se tem recortes do texto como forma de obter unidades separadas de categorização e de registro dos dados (unidades de registro). Cada categoria pode ser um tópico amplo abarcando um grande número de temas.

A Análise por categorias é o processo de classificação do texto por grupos, é o processo de verificação, do que cada unidade de registro tem em comum e de diferente entre eles, permitindo assim, o seu agrupamento, correspondendo dessa forma, à condensação dos dados brutos.

Ao final das etapas citadas as categorias de análise confluíram para três grandes grupos. O primeiro se refere basicamente aos riscos que os participantes de pesquisa podem estar expostos. O segundo são as garantias incontestes para os indivíduos que foram inseridos em ensaios clínicos. O terceiro grupo é sobre a relação pesquisador e patrocinador. A estrutura da análise, portanto, foi circunscrita da seguinte forma:

Informações gerais sobre os protocolos

- Sobre os coordenadores dos ensaios clínicos
- Sobre os laboratórios farmacêuticos
- Sobre as drogas em estudo

- Desenho dos Estudos

GRUPO 1

Questões Éticas presentes nos protocolos podem potencializar os riscos nas pesquisas?

- Duplo papel médico e pesquisador
- Autonomia do paciente
- Termo de consentimento livre e esclarecido
 - Legibilidade
 - Informações ambíguas
- PCDT e Placebo
- *Washout*
- Subestudos: Imunogenicidade, Farmacocinético, Farmacodinâmica, Farmacogenética. Envio de material Biológico para o exterior. Biobanco e Biorrepositório
- Drogas de imitação

GRUPO 2

Garantias éticas fundamentais ao participante da pesquisa.

- Garantias éticas de Proteção e assistência para o participante da pesquisa
 - Assistência e proteção aos participantes da pesquisa
 - Companheiras dos participantes de pesquisa.
- Acesso à medicação pós estudo
- Confidencialidade
- Menção a remuneração do pesquisador
- Ressarcimento ao Participante de pesquisa

GRUPO 3

Relação patrocinador e pesquisador

- Comitê de Monitoramento de dados e Conflitos de Interesses
- Política de publicação dos resultados da pesquisa

3) tratamento dos resultados, inferência e interpretação.

A terceira etapa e última do método é a elucidação das percepções e inferências do pesquisador que a partir dos resultados brutos busca convertê-los em válidos. Nesta técnica de abordagem qualitativa de análise de conteúdo temático-categorial, a interpretação do conteúdo que se encontra oculto nos documentos é a principal finalidade do pesquisador. O processo de interpretação dos dados se desenvolve concomitantemente a consulta ao marco teórico escolhido para o estudo, o que será demonstrado a seguir no capítulo "resultados".

Neste estudo, foi utilizada a mensuração numérica para os dados, que assim permitiam. Esse recurso foi concebido para auxiliar na interpretação dos temas escolhidos do estudo e serve para ampliar a compreensão dos dados coletados.

Foi adicionado á análise ética dois documentos que complementaram a realização do trabalho. O Perfil acadêmico e funcional dos pesquisadores, mediante consulta ao Currículo *Lattes*⁸ e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O PCDT visa designar critérios de diagnóstico e tratamento das doenças, bem como, a medicação e posologias adequadas para uma prescrição segura e eficaz.

A inserção da análise dos documentos complementares serviu como mais um elemento de compreensão sobre as relações formadas entre os pesquisadores e patrocinadores. As doenças dos protocolos que não contam com as Diretrizes terapêuticas descritas pelo Ministério da Saúde do Brasil tiveram como referência os tratamentos descritos por Associações e Sociedades das doenças em questão. Por fim, procedeu-se ao tratamento dos resultados obtidos e respectivas interpretações inferidas no processo de análise de conteúdo temático.

⁸ O Currículo *Lattes* se tornou um padrão nacional no registro da vida pregressa e atual dos estudantes e pesquisadores do país, e é hoje adotado pela maioria das instituições de fomento, universidades e institutos de pesquisa do País. Por sua riqueza de informações e sua crescente confiabilidade e abrangência, se tornou elemento indispensável e compulsório à análise de mérito e competência dos pleitos de financiamentos na área de ciência e tecnologia. <http://lattes.cnpq.br/>

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicia-se a discussão das questões éticas com a apresentação das informações gerais dos protocolos analisados. Foram demonstradas em quantitativos as informações que permitiram essa forma de análise. A essa apresentação, seguiu-se a divisão e subdivisões das categorias confluindo os assuntos em grandes temas, segundo o método de Bardin, para a análise qualitativa. O primeiro tema refere-se ao levantamento das questões éticas que podem adicionar riscos aos participantes de pesquisa, para além dos já esperados pela inserção nos ensaios clínicos. Também, é debatida, a forma com que são apresentadas as informações sobre os ensaios clínicos e a linguagem contida nos TCLEs.

Como suplemento a discussão ética, procedeu-se a comparação das medicações e posologias citadas nos estudos avaliados, com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O PCDT é considerado como a diretriz prescritiva de referência para o sistema de saúde brasileiro. A importância dessa comparação é o de analisar se existe o que Freedman (1987) denominou como *equipoise*.

Outro aspecto ético abordado nessa discussão são as garantias fundamentais, que devem estar asseguradas, por uma concepção de justiça, segurança e proteção aos participantes de pesquisa. Por fim, discute-se o comitê de monitoramento e a política de publicação dos dados pelos pesquisadores, determinado pela indústria farmacêutica patrocinadora do estudo.

7.1 INFORMAÇÕES GERAIS SOBRE OS PROTOCOLOS

Como se trata de protocolos desenvolvidos em um hospital vinculado a uma universidade, convém apresentar algumas informações gerais sobre os coordenadores os protocolos analisados, os laboratórios farmacêuticos que financiam e as drogas em estudo. São informações importantes para que o leitor tenha uma ideia do contexto da pesquisa. Foram colhidas informações contidas no currículo *Lattes* dos pesquisadores (um dos documentos que compõe o protocolo) coordenadores dos protocolos e informações de *sites* na internet, para compor esse contexto no qual os ensaios clínicos são conduzidos.

7.1.1 Sobre os coordenadores dos ensaios clínicos

Os 37 protocolos analisados foram apresentados por 12 pesquisadores. Desses, somente um pesquisador era o responsável por oito protocolos, seguido de outro com sete protocolos, o terceiro com maior concentração era o coordenador de seis protocolos, seguido de quatro para outro pesquisador, dois pesquisadores com três protocolos cada um e os seis pesquisadores restantes com um protocolo cada um. Se forem considerados apenas os três pesquisadores que concentram o maior número de pesquisas obtêm-se 56,7 % do total dos protocolos estudados.

O Hospital do estudo aparece em cinco vezes como centro coordenador - primeiro a encaminhar o protocolo clínico para análise pelo CEP e/ou pela CONEP é também quem assume as atribuições regulatórias junto à ANVISA e coleta todas as informações provenientes de todos os centros de pesquisa envolvidos em um estudo multicêntrico. Como centro participante, o Hospital aparece em 31 projetos de pesquisa - onde ocorre o estudo, mas é subordinado ao centro coordenador. Em cinco projetos de pesquisa aparece como centro coordenador e em um projeto como centro único no Brasil.

Considerando que todos os pesquisadores são docentes da faculdade de medicina vinculada ao hospital do estudo, o currículo *Lattes* é o instrumento que serve como fonte de informações para as pesquisas que estão sendo desenvolvidas pelos docentes / pesquisadores. Pode ser visto, como o dispositivo de comunicação entre os pesquisadores e a sociedade. A consulta aos currículos revelou que apenas dois dos 12 pesquisadores apresentaram informações sobre seus protocolos. Somente três protocolos dos 37 examinados estavam presentes nos currículos dos pesquisadores. Entretanto, nenhum dos pesquisadores fez qualquer referência aos laboratórios e nem que os estudos eram financiados em seus currículos. Outra constatação foi de verificar que um dos pesquisadores apresenta, em seu currículo, o hospital do estudo como um dos endereços de seu consultório particular.

Para Thompson (1993), o cientista, ao se dispor informar sobre as fontes de apoio financeiro de suas pesquisas, dá a oportunidade aos participantes de pesquisa deles próprios avaliarem os riscos, sob a posse de informações reais podendo tomar suas próprias decisões. A divulgação das circunstâncias que podem significar um conflito de interesses, não garante, por si só, a lisura de conduta. Porém, é preferível a difusão do que a ocultação das situações de conflitos de interesses.

Em se tratando da relação entre o médico e o paciente deve-se observar:

O dever de informar do médico compreende, segundo a unanimidade da doutrina, todas as informações necessárias e suficientes para o pleno esclarecimento do paciente quanto aos aspectos relevantes para a formação de sua decisão de submeter-se ao procedimento, tais como os riscos, consequências do tratamento, chances de êxito, efeitos colaterais e outros aspectos relevantes. (CAVALIERI, 2010, p. 394).

Sobre a formação desses docentes, dez pesquisadores têm doutorado ou pós-doutorado, apenas um consta como especialista e um livre docência. Dentre as funções administrativas exercidas foram encontrados alguns cargos que se relacionam com o desenvolvimento de ensaios clínicos na instituição. Além disso, foram encontrados também funções de Coordenador de Pós-graduação, Chefe de Serviço ou Departamento e Supervisor de Alunos (graduação, internato e residência médica).

Ainda para compor o cenário onde os estudos se realizam, é necessário ter em conta que os pesquisadores são docentes / médicos, prestam assistência no hospital. Todos os pacientes recrutados para participarem dos estudos são oriundos da assistência prestada no próprio hospital, o que pode sugerir fácil acesso aos mesmos. Em um dos casos o mesmo pesquisador, referência para o estudo da doença, abriga no Hospital Universitário, um Centro de Estudos que é considerado o principal núcleo científico para a doença no Brasil. Essa patologia por ser classificada como doenças raras, não tem terapêutica indicada pelo PCDT e o tratamento é indicado pela Associação Brasileira da doença. No site da associação contém a referência para o centro de estudos.

Bernard Lown (2004), afirma que são formadas parcerias entre instituições acadêmicas e indústrias farmacêuticas para a constituição de Centros de Pesquisas. Nesses locais de atividades intensificadas com os laboratórios, coexistem discentes, docentes e funcionários. A proximidade com pesquisadores de excelência e a chancela da universidade, para a comercialização de novos medicamentos ou novos usos para medicamentos já existentes, se traduz em vantagens para os laboratórios (ANGELL, 2000b).

Além disso, os laboratórios não têm acesso franqueado aos potenciais participantes de pesquisa. Sendo assim, precisam do desenvolvimento dos ensaios clínicos em ambientes acadêmicos e assistenciais onde os pacientes são recrutados (ANGELL, 2008). Porém, é necessário que médicos, a partir do seu dever de ofertar o melhor tratamento, desenvolvam relação de confiabilidade que possam assegurar a proteção necessária aos que se encontram vulneráveis pela própria condição de enfermidade. Adicionalmente, o médico / pesquisador / docente / administrador tem como missão, também, educar a próxima geração de médicos, além de ter que promover a pesquisa cientificamente importante.

A situação descrita acima circunscreve um contexto em que a mesma pessoa é ao mesmo tempo pesquisador, professor, médico assistente, e o administrador da pesquisa, que se relaciona com o agente financiador. No caso de doença rara há uma limitação de opções para o paciente. Se o sujeito quiser ter tratamento adequado possivelmente terá que acorrer a poucos centros de referência. Tal situação poderá gerar constrangimento aos pacientes por falta de opção de tratamento que vêm em busca de assistência, no processo de consentimento, no duplo papel desempenhado pelo mesmo agente (médico assistente e pesquisador) e na influência no comportamento dos alunos. Além disso, a proximidade com a indústria pode interferir, não só no próprio tratamento regular que é oferecido na assistência, como na formação dos alunos.

A verificação do perfil dos pesquisadores, posição institucional e a plena divulgação de suas pesquisas, nos permite discutir, como visto acima, alguns aspectos que a literatura apresenta como potenciais conflitos de interesses.

Segundo Komesaroff (2006), o manejo dos conflitos de interesses exige a identificação e a conduta de "declarações claras, manter a abertura e transparência e desenvolver estruturas adequadas para lidar com questões específicas" (KOMESAROFF, 2006, p.17). Porém, somente a divulgação aberta e transparente pode não ser suficiente. Medidas práticas podem ser necessárias para separar os eventos em conflitos. Por exemplo, a avaliação por parte de um conselho ou grupo de indivíduos diretamente afetados.

Segundo Bernstein (2003), conflitos de interesses sutis e ocultos circunscrevem tensões éticas quando o doente é cuidado e pesquisado pelo mesmo agente. Os conflitos de interesses, nesses casos, podem advir de diversos anseios, como por aspirações de projeção no meio científico. O fato do médico/pesquisador selecionar seu paciente para um estudo por acreditar que este possa ser beneficiado, pode ser eclipsado, pela finalidade de recrutar muitos pacientes para que o estudo tenha uma conclusão antecipada e assim, obter reconhecimento de seus pares. A análise dessa situação se torna difícil, senão impossível, de medir e monitorar.

Bernstein (2003) defende que existem formas de minorar os conflitos de interesses, entre elas: a presença de profissionais na equipe sem qualquer interesse conflitante; a fiscalização rigorosa dos CEPs e o monitoramento do estudo; além de aspectos relacionados à moralidade do agente, como a prerrogativa da confiança, que é a virtude básica dos profissionais de saúde. Para ele, essas prerrogativas podem atenuar as advertências levantadas pelos princípios de respeito pelas pessoas, beneficência e justiça, quando os médicos clínicos e pesquisadores são a mesma pessoa.

Bernstein (2003) também alerta que os pesquisadores devem estar cientes que os doentes são influenciados pelos seus médicos. Dessa forma, não devem permitir a sutil coerção ou tirar proveito da profunda confiança neles depositadas por pacientes, com vista a finalidades de autointeresse. O doente, que está facilmente disponível, pode se sentir sugestionado a aceitar sua inserção em um ensaio clínico coordenado por seu médico que já tem a relação de confiança.

Por fim, Lieb e Koch (2013), discutem o papel de preceptor dos médicos com seus discentes na influência que podem exercer por reprodução de atitudes em relação à convivência com as indústrias farmacêuticas. Concluem que os alunos aprendem a partir das atitudes e exemplos dos médicos, inclusive, se vinculando aos mesmos laboratórios farmacêuticos, que antes eram contatadas pelos médicos.

7.1.2 Sobre os Laboratórios Farmacêuticos

Em relação às indústrias farmacêuticas que aportam recursos, a concentração encontrada com os coordenadores de estudos não foi constatada. Foram 25 empresas diferentes responsáveis pelo financiamento dos 37 protocolos e o maior número encontrado de projetos de pesquisa financiados por apenas um laboratório foi de quatro estudos pela Novartis Biociências AS. Os Laboratórios Janssen-Cilag International NV (JCI), Pfizer e Onyx Therapeutics, Inc. agrupam cada um três protocolos. Alnylam Pharmaceuticals, Inc, AbbVie e Sanofi-aventis Recherche and Développement aparecem como financiadores de dois protocolos cada. Os 18 laboratórios farmacêuticos restantes têm a relação de um laboratório para cada protocolo.

A indústria farmacêutica é financiadora de muitos ensaios clínicos. Esses estudos necessitam de considerável aporte financeiro e representam uma parcela generosa do investimento para que um novo medicamento seja comercializado. A importância desses estudos para os laboratórios é porque, serão eles, a fornecer o suporte científico para que o fármaco estudado seja considerado eficaz e seguro (LOWN, 2004).

Angell (2008) revela que os laboratórios farmacêuticos esperam, ao financiar ensaios clínicos, estarem diretamente implicados com todo o processo do estudo. Essa ingerência tem como objetivo direcionar os resultados dos seus medicamentos, quando não favoráveis, como sendo seguros.

A influência dessas empresas inclui a concepção do estudo, a análise processual e a publicação de artigos científicos. Assim, para a autora, o controle por parte dos patrocinadores propicia maior quantidade de publicações em revistas científicas que corroboram uma ênfase positiva para seus estudos. E complementa, "os resultados negativos não são publicados, os resultados positivos são repetidamente publicados de formas ligeiramente diferentes e uma visão positiva é dada mesmo em resultados negativos" (ANGELL, 2008, p 4).

Bernard Lown (2004) certifica que para além do domínio de quais resultados devam ser publicados outros ajustes no método científico, podem ocorrer com vista a enaltecer os efeitos de um novo medicamento pelos laboratórios farmacêuticos. No desenho de estudo, por exemplo, comparando a droga em estudo com o placebo e não com o medicamento de referência para a doença; criação de viés utilizando como controle uma droga imprópria; utilizando no confronto outros medicamentos que sabidamente não fazem efeito nas doses administradas; ou até mesmo, alteração nos parâmetros dos desfechos clínicos.

7.1.3 Sobre as drogas em estudo

O levantamento sobre as drogas em estudo resultou que em pouco mais de 51% dos protocolos a amostra é de uma droga para cada protocolo. Além disso, em quase 49 % dos protocolos foram encontrados de dois a três protocolos com o mesmo princípio ativo. Desse quantitativo, em três protocolos a mesma droga estava sendo estudada para uma doença específica pelo mesmo pesquisador, diferenciando-se apenas as etapas dos protocolos como original, de manutenção ou extensão.

Em outro caso, foram testadas três drogas diferentes em estudos comandados pelo mesmo pesquisador para a mesma doença. O mesmo pesquisador também usou uma única droga para testar duas doenças diferentes. Ainda, o mesmo pesquisador, testou a mesma droga, fabricada por dois laboratórios farmacêuticos diferentes.

Segundo Angell, algumas drogas após aprovação e comercialização, os laboratórios farmacêuticos continuam a patrocinar outros ensaios clínicos para obter aprovação para novos usos ou para demonstrar vantagem sobre as drogas de laboratórios concorrentes, além disso, para ela é uma forma de se aproximar do médico (ANGELL, 2008).

Há um caso em que a droga está sendo testada em um estudo original e já tem aprovados os protocolos de manutenção e extensão. No entanto, foi negado pelo "Comitê para Produtos Medicinais para Uso Humano da Agência Europeia" a comercialização do fármaco na Europa. A justificativa foi da falta de comprovação no equilíbrio entre o risco e benefício,

inclusive, com relatos de eventos adversos graves ⁹. Porém, a mesma droga foi aprovada pelos EUA, Japão e Rússia.

O laboratório, em questão, através de notificação sobre a não aprovação, comunicou que iria contestar a decisão. Ao recorrer o laboratório, novamente, não obteve a concordância pelo órgão responsável da Europa, com alegação que não havia evidências favoráveis de segurança da droga e mais uma vez o laboratório informou que iria recorrer da deliberação. O CEP foi comunicado do episódio, mas não foi encontrada orientação do CEP ao pesquisador, para a comunicação aos participantes de pesquisa.

A despeito da aprovação por parte de alguns países, a rejeição da Europa, traz dúvidas quanto ao efeito do fármaco e que providências para garantir a segurança e proteção dos participantes, estão sendo observadas.

Autores consideram que os ensaios clínicos que envolvem a experimentação de um fármaco ou procedimento experimental suscitam reflexões éticas para o médico/investigador. Por exemplo, se o seu paciente que é participante de pesquisa deve ser descontinuado do estudo ou se o ensaio clínico deve ser interrompido, devido a efeitos adversos graves a seus participantes (MILLER; ROSENSTEIN; DERENZO, 1998 p. 1453).

Em um estudo clínico com fármacos há muitas regras a seguir, universais e locais, além do fato que os laboratórios constituem conselhos e monitoramentos de segurança e de dados que supervisionam os acontecimentos em todos os centros de pesquisa envolvidos em um estudo multicêntrico. Porém, segundo os autores, a existência dessas orientações e dos fóruns de acompanhamento da pesquisa não exclui a responsabilidade ética do julgamento clínico dos médicos/pesquisadores que deve ser sob o auspício do bem-estar dos pacientes voluntários em equilíbrio com a busca do conhecimento científico (MILLER; ROSENSTEIN; DE RENZO, 1998).

⁹ **EVENTOS ADVERSOS GRAVES** são definidos como aqueles em que resulte qualquer experiência adversa com drogas ou produtos biológicos ou dispositivos, ocorrendo em qualquer dose e que resulte em qualquer um dos seguintes desfechos: a) óbito; b) EA potencialmente fatal (ie, aquele que, na opinião do notificante coloca o indivíduo sob-risco imediato de morte devido ao EA ocorrido); c) incapacidade/invalidade persistente ou significativa; d) exige internação hospitalar do paciente ou prolonga internação preexistente; e) anomalia congênita ou defeito de nascimento; f) Outros. www.anvisa.gov.br

7.1.4 Desenho dos estudos

Nessa amostra, verificou-se que todos os 37 protocolos são multicêntricos - estudo clínico que é conduzido com um único protocolo, porém, em mais de um centro. Consta à cooperação estrangeira em 36 projetos de pesquisa, o único que não tem, pertence a uma empresa farmacêutica nacional, União Química Farmacêutica Nacional S/A. A maioria absoluta de 28 estudos tem como origem os EUA. Em cinco protocolos a origem é no Brasil. Outros países que configuram como de origem dos estudos, França, Suíça, Argentina e Alemanha, cada um com 1 protocolo.

Em relação às Fases¹⁰ dos estudos, a maior frequência é de Fase III, com 29 estudos. Na Fase II contém cinco estudos, subdivididos em Fase II (três protocolos), Fase IIb (dois protocolos) e Fase IIb e Fase II,III, concomitantemente (um protocolo). Além disso, tem um protocolo na Fase II,III e outro na Fase IV. Os ensaios clínicos também são classificados em: original (27 protocolos); extensão (seis protocolos); manutenção (dois protocolos); indução/manutenção e original/extensão (um protocolo cada).

¹⁰ FASES DA PESQUISA - <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>

FASE I - Avaliação inicial em humanos (20 a 100). 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.

FASE II - Primeiros estudos controlados em pacientes, para demonstrar efetividade potencial da medicação (100 a 200). Visa demonstrar a atividade e estabelecer a segurança em 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 - 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 e 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.

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. Caso um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, mas necessite demonstrar sua segurança e eficácia, ou explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações), etc; esses ensaios clínicos devem ser estudos controlados fase III.

Os estudos randomizados, controlados por placebo de Fase III suscitam debates, quanto à obrigação moral dos médicos à Beneficência - fazer o melhor para seus pacientes. A discussão circunscreve se o médico deve recrutar seus próprios pacientes, muitos, com sintomas graves devidos à doença, para um estudo que, dependendo do desenho metodológico, parte dos participantes de pesquisa, recebe a droga experimental e parte não recebe qualquer substância ativa e sim placebo. Segundo Nancy, King e Churchill (2008) se referindo a *equipoise clínica*, se o médico/pesquisador considera a droga experimental melhor que o tratamento padrão, então, deveria fornecer para todos os seus pacientes a droga experimental. Ao contrário, se o tratamento padrão ainda não foi superado por evidências científicas, então este, é que deve ser oferecido.

7.2 PROBLEMAS ÉTICOS RELACIONADOS À POSSIBILIDADE DE RISCOS ADICIONAIS

A Resolução do Brasil CNS n° 466/12, define risco na participação da pesquisa como possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente (Resolução CNS n° 466/12, p. 3).

Os princípios éticos, de beneficência e não maleficências incluem uma análise balanceada entre riscos e benefícios e propõem que o balanço seja positivo em relação aos benefícios e que todo e qualquer possível malefício será minimizado. Nesse estudo não se pretendeu realizar o balanço de riscos e benefícios, mas examinar outros fatores que possam potencializar os riscos. Assim, procurou-se observar a assistência oferecida, a transparência na informação e garantias de proteção aos participantes de pesquisa. A apreciação ética, nos ensaios clínicos, tem correspondência com o cuidado e segurança do doente e a relação de confiança entre pacientes e médicos.

7.2.1 Duplo papel médico e pesquisador

Para Edwards e Ballantyne (2009), o consentimento livre e esclarecido, em essência, é o instrumento de proteção à autonomia do paciente. O TCLE é o documento formal, de comunicação entre o pesquisador e os potenciais participantes da pesquisa, por isso mesmo, deve explicitar todas as informações do processo, a qual o participante será submetido ao ingressar na pesquisa. Para que haja a plena compreensão por parte do indivíduo em relação

às implicações de sua participação na pesquisa, o TCLE deve ser escrito em uma linguagem acessível.

No exame pormenorizado do Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) - documento que estabelece o "contrato" entre o pesquisador e o participante de pesquisa, foi percebido, em alguns TCLEs, a preocupação em caracterizar as distinções entre as ações pertinentes aos cuidados médicos e aquelas dos ensaios clínicos. Salvo diferenças nos diversos documentos analisados, segue exemplo ilustrativo (grifo nosso): *"Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico. Em primeiro lugar, é importante que você saiba que a participação nesse estudo é inteiramente voluntária e que existem **diferenças entre ser acompanhado em um estudo clínico e ser acompanhado fora dele. O objetivo dos cuidados médicos de rotina é melhorar a sua saúde. O objetivo do estudo clínico é obter informações. A participação neste estudo não substitui seu atendimento médico regular.**"* (P13)¹¹

O exercício concomitante das funções científicas e de cuidados (pesquisador/médico) reforça não só as ambiguidades dos papéis, mas também do ambiente de desenvolvimento da ciência e da assistência terapêutica. A mescla de ocorrências médicas e logística institucional podem influenciar as deliberações autônomas dos participantes de pesquisa, exemplificado em três protocolos. (Grifo nosso) *"Se [doença] piorar enquanto você estiver no estudo, você e seu **médico do estudo discutirão as melhores opções de tratamento. Se isso acontecer, poderá ser necessário que você seja retirado (a) do estudo. Além disso, ao receber novas informações, seu médico do estudo poderá considerar se seria melhor para você se retirar do estudo. Ele/ela explicará os motivos e providenciará para que seu tratamento continue.**"* (P18); *"**O médico do estudo decidirá qual a melhor conduta para o seu caso.**"* (P39). *"Se você decidir em não participar, você continuará a receber todos os cuidados e tratamentos médicos, conforme determinado pelo seu médico. **A relação com o seu médico não será afetada caso você decida em não participar.**"* (P35)

Foi levantada a situação que o procedimento ao qual o participante de pesquisa será submetido é revestido de risco de danos. Em um caso, as exigências de segurança para realização de um exame podem ser pouco perceptíveis desproporcionalmente ao dano que

¹¹ Esta numeração foi estabelecida como uma forma de organização do presente estudo, dos protocolos avaliados.

pode ocasionar. O exame em questão tem uma restrição expressa para a sua realização, referente a qualquer vestígio de metal no corpo. As situações que podem significar perigo são de difícil percepção para o participante (lesão industrial ou ocular com metal ou serviço militar - balas de arma de fogo). Adiciona-se a essa circunstância o fato de constar, uma cláusula no seguro fornecido pelo patrocinador, de não indenização para o caso das orientações relacionadas ao referido exame não serem seguidas. (Grifo nosso) "*O seguro não cobre qualquer lesão ou complicação devido a uma condição médica que você já possuía. A [laboratório farmacêutico] pode não pagar a sua compensação se você não seguir as instruções acerca do exame [...]*" (P40). Em outro caso, efeitos colaterais graves, oriundos do teste da substância em estudo, significando risco de vida "*Pacientes tratados com [remédio em estudo] estão em maior risco para desenvolvimento de [doença oportunista] (...). A [doença oportunista] pode tornar-se rapidamente de risco à vida ou fatal, se não reconhecida e tratada inicialmente.*" (P46)

Em alguns casos há a preocupação em alertar para riscos dos procedimentos, mas, no entanto, os participantes não são alertados para o que fazer para minimizar os riscos para sua integridade. No exemplo seguinte, ao explicar os efeitos dos procedimentos aos quais os participantes de pesquisa serão submetidos, não há recomendação de ir acompanhada. (Grifo nosso) "*As suas [órgão do corpo] serão dilatadas para realização do [exame] e permanecerão dilatadas por 4 a 6 horas. Durante este tempo você pode apresentar ofuscamento excessivo em locais que tenham lâmpadas muito brilhantes. Óculos escuros poderão reduzir essa sensibilidade. Você pode também encontrar dificuldade para ler na sua distância de leitura usual. Dirigir durante a dilatação pode também ser difícil.*" (P31)

Em algumas evidências mostram a relação pesquisador – participante em relação ao tratamento. (Grifo nosso) "*Se a qualquer momento do estudo o médico achar que a sua [doença] piorou e que precisa de tratamento, o médico do estudo comunicará o patrocinador (laboratório farmacêutico) e decidirá como tratar [sua lesão]. O médico do estudo perguntará se você poderá ser tratado com outra medicação que não seja o [remédio em estudo].*" (P31). Ou ainda, "*Medicação de resgate não será permitida no decorrer do estudo.*" (P60).

Nancy, King e Churchill (2008) argumentam que a pesquisa clínica deve ser classificada como uma prática distinta dos cuidados terapêuticos. Sendo assim, o ensaio clínico, não pode ser visto com o objetivo principal de prover tratamento aos pacientes. Para elas, a norma de beneficência de dispor o melhor tratamento, somente será respondida na

conclusão da pesquisa. Dessa forma, as autoras, propõem a aproximação com o princípalismo de não-maleficência, na medida do possível, não prejudicar os participantes de pesquisa em relação a participação deles nas pesquisas.

Porém para Lemmens e Singer (1998), ao debaterem sobre a influência dos interesses secundários dos médicos, nas pesquisas que envolvam pacientes, alertam que a primazia é com os cuidados clínicos dos participantes. Segundo os autores, os pacientes a priori têm a expectativa que seus médicos, estão comprometidos em prover o seu bem-estar. A essa percepção, adiciona-se o fato, dos pacientes se encontrarem em uma posição de vulnerabilidade, dependentes dos cuidados de seus médicos, tornando-os mais críveis nas deliberações de seus médicos.

De certa forma, verifica-se o grau de dificuldade dos próprios médicos, em se posicionarem como médico ou como pesquisador, em relação aos participantes de pesquisa. Constata-se certa confusão de papéis evidenciada na utilização de alguns termos frequentemente presentes nos TCLEs: "seu médico do estudo" em 18 projetos de pesquisa; "médico da pesquisa" e "seu médico", no mesmo documento, em 13 casos; somente "médico" foi encontrado em três TCLEs; "pesquisador" em dois TCLEs e em um TCLE na maior parte do documento se referia como "pesquisador", mas se referiu em algumas situações como "médico." Acrescenta-se a autorreferência dos pesquisadores como médicos, o fato de 83,78 % dos TCLEs nos projetos de pesquisa analisados, denominarem o princípio ativo como medicação e o estudo em si como tratamento.

As situações descritas na presente análise corroboram com a discussão da literatura principalmente de Appelbaum, Roth e Lidz (1982) e Miller, Rosenstein e DeRenzo (1998) ao refletirem sobre os reflexos do "equivoco terapêutico" tornando a busca do conhecimento científico, no ambiente terapêutico, eticamente complexo. Importante reforçar, segundo Miller, Rosenstein e DeRenzo (1998), que a deliberação clínica e ética preconiza a renúncia das normas científicas, caso essas, coloquem em riscos e exponha os pacientes voluntários a sofrimentos severos.

Angell (2000a) no debate sobre as normas éticas dos ensaios clínicos que preconizam a superioridade dos participantes de pesquisa acima dos interesses da ciência e da sociedade, indaga: isso significa apenas, que o investigador, age conforme o princípio da beneficência, do melhor para seu paciente? Ou que a sua obrigação transcende códigos padronizados dos protocolos e engloba zelar pela saúde total dos participantes de pesquisa, tratando mesmo as

doenças, que não são aquelas provenientes do estudo? Para ela, as pessoas enxergam os médicos principalmente como cuidadores e não como cientistas (ANGELL, 2000a, p 968).

Bernstein (2003) julga que devido à confiabilidade depositada pelos pacientes nos seus médicos, os investigadores devem ter a máxima atenção em não se utilizar do poder de influência que podem exercer nesses indivíduos, em prol de seus interesses. No entanto, complementa, que essa vigilância, na verdade, deve se estender para todas as situações relacionadas à interação médico-paciente e não somente na situação do investigador inscrever seus pacientes em um ensaio clínico.

Para ele, não é justo pensar que na situação do médico/investigador selecionar seus próprios pacientes, que esses profissionais, não seriam plenamente responsáveis em prover o melhor interesse de seus pacientes individuais. Porém, reconhece a tensão existente entre o dever primário médico do bem-estar dos seus pacientes e a produção do conhecimento generalizável para indivíduos no futuro (BERNSTEIN, 2003).

Tensão essa, que está cada vez mais acentuada, além do fato do médico ser também o pesquisador, muitas vezes a assistência médica, ocorre no mesmo espaço físico que os ensaios clínicos. O que torna irreal para os participantes de pesquisa, a distinção do cuidado clínico de uma pesquisa clínica. Appelbaum, Roth e Lidz (1982), quando discutem o "equivoco terapêutico", afirmam que mesmo diante das explicações por parte do médico pesquisador aos pacientes, que a pesquisa da qual participará contém procedimentos que não visam suas premências singulares terapêuticas e que estão sendo realizadas com propósitos puramente científicos, sendo mais uma possibilidade do que uma certeza clínica. Mesmo assim, há uma tendência dos pacientes em acreditarem que serão beneficiados com cuidados para melhorar a sua condição.

Miller et al (1998), vão além, eles sugerem que os pesquisadores, muitas vezes, também, incorrem nessa inexatidão. Para eles, o modelo do "pesquisador como clínico" contribui para a distorção da prática clínica e da pesquisa, distorcendo a natureza do estudo clínico, na medida em que adotam uma conduta e uma justificação terapêutica para o estudo, desconsiderando que sua motivação principal é orientada para objetivos científicos. Como acréscimo a essa indefinição de condutas, os pesquisadores ainda se apropriam da linguagem e do contexto concernente aos cuidados médicos, agravando ainda mais o equivoco terapêutico por parte dos pacientes voluntários. A situação descrita, para Miller et al (1998), prejudicam o consentimento livre e esclarecido e contribui para a potencial exploração do paciente voluntário.

Nessa conjuntura, quando o médico assistente sugere ao paciente, que ao se inscrever na pesquisa, pode alcançar algum efeito medicinal para sua enfermidade é concebível que os pacientes confundam os aconselhamentos de cuidados médicos com a recomendação para sua participação em uma pesquisa (FADEN; MASTROIANNI; KAHN, 2005).

Alguns autores, como Raftery et al (2008), defendem que os responsáveis pelos cuidados clínicos dos pacientes não devem ser, os mesmos agentes, que recrutam os indivíduos para ingressarem em uma pesquisa. Os autores alertam que os médicos devem considerar a ocorrência de conflitos potenciais, quando acumulam as funções de médico e investigador. No caso dos médicos recrutarem seus próprios pacientes para participarem de ensaios clínicos, isso pode denotar, a opção de priorizar as atividades de pesquisa, ao invés do atendimento necessário, ao bom termo médico, do seu paciente.

Autores como Rutherford e Johnston (2000) abordam as responsabilidades éticas inerentes aos pesquisadores, no sentido de avaliar que a formulação do projeto de pesquisa e o seu desenvolvimento estejam de acordo com as premissas de proteção aos direitos dos participantes de pesquisa. E que, o fato de receberem um protocolo de pesquisa redigido e padronizado a todos os centros de estudos, essa situação, não deve ser recebida como uma condição para o não questionamento.

O pesquisador médico, não pode abdicar de sua proposição centrada nos cuidados do enfermo. O bem-estar e a segurança dos pacientes, deve sempre prevalecer nas deliberações médicas sobre a saúde. A falta dessa prerrogativa médica, no desenvolvimento da pesquisa, pode comprometer a relação de fidelidade construída entre o médico e o doente.

7.2.2 Autonomia do paciente

Várias declarações e regulamentos éticos enfatizam a proteção da autonomia do paciente e a liberdade de escolha. Em alguns TCLEs verificam-se, a despeito da afirmativa que o consentimento do participante é fundamentalmente voluntário, situações que podem contradizer essa premissa: (grifo nosso) [...] *Seu direito de acesso e de correção dos dados é aplicável a qualquer momento, basta entrar em contato com o médico que pediu sua participação no estudo farmacogenético.* (P36) ou [...] *Sua permissão está sendo pedida para que [laboratório farmacêutico] utilize suas amostras para pesquisa adicional devido ao fato de você ter sido diagnosticado com [doença] e foi pedido a você que participe do Estudo Principal.* (P40).

A despeito da confluência dos ambientes de pesquisa e assistência, no Hospital Universitário, além do fato de ter a possibilidade do médico de confiança do paciente, ser também o pesquisador. A situação descrita acima sugere que o paciente quando incentivado pelo seu médico a participar de um ensaio clínico, pode não ter a clareza que se trata da possibilidade de tratamento e não especificamente a atenção para a sua necessidade terapêutica devida a enfermidade.

O recrutamento à participação em uma pesquisa, no ambiente da assistência já é complexo, conforme citado. Além disso, a declaração sugere que o recrutamento está sendo iniciado antes da análise ética do protocolo pelo CEP. (Grifo nosso) *"Durante a fase regulatória, estes pacientes serão pré-identificados pela equipe médica, que estará devidamente informada sobre esta pesquisa."* (P48)

Meneguín et al (2010) realizaram um estudo cujos dados foram obtidos mediante entrevista e consulta aos prontuários dos pacientes, com o objetivo de levantar o nível de compreensão dos TCLEs, dos pacientes inseridos em estudos clínicos de fases II, III e IV, com fármacos, no período de 2002 a 2006 em um Hospital público de São Paulo, com ou sem a utilização de placebo. Os participantes de pesquisas, ao serem perguntados sobre os motivos da participação, 68% responderam que foi devido ao benefício próprio, 18% para contribuir com a ciência e 2% atenderam a um pedido do médico. No mesmo estudo, 25% dos participantes de pesquisa, afirmaram que foram convidados por pedido/indicação do médico.

Segundo Roberts (2002), a autodeterminação, princípio do "Relatório de Belmont" (1979), do respeito à pessoa, é o componente basilar do consentimento livre e esclarecido ideal. É reverenciar o indivíduo como um ser humano que tem um histórico de vida e autovalores, e que por isso, tem direitos fundamentais e privilégios na sociedade. "A verdadeira livre escolha é uma fonte de força para a salvaguarda filosófica e jurídica do consentimento informado" (Roberts, 2002, p.709).

Gonzalez-de Paz et al (2015) salientam que algumas circunstâncias, intrínsecas e extrínsecas, podem induzir as escolhas dos potenciais participantes de pesquisa, em especial, quando as informações são oriundas dos médicos que confiam. Pellegrino (2006) defende que não pode ser considerado um consentimento moralmente válido, quando dados são omitidos ou manipulados. Para ele, a decisão de participar de um ensaio clínico pelo participante de pesquisa, não pode ser resultado da reflexão insuficiente sobre o que está em questão. O médico/pesquisador tem a responsabilidade precípua, de não impor seus valores, e também,

deve ressaltar o conteúdo moral da decisão, para que o paciente/participante de pesquisa possa agir de acordo com o seu sistema de crenças.

Para Thompson (1993), os conflitos de interesses podem gerar problemas éticos, quando os compromissos de um indivíduo, em relação a outros indivíduos, são contrariados, devido aos seus próprios interesses. Em concordância, McCullough (2005) afirma que o problema ético dos conflitos de interesses, advém da falha em cumprir a responsabilidade fiduciária, considerada, como um dos alicerces da assistência em saúde, no que se refere a seus pacientes. Para o autor, o manejo dos conflitos de interesses, pode conservar a motivação do médico, em realizar julgamentos clínicos sob os auspícios de suas obrigações éticas.

A garantia de autonomia do participante de pesquisa no momento do consentimento livre e esclarecido é considerada a aplicação prática do princípio do respeito à pessoa de *Belmont*. Para que a livre escolha do participante seja plenamente assegurada, é necessária, a existência de requisitos éticos básicos, que serão debatidos no item a seguir.

7.2.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Foi realizado um levantamento na literatura correspondente ao tema do consentimento livre e esclarecido, notadamente legibilidade e vulnerabilidade. A avaliação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi realizada na última versão aprovada pelo CEP antes de iniciar o estudo e incluiu alguns propósitos: estudo comparativo entre o que está descrito no projeto de pesquisa, brochura do investigador e formulário obrigatório para submissão dos protocolos à Plataforma Brasil. A análise foi realizada, sobre riscos e benefícios, critérios de inclusão, procedimentos aos quais os participantes de pesquisa foram submetidos e garantias de assistência. Foi levantado também, que alguns protocolos, continham mais de um TCLE, devido aos subestudos e procedimentos complementares ao estudo principal.

A análise qualitativa nos TCLEs sobre a linguagem e a informação, também foi objeto de avaliação. A linguagem foi avaliada quanto ao uso de termos técnicos e grau de dificuldade, tamanho e quantidade de informações presentes no termo. As informações apresentadas no TCLE foram avaliadas quanto a: se houve supervalorização dos benefícios, em detrimento dos riscos; se foi apresentado como tratamento e não como uma pesquisa que visa aquisição de novos conhecimentos; se tem informações claras sobre a segurança do participante de pesquisa, para a minimização dos riscos; no caso de evento adverso, qual a

orientação para o participante de pesquisa obter o atendimento de emergência pelo projeto de pesquisa; se há transparência na informação, sobre remuneração do pesquisador pela pesquisa.

7.2.3.1 Legibilidade

No presente estudo foi encontrado 1 TCLE diferenciado, em que a linguagem pareceu ser mais compreensível com utilização de recursos não textuais para auxiliar a compreensão dos participantes (P39). Embora contendo nove páginas, mais do que o desejável, traz ilustrações em quadrinhos e a informação através de perguntas curtas e respostas diretas. Apesar disso, ainda possui, muitos termos técnicos.

Nos demais TCLEs foi detectado, em relação à legibilidade do consentimento livre e esclarecido, algumas incorreções. Mesmo sendo redigido com grande complexidade e dificuldade no nível de leitura, muitos trazem a seguinte declaração no local do consentimento, salvo algumas diferenças (grifo nosso) **"Este documento foi elaborado em uma linguagem que você compreenda e você consiga entender as informações contidas aqui."** King (2005) observa, que o fato de obter o consentimento respeitando a autonomia do participante de pesquisa, não resolve a questão da inclusão de um grupo socialmente vulnerável nos ensaios clínicos.

Do total de 37 protocolos, constam em 26 protocolos, apenas um TCLE (70,27 %) e 11 (29,72 %) protocolos contêm mais de um TCLE.

Nº de Protocolos	Nº de TCLE
26	1
5	2
4	3
1	4
1	5

O número de páginas encontradas nos TCLEs considerados como o principal do protocolo

Nº de Protocolos	Nº de páginas
9 protocolos	< ou = 10 páginas
21* protocolos	> 10 e = 15 páginas
3 protocolos	> 15 e = 20 páginas
6** protocolos	> 20 páginas

Obs: *Protocolo que dividiu o TCLE principal entre: TCLE_participantes_novos e TCLE_participantes em andamento. **Protocolo que dividiu entre TCLE_principal e TCLE_participantes novos.

Em relação aos TCLEs de subestudos e procedimentos complementares

Nº de Protocolos	Nº de páginas
12 protocolos	< ou = 5 páginas
6 protocolos	> 5 e = 10 páginas

Dos 37 protocolos, 16 TCLEs foram escritos para uma determinada etapa do estudo, mas traziam também, informações de etapas seguintes (etapas de manutenção e extensão). Em um TCLE, inclusive, (P42) o TCLE do estudo original, inclui informações do estudo de extensão, que não fora ainda aprovado pelas instâncias regulatórias brasileiras. A possibilidade da continuidade dos participantes de pesquisa em etapas posteriores deve ser informada, contudo, em alguns casos, estava com um detalhamento desnecessário no TCLE do estudo proposto no momento, o que contribuiu, para que em três casos, os TCLEs tenham de 19 a 23 páginas (P21) (P36) (P57) e em dois casos, o menor número de páginas apurado nos TCLEs foi o de dez páginas (P38) (P30). O aditamento de informações dispensáveis pode ser mais um fator de confusão e de dificuldade para o entendimento do participante de pesquisa. Os participantes de pesquisa, no momento em que assinam o TCLE do estudo, a qual está se inserindo naquele momento, ainda não tiveram sua elegibilidade determinada para a próxima etapa do estudo. Além disso, os que seguiriam para etapas posteriores deveriam assinar um TCLE específico referente a esse outro estudo.

Foi observado, em sete TCLEs, que em um único documento para o consentimento, contém referência e explicações a diversos procedimentos e subestudos que os participantes de pesquisa poderiam ser submetidos no decorrer da pesquisa, caso concordassem. É o caso dos protocolos que, para estudar a segurança e a eficácia da nova droga, tinham subestudos de imunogenicidade, farmacodinâmica, farmacogenética, entre outros. Embora a explicação das circunstâncias, muitas vezes, estivesse de forma pormenorizada no TCLE, no momento do consentimento, não havia opção individual de concordar para cada situação. A concordância é em bloco para todas as circunstâncias existentes no projeto de pesquisa, conforme demonstrado abaixo: (grifo nosso).

"Ao assinar este documento, forneço meu consentimento para o seguinte:

- *Participar voluntariamente desta pesquisa.*
- *Receber o medicamento da pesquisa na minha veia, de acordo com a frequência e duração necessárias para a pesquisa.*
- *Fornecer voluntariamente amostras de sangue e urina para análise.*

- *Liberar meus dados anônimos (sem qualquer identificação pessoal) para que sejam tratados conforme descrito neste documento.*
- *A análise de meus registros médicos sem qualquer identificação pessoal por parte de representantes autorizados da [laboratório farmacêutico] e autoridades regulatórias.*
- *Compreendo que tenho liberdade para retirar este consentimento e interromper minha participação nesta pesquisa a qualquer momento, e que isso não afetará meus direitos legais como participante da pesquisa ou meu tratamento futuro.*
- *Receberei uma via original devidamente assinada e datada deste termo de consentimento e a outra via original assinada e datada será mantida nos arquivos do meu médico da pesquisa.*
- *Estou ciente de que eu e o pesquisador responsável devemos rubricar todas as páginas deste documento, exceto a última página, que deverá ser assinada.*
- *Além disso, reconheço a possibilidade de que minhas amostras biológicas e dados associados oriundos desta pesquisa sejam utilizados em pesquisas futuras e, portanto, serei contatado para fornecer um novo consentimento a cada nova pesquisa que venha a fazer uso das minhas amostras biológicas e dados associados.*
- *Eu analisei os detalhes do procedimento de [exame] descritos neste termo de consentimento livre e esclarecido, tive a oportunidade de rever esses detalhes e o procedimento com o meu médico da pesquisa, e forneço meu consentimento para o seguinte: SIM, é de minha decisão e eu concordo em participar do procedimento de [exame]. NÃO, é de minha decisão e eu NÃO concordo em participar do procedimento de [exame]."* (P48)

Em um TCLE foi encontrado muitos erros de digitação, não revistos e em outro tem um grande trecho repetido de mais de uma página. Exemplo, (grifo nosso) (18) "*Os **homens** (sic) participantes do estudo devem ter certeza que suas **pareceiras** (sic) usam o método contraceptivo mais adequado o estudo deve **fugidia** (sic) o **cotrole de ser de acordo com rotidiano da vida** (sic).*"

Segundo o manual de orientação da CONEP, sobre as pendências mais frequentes nos protocolos de pesquisa clínica, a redação de difícil compreensão, a falta de clareza nas informações ou a falta de garantia dos direitos dos participantes da pesquisa são os motivos mais recorrentes de devolução do projeto de pesquisa.

1.1. Redação: o TCLE deve ser conciso e de fácil compreensão por um indivíduo leigo. Não é desejável que o documento seja longo, com procedimentos excessivamente detalhados e com construções gramaticais complexas. Diversas pendências são geradas por causa da utilização de termos técnicos inacessíveis a um

leigo ou traduções inapropriadas de termos e expressões de outra língua para o Português. (MANUAL PENDENCIAS FREQUENTES, CONEP, 2015, p. 5).

Para Hossne (2003), o termo de consentimento livre e esclarecido nem sempre é considerado um instrumento ético na relação médico-paciente. Muitas vezes, classificado como burocrático e o meio de se isentar de responsabilidades, o que pode explicar que alguns sejam redigidos em linguagem de alta complexidade.

Andrus e Roth (2002) concluíram com o seu estudo, que informações simples, com baixa dificuldade de leitura são ferramentas que podem influenciar a comunicação entre médico-paciente. Dessa forma, listaram algumas estratégias para a elaboração de documentos direcionados aos pacientes, dentre elas: linguagem simples e clara; antecipar a habilidade de leitura para dois níveis de escolaridade abaixo da série concluída; frases curtas com 8-10 palavras; impressão com fonte grande; reduzir o conteúdo com informações realmente necessárias ao paciente; evitar informações estatísticas e termos técnicos.

No mesmo estudo já citado, sobre a compreensão do TCLE de pacientes inseridos em ensaios clínicos randomizado com controle placebo. Ao serem perguntados se entenderam as informações do TCLE, 50 % dos participantes de pesquisas responderam que não entenderam o teor e nem as explicações de quem obteve seu consentimento, apesar disso, 97,5% deram seu consentimento, 32,9% nem sequer leram, mas o assinaram. Sobre a definição de placebo, 66,7% afirmaram que não sabem o que significa. Foi constatado pelo estudo que o nível de compreensão estava diretamente ligado ao nível de escolaridade, 63,8% não completaram o ensino fundamental ou se intitulavam como analfabetos (MENEGUIN et al, 2010).

Foi realizada uma pesquisa sobre a preferência de pais de pacientes pediátricos, referente a um panfleto informativo sobre vacinas. O panfleto foi solicitado pelo Serviço Federal de Saúde Pública e elaborado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC). Esse panfleto padrão foi comparado a um panfleto mais simples preparado com um nível baixo de dificuldade de leitura (DAVIS et al, 1996).

O panfleto simplificado elaborado pela Louisiana State University (LSU), continha quatro páginas, 322 palavras, sete gráficos com instruções e exigia uma capacidade de leitura de 6ª série. O panfleto do CDC contém 18.177 palavras, não tem gráficos, a exigência de leitura é de 10ª série. A pesquisa foi realizada com pais de clínicas públicas e de ambulatório privado. O maior nível de escolaridade concluída entre os pais foi 12ª série e três meses; 47% dos pais tinha um nível de leitura inferior a 9ª série; e em 20% o nível de escolaridade foi

menor do que 7º série. Os resultados demonstraram que a compreensão média foi 15% menor para o CDC do que para o LSU, o tempo de leitura foi três vezes maior para o panfleto do CDC do que para LSU. O panfleto mais simples e curto com gráficos instrucionais foi preferido por pais de renda alta e baixa. O nível de leitura de 6º série parece ser muito alto para muitos os pais das clínicas públicas. A conclusão foi que podem ser necessários novos materiais destinados a níveis de 3º a 4º ano (DAVIS et al, 1996).

Segundo Davis et al (1996), para o pleno entendimento do consentimento livre e esclarecido em ensaios clínicos, normalmente, é necessário ser portador de um nível alto de escolaridade e de compreensão de leitura. O estudo conduzido por eles tinha o objetivo de demonstrar que o consentimento livre e esclarecido mais simples e menos intimidante era mais facilmente compreendido por indivíduos com habilidades baixa de leitura. Para eles, fatores associados à diminuição da compreensão do consentimento informado, incluem educação limitada, aumento da idade do paciente e legibilidade do formulário de consentimento.

O estudo foi concebido inicialmente por um teste quanto à capacidade de leitura dos pacientes. Em seguida, os pacientes, foram solicitados a ler o consentimento informado para um estudo clínico de câncer de mama de fase III do Southwestern Oncology Group (SWOG) e uma forma simplificada, no nível de 7º série, desenvolvida no Louisiana State University Medical Center-Shreveport (LSU) (DAVIS et al, 1996).

O formulário de consentimento do SWOG, continha sete páginas, com espaçamento simples e 3.438 palavras. O comprimento das frases em média compreendia 21 palavras e não havia ilustrações. A legibilidade foi calculada no nível de leitura entre 12º a 16ª nível de ensino. Em alternativa, o consentimento livre e esclarecido mais simples do LSU foi elaborado no formato de um livreto, o comprimento das frases em média era de 12,5 palavras, continha cabeçalhos coloridos, amplos espaços em branco, incluiu 11 instruções ilustrativas, sete páginas, contendo 524 palavras. A legibilidade entre 5º a 7º nível de ensino (DAVIS et al, 1996).

Os participantes receberam os dois consentimentos informados para indicar qual era de sua preferência. O formato do LSU obteve a maioria das preferências 62% contra SWOG 38%. Ao serem indagados sobre a facilidade de leitura de cada formulário foi relatado maior facilidade de leitura com o LSU (97%) em contraste com o SWOG (75%). Relataram maior desconforto com a leitura do formulário do SWOG (20%) em comparação com o LSU (6%). Sentiram-se mais intimidados com o SWOG (30%) do que com o LSU (13%). Na escala de

Likert, a forma LSU foi avaliada significativamente melhor (11,8) do que a forma SWOG (10,2) (DAVIS et al, 1996).

Os participantes com nível de leitura de 8º ano para baixo preferiram o formulário do LSU (70%) sobre o formulário SWOG (30%). Da mesma maneira, embora com uma diferença menor, os participantes que liam no nível de 9ª série ou acima também preferiram a forma de LSU (52%) contra SWOG (48%) (DAVIS et al, 1996).

Entretanto, em referência a compreensão dos formulários, os participantes assimilaram um pouco mais da metade das informações nos dois formulários de consentimento SWOG (56%) e no LSU (58%). Os autores concluem que apenas simplificar os materiais de consentimento informado não melhora significativamente a compreensão dos participantes. Porém, alertam que a pesquisa levanta questões éticas sobre a capacidade dos participantes na tomada de decisão sobre a participação de um ensaio clínico. E que definitivamente os formulários de consentimento informado, com muitas informações, com muitas páginas e com um nível universitário de leitura, pode parecer extremamente intimidante e oprimir, especialmente, os leitores de baixa escolaridade (DAVIS et al, 1996).

Nos protocolos analisados observou-se que houve a preocupação em explicar todos os procedimentos, porém utilizando uma linguagem técnica de difícil compreensão. Também, foi observado que os TCLEs são muito longos e em alguns estudos, além do TCLE principal, contêm outros TCLEs para procedimentos especializados, o que está de acordo com as regulações brasileiras. A dificuldade está entre disponibilizar as explicações necessárias à plena compreensão e oferecer um documento acessível ao entendimento do participante de pesquisa.

7.2.3.2 *Informações divergentes*

As situações denominadas como informações divergentes são aquelas que estão apresentadas de forma discordantes e ou omitidas entre os documentos avaliados dos protocolos. O TCLE é o documento considerado como a base para a comparação, com os demais. No TCLE devem estar registradas todas as informações importantes para que o participante de pesquisa possa decidir de forma livre sua participação nos estudos.

Consta uma declaração sobre testes genéticos que informa que: "*Os sujeitos que concordarem em participar deste estudo adicional irão precisar assinar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido separado.*" Embora exista um TCLE para o subestudo farmacogenético, este está com informações do pesquisador responsável pelo centro

coordenador no Brasil (P41). Em outro caso, consta em declaração sobre envio de dados e armazenamento para/no exterior, que terá um TCLE separado para a parte Farmacogenética, mas esse consentimento está no TCLE principal e o TCLE referido na declaração constam as informações do centro coordenador (P6). Na hipótese do participante de pesquisa, aderir a esses subestudos, as informações que compõem o TCLE, refere-se a outro centro de desenvolvimento do ensaio clínico, que não o que o participante está inserido.

Outro elemento de imprecisão que não privilegia o entendimento do participante de pesquisa e que pode reforçar ainda mais a falta de compreensão dos pacientes foi observado em um TCLE (P59), extensão de um protocolo anterior. Ao citar os riscos, regras de confidencialidade e indenizações por lesões decorrentes da participação no estudo, responsabilidades e contatos do investigador responsável pelo ensaio clínico, o TCLE desse estudo de extensão traz a seguinte orientação "*Consulte o termo de consentimento livre e esclarecido do estudo principal*".

Outro caso observado relaciona-se com a discordância quanto o período de duração do estudo. No Projeto de pesquisa consta a informação que a (grifo nosso) "***A participação dos sujeitos de pesquisa é de 5 visitas ao longo de um período de 18 dias. Isso inclui as avaliações da visita de pré-triagem e de triagem, visitas do período de tratamento e visita de teste de cura.***" Entretanto, o TCLE consta uma extensão no tempo de participação no estudo, sem ter a devida justificativa "*Se você concordar em participar deste estudo, sua **participação irá durar aproximadamente 42 dias**, começando com sua visita de triagem no Dia 1 (que seria hoje). Durante esse período, sua participação envolverá um total de 6 visitas obrigatórias ao centro de estudo. Além da visita de hoje (Dia 1), estas incluirão visitas no Dia 3, Dia 6, Dia 11, Dia 18 e Dia 42.*" (P11)

Outro caso de divergências entre as informações foi visto, quando um estudo que foi iniciado em 2012 tem uma declaração de assistência mencionando a existência do seguro para os participantes de pesquisa, mas a apólice que consta no formulário da Plataforma Brasil só foi emitida em 2015 (P18). A importância da apólice de seguro se reflete em uma garantia adicional para o participante de pesquisa da prestação de assistência durante sua participação nos ensaios clínicos.

Tem menção ao acesso à medicação pós estudo em declaração e no TCLE, mas no projeto figura como não. "*Após o término do estudo, como [o medicamento] não está licenciado, a droga em estudo não estará disponível. O paciente receberá outro tratamento e/ou terá acesso a outro tratamento adequado por seu médico.*" (P23). Apesar de constar a

recusa em fornecer o medicamento em teste, após a finalização do estudo, confere como maior grau de importância, o que está descrito no TCLE.

É informado ao participante de pesquisa, "*Se no seu caso for necessário colocar este cateter, o seu médico conversará com você sobre isso e você receberá um Termo de Consentimento (parecido com este) para ler e assinar se concordar com o procedimento.*" Contudo, não foi apresentado o TCLE mencionado (P48).

Através de declaração, o laboratório informa, que no Brasil não terá a etapa farmacogenético. Entretanto, consta no TCLE o procedimento para coleta de material para o referido subestudo. "*Coletar sangue para extrair o DNA (ácido desoxirribonucléico), material genético contido nas células do corpo, na forma de genes, que determina a aparência física e outras características pessoais, para estudar o gene interleucina 28 (IL28b), da família de interferon tipo III de citocinas, que pode estar ligado à resposta de um paciente ao tratamento da infecção pelo vírus da [doença].*" (P56)

Seguindo as avaliações sobre a omissão de informações, em um protocolo consta a declaração que os dados dos participantes de pesquisa serão enviados para a matriz do laboratório farmacêutico, na Suíça e que as amostras para a confirmação tumoral serão enviadas para outro laboratório na Alemanha. Porém, no TCLE consta apenas a informação da confirmação do tumor na Alemanha - "*Essa amostra será também enviada a um laboratório central, no exterior (na Alemanha), onde serão realizados os mesmos exames para confirmação do resultado e depois de realizado o exame, será devolvida para o seu médico em até 3 meses.*" Não informa, contudo, que os dados irão para a Suíça. (P5)

O protocolo é considerado como um contrato entre o patrocinador e o pesquisador, é o documento que descreve os deveres a serem cumpridos e as obrigações compartilhadas entre as partes. O pesquisador por sua vez, através do TCLE, faz um acordo também contratual, com o participante de pesquisa, a responsabilidade principal é o de assegurar a proteção e a segurança dos participantes e como tal, não pode se omitir. Para Faden, Mastroianni e Kahn (2005), os pesquisadores, valorizam mais a assinatura do consentimento, do que o processo de obtenção, favorecendo a informação e o entendimento pleno por parte do participante de pesquisa. No caso em que constam divergências entre documentos do protocolo, principalmente em relação ao TCLE, pressupõe-se que, o pesquisador é o único a assumir todos os encargos.

7.2.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e Placebo

Foi realizada uma análise comparativa do que os projetos de pesquisa descreviam a respeito das medicações e respectivas dosagens e o que era descrito como recomendação terapêutica no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT). As doenças que não estavam contempladas no PCDT foram instruídas pelas diretrizes formalizadas pelas Associações e Sociedades Brasileiras das doenças.

A importância na consulta às diretrizes do PCDT se fundamenta por serem os critérios oficiais, baseado em evidências científicas, do sistema de saúde brasileira. A comunidade médica se baseia em provas científicas, para conceber credibilidade à sua prática assistencial. O PCDT é o responsável por prescrever as orientações para o diagnóstico, tratamento e medicações e posologias apropriadas para as doenças. Além disso, à semelhança das preocupações éticas de Freedman (1987), serve como parâmetro para analisar a *equipoise clínica* nos protocolos de ensaios clínicos estudados.

Freedman (1987) argumenta que "a equipoise clínica é uma condição eticamente necessária em todos os casos de pesquisa clínica" (FREEDMAN 1987, p.1). O equilíbrio clínico entre tratamentos é obtido a partir da incerteza do pesquisador, quanto ao mérito terapêutico de um sob o outro. Nos ensaios clínicos que o desenho do estudo prevê vários braços (procedimentos divididos por grupos de participantes) deve haver equilíbrio entre todos os braços testados. Caso se verifique que um braço é inferior aos demais, esse deve ser eliminado.

Na comparação entre o PCDT e os projetos de pesquisas. Verificou-se que em alguns projetos, havia a exigência de dosagens menores dos medicamentos para a inserção no estudo, em relação às recomendadas pelo PCDT. E em outros casos, o protocolo afirmava que o medicamento ou esquema de combinação entre medicamentos, já tinha obtido comprovação de eficácia científica, mas no PCDT, havia a informação que ainda necessitavam de mais estudos para concluir sobre os benefícios terapêuticos (P2) (P4). Em dois projetos (P45) (P59) foram encontrados proibições para medicações prescritas pelo PCDT.

Em outro caso, a terapêutica para oncologia é formalizada pelo documento intitulado, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia - MS Brasília - DF - 2014. Um dos protocolos analisados indica que dois medicamentos são considerados como o tratamento padrão instituídos. Porém, segundo o manual oncológico, esses ainda necessitam de mais estudos para serem recomendados como terapêutica apropriada. No manual tem a seguinte afirmativa: "*Outros medicamentos anti-HER-2 com indicação para a progressão tumoral*

após o uso de [remédio] em pacientes com doença metastática, como [remédio], [remédio] e [remédio], embora com atividade em pacientes com expressão positiva do gene erbB2 (HER-2), necessitam de mais estudos e maior tempo de uso para justificar a sua utilização na rotina."

É fato, que os novos medicamentos podem oferecer benefícios de cura e de prevenção de doenças. O desenvolvimento da ciência em uma sociedade se inter-relaciona em produzir a confiabilidade entre o empreendimento científico e a confiança do público em um processo de investigação racional, baseada na melhor evidência disponível de eficácia e segurança, especialmente, a confiança na segurança dos pacientes e dos participantes de pesquisa (COHEN; SIEGEL, 2005).

A análise para o uso de placebo é importante para a discussão ética proposta por este estudo. O levantamento a respeito do uso de controle placebo no desenho do estudo obteve o número de 19 protocolos. Entretanto, dez protocolos são testes *add on* (adição a uma terapia de base). Em três protocolos o placebo foi usado como mascaramento do intervalo da dosagem (P4) (P36) (P40) da droga em estudo. Dos protocolos com controle placebo, um estudo (P11) não tem PCDT e nem indicação de tratamento comprovado, o que inviabiliza a comparação da droga em estudo com o tratamento padrão.

Merece destaque, o caso de dois protocolos, cujo desenho do estudo tem placebo como braço comparador a medicação em teste. Apesar de não ter PCDT e nem medicação registrada no Brasil pela ANVISA, na Europa já existe o remédio aprovado e comercializado (P48). Porém, no caso do (P38) o estudo é para o estágio dois da doença e a droga comercializada na Europa se refere ao estágio um da doença.

A Declaração de Helsinque desde sua primeira versão, periodicamente atualizada, é considerada, como o padrão mundial regulatório e ético das pesquisas clínicas. Garrafa e Lorenzo (2009) descrevem que a partir da versão do ano 2.000, grupos passaram a pressionar por modificações relevantes que impactariam na segurança dos participantes de pesquisa e nas salvaguardas dos interesses diante de suas vulnerabilidades. Para Garrafa e Lorenzo (2009), a proposta consistia em permitir o uso do controle placebo em um ensaio clínico, mesmo existindo medicação eficaz comprovada para a doença estudada, mediante justificativa científica e metodológica. Proposta aprovada na Assembleia Médica Mundial de Seul em 2008. Porém, o Conselho Federal de Medicina, logo após a "Declaração de Helsinque de 2008" resolve através da Resolução CFM nº 1.885/2008, publicado no D.O.U. de 22 de

outubro de 2008, Seção I, p.90, proibir ao médico de participar de pesquisas clínicas com uso de placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido.

O uso do placebo como terapia *add on* ao tratamento padrão, foi verificado em dez TCLEs. Os medicamentos permitidos nos estudos são os mesmos considerados como eficazes pelo PCDT. Porém, com a posologia diferente daquelas prescritas pelo PCDT. Em outros casos analisados, trata-se também, da diferença na dosagem dos medicamentos contidos no PCDT, mas a exigência está direcionada ao critério de inclusão no estudo.

Exemplificando os casos mencionados em relação aos critérios de inclusão, dois protocolos (P13) e (P14) estabeleceram como requisito para a entrada de participantes de pesquisa nos ensaios clínicos estar com doses estáveis de [remédio] até 25mg/dia. Entretanto, pelo PCDT a dose recomendada é de 40 mg por dia. Configurando que os indivíduos elegíveis ao estudo estavam sendo tratados com dosagem inferior ao recomendado como padrão terapêutico. Embora, constata-se essa diferenciação, a justificativa nos protocolos para o uso do braço comparador de placebo é que os pacientes tiveram a oportunidades de tratamento através da terapia padrão estabelecidas.

A seguir serão apresentados os protocolos e respectivas diferenciações encontradas, na análise realizada entre as posologias contidas nos protocolos com as prescritas pelo PCDT:

Identificação do Protocolo	Posologia pelos Protocolos	Posologia pelo PCDT
(P2)	[remédio] ≤ 40mg/dia	[remédio] 40 - 60 mg/dia
(P6)	[remédio] 2,5 mg/kg/dia	[remédio] 1-3 mg/kg/dia
(P8)	[remédio] ≤ 30 mg /dia	[remédio] 40-60 mg/dia
(P13)	[remédio] < 25mg/dia	[remédio] 40 mg / dia
(P14)	[remédio] < 25mg/dia	[remédio] 40 mg / dia
(P21)	[remédio] < 4 mg/kg/dia	[remédio] 5 - 7mg/kg/dia
(P22)	[remédio] ≤ 4 mg/kg/dia	[remédio] 2-7mg/Kg/dia,
(P57)	[remédio] ≤ 4 mg/kg/dia	[remédio] 2-7mg/Kg/dia
(P58)	[remédio] ≤ 2,5 mg/kg/dia	[remédio] 1-4mg/Kg/dia

Em relação à linguagem utilizada em relação ao placebo como "tratamento", foi verificado em dez TCLEs. A citação do placebo como "medicamento do estudo" foi visto em seis TCLEs. Em um TCLE (P23) tem a referência as duas formas. Essas duas situações remetem ao que Levine (1985) denominou de "falácia do pacote."

Segundo Levine (1985), essencialmente o uso do placebo no cuidado clínico, está associado ao médico, por sugestão, enganar o paciente. Com base nessa afirmação, o autor,

ratifica que para obter o efeito desejado do placebo, os médicos, aludem que os pacientes estão recebendo uma medicação que pode aliviar os sintomas. Essa situação, para o autor, é eticamente muito menos problemática.

Para Levine (1985), já nos ensaios clínicos cegos, randomizados e controlados por placebo, ao paciente é comunicado que tem 50% de chance de receber o placebo ou a droga em estudo, o médico não está omitindo nenhuma informação. Pacientes e médicos, não sabem que substâncias estão recebendo, a inerte ou a ativa.

Entretanto, a droga em estudo, é para atenuar o curso do processo de doença, abrandando complicações letais ou incapacitantes. Para Levine (1985), o uso do placebo, nessas circunstâncias, não deve ser visto como um procedimento terapêutico, pois, não existe uma garantia legítima, inclusive, apresentando um risco maior que o mínimo. O Relatório *Belmont* (1979), conceitua como risco maior que o mínimo, o padrão projetado como limiar para a justificação ética de certos procedimentos realizados em crianças para servir aos interesses da pesquisa, são riscos que não podem ultrapassar os inerentes a vida cotidiana. Na avaliação do equilíbrio de danos e benefícios, há uma evidente prevalência aos pacientes no futuro, em detrimento dos pacientes presentes, inclusive, com o agravo à ameaça a sua integridade e com maior risco.

Miller (2000), também, questiona que o ensaio clínico com controle placebo seja respeitado como o padrão ouro nos testes de eficácia de novos tratamentos. Para ele, essa conformação metodológica é eticamente difícil em relação ao grupo de pacientes do braço-placebo que não irão receber o tratamento padrão já aprovado. Os participantes de pesquisa, no intervalo de sua participação no estudo ficarão, em relação a sua enfermidade, sem qualquer possibilidade terapêutica, se expondo a riscos de danos, associados à doença. Segundo o autor, há consenso sobre o caráter antiético dos ensaios controlados por placebo, devido à negação do tratamento padrão, os pacientes estão em maior risco de morte ou de morbidade graves irreversíveis.

Para Miller (2000), nos ensaios controlados por placebo na categoria de manutenção permanece a discussão ética, essa etapa corresponde à necessidade clínica de longo prazo para o tratamento medicamentoso, que muitas vezes, inclui a busca por preditores de recaída. No presente estudo existem dois protocolos (P4) (P8) nessa condição. O desenho do estudo prevê nova randomização, duplo-cego, com os participantes de pesquisa que alcançaram resultados positivos, à droga em estudo. Dessa forma, a continuidade da pesquisa têm dois braços investigativos distintos, a droga ativa e o do placebo. Gerando, um novo risco de piora dos

sintomas ou recaída da enfermidade, o participante de pesquisa, ao ser randomizado, caso seja inserido no braço placebo, não terá acesso a qualquer intervenção terapêutica, que por consequência pode ter sua enfermidade agravada, situação que está frontalmente, em desacordo com o princípio de beneficência de *Belmont* - não causar mal.

Ainda Miller (2000), os testes de eficácia *add on* que o placebo é combinado a uma terapia padrão. Geralmente, usado em ensaios controlados em oncologia, são especialmente aceitos, porque não há nenhum braço que tenha a negação do tratamento eficaz, não representando riscos de danos intensificados. Desde que as medicações permitidas e suas respectivas dosagens, estejam em concordância com os padrões terapêuticos locais estabelecidos.

Miller, também cita os ensaios controlados por placebo que não existe tratamento efetivo para a patologia, como é o caso de um protocolo do presente estudo. Esses também, não são considerados eticamente problemáticos, pela inexistência de um tratamento comprovadamente eficaz. Inclusive, argumenta que podem ser o grupo dos pacientes privilegiados, porque estarão protegidos de efeitos desconfortáveis ou secundários. (MILLER, 2000)

Outro estudo com placebo, que para Miller (2000), não tem comprometimento ético são com os grupos de pacientes refratários a todos os tratamentos considerados eficazes para a sua condição. Porque, nessa condição, os pacientes podem se beneficiar com o estudo da nova droga e até responder ao tratamento.

Levine (1985) ainda adverte que, a negação de uma terapia ativa para o participante de pesquisa, instaura consequências e responsabilidades adicionais ao processo de consentimento livre esclarecido. Além de uma exposição direta dos perigos da suspensão do tratamento terapêutico deve ter o compromisso em informar a cada evolução do estudo sejam evidências positivas ou negativas.

Para Kottow (2005), ao priorizar o controle por placebo em substituição ao padrão terapêutico, em um ensaio clínico, os potenciais de riscos, aos participantes de pesquisa, sempre serão evidenciados. O argumento empregado para o uso do placebo pelo método científico se fundamenta no maior rigor científico e também para uma redução do período necessário, protegendo assim o voluntário do estudo. Entretanto, esse argumento prioriza a experimentação científica acima do cuidado do ser humano enfermo, sendo uma falácia insistir no uso do placebo, porque os participantes estão mais bem protegidos com a terapia eficaz existente, ao invés, do material inerte.

O uso do placebo em ensaios clínicos, não favorece, em muitos casos, o paciente/participante de pesquisa. Para Lebacqz (2005), ao decidir sobre o uso do placebo no enfermo, o pesquisador deve, além balizar sua deliberação no princípio da beneficência, complementar com o princípio da compaixão. Para Levine (1985), somente está de acordo com a moral ética, o uso do placebo, quando não existe medicação comprovadamente eficaz.

7.2.5 Washout

A definição para *washout* na CONEP é o tempo que o sujeito de pesquisa fica sem tomar o medicamento para que o mesmo seja eliminado de seu organismo. Por exemplo: Uma pesquisa com uma substância para uma determinada patologia para a qual o sujeito já usa um remédio aprovado, o estudo com *washout* estabelece que o sujeito deva suspender a medicação para eliminação total da mesma de seu organismo para iniciar tratamento com a substância a ser estudada. Ocorre que, caso o paciente, ao ingressar no estudo for selecionado para o braço-controle-placebo, a interrupção do tratamento por uma substância ativa, pode ser prolongado. (KOTTOW, 2005)

A questão ética do *washout*, na suspensão de um princípio ativo no tratamento de enfermidades se assemelha ao do uso do placebo e também traz demandas ao processo de consentimento, que tem que trazer informações diretas e claras.

Dentre os protocolos do presente estudo, 28 afirmam que não haverá *washout*. Em um protocolo, tem a previsão pelo protocolo central, mas no Brasil não será realizado (P48). Somente quatro protocolos confirmaram o *washout*. Entretanto, foram observadas algumas inconsistências.

Foi constatado em dois protocolos que embora não tenha sido mencionado o *washout* no item específico a essa informação no formulário da Plataforma Brasil, foi verificado a existência desse procedimento, em um dos casos, a informação está descrita na metodologia do projeto de pesquisa, mas não é mencionado no TCLE (P2). No outro caso, consta do projeto de pesquisa e do TCLE de forma explícita, inclusive com restrições aos medicamentos do tratamento vigente, só sendo permitido em determinadas dosagens. (P41).

No item correspondente ao *washout*, no formulário da Plataforma Brasil, **consta como não**. No TCLE a comunicação não é explícita. "*Após analisar seus medicamentos, o centro do estudo poderá pedir que você interrompa determinados medicamentos por um período antes que você possa participar do estudo.*". Entretanto, no projeto, tem a seguinte advertência "*O Termo de consentimento livre e esclarecido deve ser obtido antes de se*

*realizar algum procedimento específico do protocolo, incluindo **washout** de medicamentos proibidos."* (P13). Ou ainda, em outro protocolo, o pesquisador afirma em declaração que não há *washout*, mas no projeto tem proibições de uso de alguns medicamentos (P11).

7.2.6 Subestudos: Imunogenicidade, Farmacocinético, Farmacodinâmica, Farmacogenética. Envio de material Biológico para o exterior. Biobanco e Biorrepositório¹²

O Sistema CONEP/CEP normatizaram através de resoluções os subestudos de imunogenicidade, farmacocinético, farmacodinâmica, farmacogenética e o envio de material biológico para o exterior. Além disso, o uso e armazenamento de material biológico em Biobanco e Biorrepositório, também, tiveram estabelecido regras, por meio de resoluções. Entretanto, verificaram-se omissões de informações e o não acolhimento da obrigação de um TCLE específico para os subestudos complementares.

Foi visto que em especial, os TCLEs não continham as informações necessárias e pertinentes, levando-se em conta, a escolha da linguagem, sendo a mais acessível possível, para que os participantes da pesquisa pudessem compreender os procedimentos que seriam

¹² **BIOBANCO:** coleção organizada de material biológico humano e informações associadas, coletado e armazenado para fins de pesquisa, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob-responsabilidade e gerenciamento institucional, sem fins comerciais; Resolução CNS n° 441/1

BIORREPOSITÓRIO: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais pré-definidas, sob-responsabilidade institucional e sob-gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais; Resolução CNS n° 441/1

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). Resolução CNS n° 251 97

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. Resolução CNS n° 251 97.

FARMACOGENÉTICA - pode ser considerada como a ciência que examina as bases genéticas das variabilidades individuais, observadas nas respostas terapêuticas a tratamentos farmacológicos (SHI, BLEAVINS & DE LA IGLESIA, 2001)

submetidos relacionados à coleta, propósito e destino, além do uso e armazenamento do material biológico.

Outro aspecto verificado relaciona-se com as informações incompletas sobre as proteções que devem ser asseguradas para evitar riscos à dignidade humana, dos estudos genéticos. A livre escolha do participante de pesquisa deve se basear na integralidade da informação, para ter o pleno poder de decisão. Essas questões devem ser priorizadas pelos pesquisadores, para o estabelecimento da confiança na relação entre pesquisador e participante de pesquisa.

No presente estudo, foi observado que geralmente estes subestudos estão descritos junto a outras informações sobre o estudo principal, o que não privilegia a legibilidade por parte dos participantes de pesquisa. Como também, o consentimento solicitado é de amplo espectro e muitas vezes sem um período pré-definido para o uso do material biológico colhido do participante de pesquisa. *"Sim, eu concordo em autorizar a [laboratório farmacêutico] usar minhas amostras de sangue para análises futuras de biomarcadores em potencial, e concordo com o uso de minhas amostras sanguíneas a qualquer tempo no futuro, inclusive após minha morte."* (P40)

A Portaria CNS n° 2.201 de 2011, artigo 18, descreve que é obrigatório o contato com participante de pesquisa para cada pesquisa que utilize o material biológico armazenado em Biorrepositório e, além disso, que o consentimento deve ser formalizado em TCLE específico. As situações descritas estão em desacordo com o que é preconizado pela portaria.

Outras vezes, há omissão sobre a realização dos subestudos, situação descoberta, mediante análise de outros documentos, por exemplo, Projeto de Pesquisa ou Brochura do Investigador. Algumas vezes, somente mencionam a realização do subestudo sem detalhamento ou ao contrário, há descrição do procedimento, mas não sua denominação.

No TCLE do protocolo P15 não tem referência ao subestudos farmacogenômico e farmacocinético. Essa informação somente consta do projeto de pesquisa *"coletar e lacrar linfócitos de sangue periférico congelado para avaliação de linha germinal (DNA)"*. No TCLE do protocolo P48, existe a informação sobre exames adicionais de farmacocinético e farmacodinâmico, mas não explicita procedimentos que serão realizados e nem as garantias éticas necessárias para os participantes de pesquisa.

Em todos os casos, porém, deveria constar um TCLE específico, para que o participante de pesquisa pudesse declarar seu consentimento para o subestudo. Em alguns casos, consta no TCLE_principal, lugar para o consentimento sobre essa situação.

Foi verificado que as informações disponibilizadas aos participantes de pesquisa, através do TCLEs nem sempre são claras e específicas. Muitas vezes, há omissão do subestudo ou do envio do material biológico ao exterior. Nos estudos com mais de um TCLE é frequente que a informação que deveria constar nos documentos de consentimento específicos para a situação, se encontre em outro TCLE. "No TCLE_Videocolonosopia_[exame], há a informação que o material irá para os EUA. Entretanto, no TCLE_DNA, não menciona, que as amostras serão enviadas para o exterior. *"Os resultados do DNA obtidos a partir do estudo poderão ser publicados ou adicionados a bancos de dados públicos."* (P2). De forma semelhante é apresentado em mais quatro protocolos. Ou então, informa que parte do material biológico, será enviado ao laboratório central no exterior, em um país, mas não menciona, que outra parte do material será enviada a outro país (P5)

Em um TCLE, não deixa explícita que o material será armazenado em Biobanco e não apresenta TCLE específico. A informação consta do TCLE principal *"serão utilizados apenas para os propósitos já descritos neste termo de consentimento livre e esclarecido e suas amostras serão mantidas por um período de, no máximo, dez anos. No caso de haver algum material biológico restante não utilizado, ele será descartado (jogado fora) de forma apropriada. Se o patrocinador do estudo decidir realizar outros exames com suas amostras que não estejam descritos neste termo, o Comitê de Ética no Brasil terá que aprová-los e você será consultado para autorizar previamente a realização de tais exames. Você poderá ter acesso aos exames clínicos e poderá discuti-los com o pesquisador responsável, se quiser."* (P13)

A falta de singularidade dos TCLEs para cada situação ou local no TCLE principal para que o participante de pesquisa registre seu consentimento, delimitando qual quer participar. Da mesma forma, que já foi citado, no item 8.3.1 - Legibilidade - deste estudo. O consentimento, conjunto para todas as circunstâncias, não privilegia a plena autoridade de escolha do participante. (P14) (P19)

Descreve procedimentos no TCLE, que remetem aos subestudos, mas não os denominam (P22) (P36). Foi anexada uma declaração de envio de material biológico para o exterior, porém, isso não é mencionado no TCLE. (16)

Foi anexada uma declaração que os centros de pesquisa brasileiros não participarão da pesquisa opcional adicional da análise Farmacogenômica das amostras de sangue. Porém, foi anexado um TCLE para biomarcadores que informa (grifo nosso) *"Por favor, notifique o*

Médico de Estudo ou [laboratório farmacêutico] (ligue para [n° telefone] e peça para falar com o Diretor de Genética e Genômica) para retirar seu consentimento." (P40)

Em oito protocolos, inicialmente, havia a previsão do subestudo farmacogenômico, porém, foi comunicado ao sistema CONEP/CEP, no decorrer da tramitação de aprovação do protocolo, que o Brasil não realizaria essa fase do estudo, alguns justificando, não ter como atender a todas as exigências regulamentares Brasileiras.

As regulações para os subestudos que tratam das regras para armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado de pesquisas anteriores, Biobanco e Biorrepositório, estão descritas na Resolução CNS n° 441/2011 e na Portaria n° 2.201/2011 CONEP/CNS/MS. A Resolução CNS n° 340 de 2004, trata dos riscos potenciais para os participantes de pesquisa, na coleta, processamento, uso e armazenamento de dados e materiais genéticos humanos. Além disso, foi divulgado em Carta circular n° 041/2015/CONEP/CNS/MS a complementação aos requisitos para se adequar as exigências contidas nas resoluções. A existência de tantas regras elaboradas pelo sistema CONEP/CEP, pode sugerir a existência de dificuldades, em se adequar a regulamentação, por parte dos pesquisadores e patrocinadores.

Além das regulações mencionadas acima, foi elaborado, também, o Manual de pendências frequentes da CONEP (2015), documento compilatório dos erros mais frequentes cometidos na elaboração do TCLE. Nele, contém um item relativo aos subestudos, o que pode significar ser mais um reforço para que os pesquisadores atentem para essas exigências.

A análise das questões éticas, contidas nesse item, remete aos princípios de *Belmont*. Quando não se privilegia o pleno atendimento da obrigação de detalhar os propósitos e procedimentos dos estudos complementares, a possibilidade de uso futuro das amostras colhidas e de oferecer um TCLE específico, são situações que estão em desacordo com o princípio de respeito à pessoa no que se refere à autodeterminação do indivíduo.

Da mesma forma, a falta de informações, acerca dos objetivos e consequências de um estudo genético, também não está baseada no princípio da beneficência. São questões éticas que emergem e circunscrevem esse assunto.

7.2.7 Drogas de imitação

O FDA permite que drogas que já estão disponíveis no mercado, sejam produzidas por uma nova empresa farmacêutica. Embora, sejam classificados como novos fármacos, não há modificação ou inovação relacionada ao produto original (NIHCM, 2002).

A essas drogas que Angell (2014), denomina como sendo drogas de imitação. Os testes clínicos, são realizados com o princípio ativo da matriz e a partir dele, são produzidos subprodutos. Segundo a autora, os ensaios clínicos para essas drogas, não são para acrescentar benefícios aos já existentes. O desenho do estudo, não é delineado, para comparar a nova droga com a original, geralmente, a comparação se dá, entre a droga e placebo, podendo resultar em uma medicação pior do que a matriz.

Dentre os protocolos analisados, 25 estudos eram para princípios ativos, já comercializados e dois estudos de produtos Biossimilares (P19) e de Bioequivalência (P60)¹³. Além disso, 26 protocolos, que testam drogas já comercializadas, são direcionados as doenças classificadas como crônicas¹⁴. Verifica-se assim, dos 37 protocolos estudados, dez protocolos de ensaios clínicos, investigam princípios ativos ou combinações de princípios ativos originais e um protocolo é direcionado a doença aguda. (P35)

Segundo Angell (2014), o interesse pelos medicamentos de imitação, por parte dos laboratórios concorrentes, diz respeito à entrada em um mercado já formado e lucrativo. Os medicamentos dessa categoria, geralmente são, para o tratamento de doenças crônicas, que pressupõe longos anos de uso. O que constitui um volume considerável e constante de vendas.

¹³ **BIOSSIMILARES** - Os produtos biossimilares são os produtos biológicos registrados pela via de desenvolvimento por comparabilidade, que é a via regulatória utilizada por um produto biológico para obtenção de registro na qual foi utilizado o exercício de comparabilidade em termos de qualidade, eficácia e segurança, entre o produto desenvolvido para ser comparável e o produto biológico comparador. A legislação utilizada para o registro de biossimilares no Brasil é a Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Devem ser apresentados, dentre outros requisitos, estudos comparativos entre o biossimilar e o produto biológico comparador contendo informações suficientes para predizer se as diferenças detectadas nos atributos de qualidade entre os produtos resultam em impactos adversos na segurança e eficácia do biossimilar. (http://portal.anvisa.gov.br/informacoestecnicas13/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/rss?p_p_cacheability=cacheLevelFull)

BIOEQUIVALÊNCIA - Condição que se dá entre dois produtos farmacêuticos que são equivalentes farmacêuticos e que mostram uma mesma ou similar biodisponibilidade segundo uma série de critérios. Para tanto, dois produtos farmacêuticos devem considerar-se como equivalentes terapêuticos. Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998. Consiste na demonstração de equivalência farmacêutica entre produtos apresentados sob a mesma forma farmacêutica, contendo idêntica composição qualitativa e quantitativa de princípio (s) ativo (s), e que tenham comparável biodisponibilidade, queo estudados sob um mesmo desenho experimental. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999 Decreto nº 3.961, de 10 de outubro de 2001. http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/glossario/glossario_b.htm

¹⁴ Doenças crônicas, segundo definição do Ministério da Saúde no Art. 2º - consideram-se doenças crônicas as doenças que apresentam início gradual, com duração longa ou incerta, que, em geral, apresentam múltiplas causas e cujo tratamento envolva mudanças de estilo de vida, em um processo de cuidado contínuo que, usualmente, não leva à cura. Ministério da Saúde Portaria Nº 483, DE 1º DE ABRIL DE 2014 [Http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0483_01_04_2014.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0483_01_04_2014.html).

E que se pode também supor, que como não há inovação, também não há alteração positiva, para os riscos dos efeitos colaterais, na medida em que os medicamentos são idênticos (ANGELL, 2014).

Alguns estudos listam os eventos adversos possíveis os já verificados na pesquisa da droga de referência. Em outros casos, foi verificado que o princípio ativo é o mesmo, mas muda a formulação de administração. A condição de medicação similar, que já identifica o remédio comercializado, foi visto em seis projetos de pesquisa analisados.

Angell (2014) é contundente ao afirmar que o medicamento de imitação é o principal negócio da indústria farmacêutica. No relatório para a descrição do grau de inovação do mercado de novos medicamentos norte-americano nos anos de 1989 a 2000. Foi constatado que nesse período de 12 anos, somente 35% eram drogas inovadoras, com novos princípios ativos. Do total, 65% continham substâncias ativas, já comercializadas. Desses, 54% foram drogas modificadas de fármacos existentes, diferenciando dosagem, forma de administração ou foram combinados com outro princípio ativo. O restante, 11% era de medicamentos idênticos aos produtos já comercializados, com alteração somente do fabricante (NIHCM, 2002).

A reflexão realizada é, se o estudo para um medicamento de imitação é um estudo que pode ser considerado como relevante. Levando-se em conta, que já houve ensaios clínicos para comprovar a segurança e a eficácia da droga. Por outro lado, essa é a possibilidade para alguns doentes se beneficiarem com o tratamento e correr "menos" riscos, já que os pesquisadores, sabedores dos efeitos, podem promover medidas de proteção. São indagações, que refletem preocupações éticas, quanto aos princípios de Beneficência e Justiça de *Belmont*.

7.3 GARANTIAS ÉTICAS DE PROTEÇÃO E ASSISTÊNCIA AO PARTICIPANTE DA PESQUISA

A discussão nesse item refere-se à prestação de assistência, que deve ser assegurada pelos pesquisadores e patrocinadores, aos participantes de pesquisa. Essa obrigação se apresenta nos documentos regulatórios, mas também, está imersa em princípios éticos concernentes aos de *Belmont*.

O primeiro item de discussão aborda a assistência ao indivíduo, que está inserido nos ensaios clínicos, e que conta com a garantia de proteção as suas necessidades de assistência pelas resoluções brasileiras. Porém, verificou-se a existência de um grupo de pessoas que não se relacionam diretamente com o estudo, mas que podem sofrer consequências a partir da

participação de seus companheiros, a esse conjunto de indivíduos, denominou-se nesse estudo como "companheiras dos participantes de pesquisa".

7.3.1 Assistência e proteção aos participantes da pesquisa

A assistência ao participante de pesquisa no decorrer do estudo é um aspecto importante para a discussão ética, para além dos aspectos regulatórios, relaciona-se com os princípios de beneficência de *Belmont*. A participação em ensaios clínicos *a priori* já vem envolta de riscos e de fatores que remetem a vulnerabilidade, quanto à enfermidade e também pela assimetria de poder entre o pesquisador e o participante. A conformidade com as exigências morais traz pressupostos de ações que vão além das estabelecidas pelos patrocinadores. O pesquisador ao se basear no dever de não causar dano e na disposição de promover o bem-estar dos participantes de pesquisa, protegendo seus interesses, se encontram em harmonia com os preceitos de *Belmont*.

Na avaliação realizada nos protocolos, no que se refere à declaração explícita de fornecer a assistência aos participantes de pesquisa, foi encontrado que em 35 protocolos constam formalmente a declaração. Porém, um protocolo não tem o documento sobre a declaração, somente consta a menção no TCLE (P21) e em outro protocolo, não há citação explícita no TCLE (P22). A menção à assistência ao participante de pesquisa, independente de constar em outros documentos, deve constar incondicionalmente no TCLE, por ser o documento precípua da formalização dos acordos e obrigações entre o pesquisador e o participante.

A importância de constar o documento formal de apólice de seguro, que assegure a assistência, por parte do laboratório farmacêutico ao participante de pesquisa, tem pelo menos duas razões éticas envolvidas, a individual e a coletiva. A primeira, diz respeito à garantia legal para os participantes de pesquisa, que suas necessidades médicas e possíveis indenizações, serão atendidas. Além disso, tem referência em três TCLEs sobre o uso do plano privado de saúde dos próprios participantes.

Em 24 protocolos foi anexada a apólice. Entretanto, em 13 protocolos, não contém o documento. Em um protocolo o estudo foi iniciado em 2012, mas somente em 2015, foi anexada a apólice (P18). Em outro protocolo, embora tenha menção da existência da apólice, essa não foi anexada. (P30) (P36)

A segunda refere-se ao atendimento realizado por um hospital público, que ao prestar a assistência, poderá acionar o seguro do laboratório patrocinador do ensaio clínico, para

ressarcimento das despesas com recursos públicos. Em um protocolo consta uma declaração que não haverá apólice de seguro e que o patrocinador arcará com todas as despesas e informa que (grifo nosso) "*Além disso, em caso de necessidade de tratamento médico com ou sem a necessidade de hospitalização, este será prestado pela instituição que o assiste.*" (P35). Contudo, não indica às formas de ressarcimento a instituição pública, que está responsável pelo atendimento, essa situação foi encontrada em cinco protocolos.

Em relação ao equilíbrio entre riscos e benefícios aos participantes de pesquisa, foi verificado que de forma geral, não houve exaltação aos benefícios, com exceção de um projeto de pesquisa (grifo nosso) "*Neste estudo você terá como benefícios a melhora da [doença], dor, vermelhidão, inchaço, além de prevenir complicações sérias.*" (P35).

Em relação aos riscos, nota-se uma preocupação em listar todos os eventos adversos, já conhecidos e os prováveis, como uma forma de comprovação que os riscos foram descritos e comunicados aos participantes de pesquisa. Além disso, não há clareza em alguns TCLEs, se exames realizados em função da pesquisa, antes ou durante o estudo, caso, se verifique alguma doença que não seja a finalidade do estudo, se o pesquisador se responsabilizará com a assistência ou mesmo comunicará ao participante de pesquisa, verificados em 12 TCLEs. Essa garantia da assistência aos participantes de pesquisa está presente nos documentos regulatórios brasileiros. Apesar disso, notam-se contradições em relação ao que é indicado.

Em apenas um dos TCLEs, foi constatado o respeito à autodeterminação do participante de pesquisa em relação à assistência. "*Se quiser, você poderá procurar um médico da sua escolha, devidamente habilitado para tratar você, poderá pedir à [laboratório farmacêutico] que providencie o tratamento pelo médico do estudo ou algum outro médico habilitado. Caso você procure um médico da sua escolha devidamente habilitado para tratar você, a [laboratório farmacêutico] arcará com as despesas.*" (P57)

Entretanto, foram verificadas muitas incongruências nos demais. Por exemplo, em um protocolo, se deu a seguinte situação: foi notificado que "*sujeitos de pesquisa foram randomizados antes do estudo ser suspenso pelo patrocinador*". A razão para a suspensão foi um problema de estabilidade com o lote da droga usada no estudo. Medidas para neutralizar o viés nas avaliações dos dados, dos sujeitos de pesquisa, foram comunicadas. Porém, não há nenhuma menção sobre medidas de segurança e proteção para os sujeitos que já se encontravam inseridos no estudo. (P2)

Somente em um protocolo (P16) foi encontrado diversos problemas éticos. A prestação da assistência está relacionada à comprovação do nexo causal do evento adverso e a disciplina

do participante de pesquisa. Impõe limites dos gastos com a assistência. Faz menção a possibilidade de a assistência ser realizada pelo sistema público de saúde ou por planos privados de saúde. Descarta a assistência, no caso do participante de pesquisa, se tornar incapacitado. Não há clareza, quanto à responsabilidade de a assistência ser prestado pelo pesquisador. (Grifo nosso) "*O pesquisador do estudo determinará se um evento adverso e qualquer dano relacionado à medicação do estudo e aos procedimentos do estudo são devidos ou não ao tratamento recebido pelo paciente. Caso o pesquisador do estudo considere que o evento adverso e/ou o dano incorrido se relacionam à administração medicação do estudo ou a qualquer outro procedimento do estudo, e o paciente do estudo tiver seguido as instruções do pesquisador do estudo, o paciente do estudo será reembolsado pela [laboratório farmacêutico]. por quaisquer despesas médicas razoáveis necessárias para tratar o dano físico relacionado ao estudo que excedam o seguro médico do paciente, o convênio do governo ou outra cobertura de terceiro. Nenhuma outra compensação, como, por exemplo, por perda de salários, incapacidade ou desconforto, é oferecida rotineiramente pela [laboratório farmacêutico].*". Consta no TCLE "Caso apresente um efeito colateral inesperado que seja considerado possivelmente relacionado a qualquer medicamento do estudo pelo seu médico do estudo, este monitorará a sua saúde até que este evento se resolva." "*Você deve procurar assistência médica imediata se desenvolver qualquer um dos seguintes [sintomas].*" "*[laboratório farmacêutico] irá consultar o seu médico do estudo para determinar se esta lesão é decorrente da pesquisa e assistência médica imediata será fornecida.*" A necessidade de comprovação do nexos causal para proceder à assistência consta em oito TCLEs.

Quanto o projeto prevê exames para o diagnóstico de doenças pré-existentes, não fica claro, caso seja confirmada a doença, como será realizado o encaminhamento para proceder ao tratamento. Não fica claro, também, se o pesquisador vai se responsabilizar pelo tratamento (grifo nosso) "*será encaminhado para médico especialista em [doença] para tratamento*" (P2) (P21). O pesquisador não informa um telefone que possa ser contatado por 24 hs, o que pode prejudicar a comunicação por parte do participante de pesquisa em caso de uma urgência. (P39)

Não deixa claro, o compromisso do pesquisador em providenciar a assistência e não descreve como o participante de pesquisa deve proceder para obtê-la, verificado em cinco TCLEs. Impõem condições para a assistência, inclusive com recusa da assistência, caso as lesões sejam ocasionadas por negligência médica. (Grifo nosso) "*Os custos serão cobertos se*

você seguiu as instruções de seu médico e se as lesões não foram causadas pela negligência ou descuido de seu médico, ou equipe dele por não seguir as instruções do protocolo ou do patrocinador, e as condições não são uma progressão ou piora de uma condição médica já existente." P21) (P31)

Consta no TCLE (grifo nosso) "***O paciente será responsável por todas as despesas com acompanhamento obstétrico, infantil ou assemelhado.***" "***O médico do estudo ajudará a paciente a obter assistência obstétrica, continue ela no estudo ou não, e acompanhará a evolução da gestação até que o resultado seja conhecido (parto, interrupção eletiva ou aborto espontâneo).***" (P38)

Caso os EAS se tornarem crônico, não há esclarecimento sobre o procedimento que será adotado para garantir a assistência. (Grifo nosso) "***Todos os EASs, independentemente da relação com o medicamento em estudo, serão acompanhados pelo Investigador até resolução satisfatória ou assim que o Investigador considerar o EAS crônico ou estável***" (24) (P39)

No caso de recidiva não há a garantia do fornecimento do tratamento. (Grifo nosso) "*[laboratório farmacêutico] pagará o tratamento permitido pelo protocolo para a recidiva ou progressão da minha doença? Não, a [laboratório farmacêutico] não reembolsa o custo de [remédio] nem de tratamentos aprovados para [doença] no caso de recidiva ou progressão da doença.*" (P59)

Muitas são as preocupações por parte dos documentos regulatórios sobre a garantia de assistência aos participantes de pesquisa. O ICH-GCP - Boas práticas clínicas - conjunto de práticas que devem ser adotadas pelos centros de pesquisa a fim de garantir a qualidade e a conformidade dos estudos traz recomendações sobre essas garantias de assistência.

item 4.3.2 "Durante e após a participação de um paciente em um estudo, o investigador / instituição deve garantir que o tratamento médico adequado seja dispensado ao paciente em qualquer evento adverso, incluindo valores laboratoriais clinicamente significativos, relacionados ao estudo. O investigador/instituição deve informar o paciente quando a assistência médica é necessária para doença(s) intercorrente(s) das quais ele tenha conhecimento". (International Committee on Harmonization of Good Clinical Practice, 2008 -ICH-GCP).

Na Resolução CNS n° 466 de 2012 no item II.6 o dano associado (ou decorrente) da pesquisa está definido como "agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa"

No item V.6 da mesma Resolução, é citada como responsabilidade.

O pesquisador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, nos termos do

item II.3, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

Autores como Faden, Mastroianni, e Kahn (2005) reconhecem ao discutirem sobre a confiança dos participantes de pesquisa doentes no desenvolvimento dos ensaios clínicos, que esses, pressupõem que estão protegidos, de danos e exploração, pelos órgãos de análise ética local e pelos próprios pesquisadores. Entretanto, existe uma prevalência de atenção à percepção de autonomia e a assinatura dos formulários de consentimento informado, em detrimento, do próprio processo do consentimento. Ocasiona-se assim, uma falta de ênfase, para a compreensão dos riscos e benefícios dos participantes e sobre as distinções entre pesquisa e o cuidado médico.

Para Levine (2005), a competência na investigação biomédica, nos cuidados aos participantes de pesquisa, exige que tenha um responsável em acompanhar a participação do doente na evolução da pesquisa para ser possível à identificação imediata de efeitos adversos ou outro indicio que o participante de pesquisa deva ser excluído do estudo.

O investigador deve ter a competência para avaliar os sintomas, sinais e resultados laboratoriais dos sujeitos, bem como intervir, se necessário, no interesse de minimizar qualquer dano, por exemplo, a administração imediata de um antídoto para uma substância tóxica. (LEVINE, 2005, p. 130).

De qualquer forma, a autonomia do participante de pesquisa deve ser um princípio forte e robusto. É a salvaguarda da autodeterminação, assegurando que pesquisa e cuidado, estejam ocorrendo nos limites possíveis da participação dos voluntários e que estes estejam verdadeiramente bem informados. Para Churchill (2005), só é possível demonstrar o respeito pelas pessoas, no caso dos participantes de pesquisa, se primeiramente for respeitada a sua autonomia.

Com vistas à análise prática do presente estudo, cita-se o manual da CONEP sobre as pendências mais frequentes no TCLE. Nesse documento, observa-se uma relação direta com a obrigatoriedade ética de informar sobre as garantias de assistência às quais os pesquisadores devem estar submetidos. Comumente é omitido que o participante de pesquisa tem direito à assistência em caso de danos decorrentes da pesquisa; ou a assistência está condicionada a comprovação donexo causal do dano pela pesquisa; ou ainda, não informa sobre a gratuidade da assistência (MANUAL PENDÊNCIAS FREQUENTES, CONEP, 2015).

O risco de danos tem associação direta à participação em um ensaio clínico. Porém a prática médica indica que é uma obrigação moral, do agente, agir em benefício da segurança e do cuidado ético de seu paciente. Esta premissa ética, não pode ser anulado do ambiente de pesquisa. O princípio de maximizar os benefícios possíveis e minimizar os possíveis danos

em relação ao participante de pesquisa engloba aspectos técnico-assistenciais e éticos. O princípio da Beneficência exige que o pesquisador promova ações que minorem ou previna danos, dos indivíduos, que possam surgir da participação em um estudo. Para King, (2005) trata-se de justiça compensatória, a reparação aos danos, ocorridos aos participantes de pesquisa incluídos em ensaios clínicos.

7.3.2 Companheiras dos participantes de pesquisa

A Resolução CNS nº 466 de 2012, não distingue a participação feminina nos ensaios clínicos da participação masculina. As obrigações dos patrocinadores e pesquisadores na garantia da assistência a danos são tratadas de forma geral, para ambos os gêneros. Entretanto, existe uma diferenciação importante, é necessário considerar, também, a assistência ao bebê. A assistência à mãe e a criança deve compreender todo o período da gestação e também posteriormente ao nascimento do filho.

Contudo, optou-se em destacar no presente estudo, às mulheres que indiretamente são afetadas pelos ensaios clínicos, através da participação de seus companheiros. Esse recorte foi realizado, devido à percepção que as participantes de pesquisa mulheres, diretamente envolvidas nas pesquisas, se inserem nas mesmas garantias e proteções formalizadas pelas normas regulatórias gerais. As companheiras dos participantes de pesquisa, entretanto, são partícipes invisíveis, que muitas vezes não são protegidas de forma veemente.

Foi verificado que em alguns TCLEs dos participantes de pesquisa, existem orientações quanto à decisão da participação em um ensaio clínico, deva ser compartilhado com suas companheiras. Mesmo assim, alguns aspectos dessa participação, que se refere à decisão conjunta, foram desprezados ou delegados, apenas aos voluntários homens: a necessidade de não engravidar durante o estudo, o método contraceptivo que será usado, a necessidade de acompanhamento da gravidez e/ou do filho que foi gerado durante a participação no estudo, entre outros. (Grifo nosso) Foi mencionada a necessidade de a companheira dar *seu consentimento em um formulário específico*, para o acompanhamento médico dela e do bebê, caso ocorra à gravidez. Entretanto, o referido TCLE, não foi anexado. Fala da assistência a eles, mas não deixa explícito que será responsabilidade do estudo. (P5)

Um exemplo positivo de respeito às companheiras dos participantes de pesquisa que consta em um dos TCLEs do estudo. Garante a assistência a ela e ao filho. "*Você, sua*

parceira e seu filho (a) receberão tratamento médico, pago pelo patrocinador, para qualquer suspeita de anormalidade relacionada com a medicação do estudo durante e após a gravidez pelo tempo que for necessário. O Patrocinador também irá acompanhar você, sua gravidez e seu filho para monitoramento de segurança." (26)

Em geral, não consta um documento de consentimento específico para as companheiras e nem há indicativo do envolvimento da companheira na discussão sobre a contracepção, por exemplo. (Grifo nosso) "*É muito importante que os homens que estiverem participando deste estudo não engravidem uma mulher enquanto estiverem participando deste estudo. O médico do estudo indicará quais são os métodos contraceptivos eficientes que serão fornecidos a você sem custos pelo Patrocinador por intermédio da equipe do estudo.*" (P2) (P4).

Alguns TCLEs não têm garantia de fornecimento de contraceptivo para as companheiras. (P7) E o TCLE para a companheira que engravida somente se refere ao acompanhamento de informações. Não explicita a assistência. Alguns mencionam a orientação de buscar assistência fora da pesquisa. (P13)

No TCLE tem informações contraditórias. Na parte referente às mulheres (grifo nosso) "*os estudos com o [remédio do estudo] em animais demonstraram efeitos na fertilidade (a capacidade de engravidar ou manter a gravidez), defeitos de nascença e efeitos no parto (atraso, bebês natimortos ou morte súbita do recém-nascido).*" Entretanto, logo após no mesmo TCLE, no item homens - tem a ressalva que o estudo não obriga ao homem participante de pesquisa utilizar um método contraceptivo, porque não se espera que exerça efeitos na fertilidade masculina, somente será fornecido, caso o homem participante de pesquisa e o investigador decidirem ser necessário. Logo após, no item sobre as companheiras dos homens participantes de pesquisa, pede os dados do obstetra, informa que se a companheira engravidar o homem participante de pesquisa deve informar ao pesquisador imediatamente, que a [laboratório farmacêutico] arcará com a assistência a mãe e ao bebê, caso sofra algum dano pelo uso da droga em estudo. (P14) (P15)

Para o Cassell (2005), o movimento feminista se sustentou nos avanços da medicina em relação à saúde da mulher, na mudança do posicionamento político-social e na liberdade individual. Segundo ele, a partir das guerras mundiais, da mulher foi exigido, a sua inserção no mercado de trabalho. Porém, foi a partir das transformações médicas, como: índice baixo de natalidade, contracepção eficaz, doenças venéreas tratáveis, discussão sobre o aborto, descenso nas complicações do parto e o aumento da sobrevivência das crianças, que o movimento

tomou um impulso de ascensão. O autor, afirma que a emancipação feminina na sociedade desencadeou nos médicos e na própria medicina, uma mudança na concepção das demandas clínicas das mulheres, que a partir disso, foi liderada pelas próprias aspirações sobre o seu cuidado (CASSELL, 2005).

Em contradição, ao afirmado sobre a independência feminina em relação aos seus cuidados. Sherwin, (2005) realiza uma avaliação do Relatório *Belmont* sob a ótica feminista. Para ela o Relatório *Belmont* antecipa algumas das preocupações femininas, anos antes do próprio movimento, em relação à participação nos ensaios clínicos. Porém, faltou elaboração ou maiores explicações, sobre os cuidados pertinentes a presença das mulheres nos estudos.

Segundo Sherwin (2005), o Relatório *Belmont* (1979) fez um esforço para distinguir a pesquisa terapêutica da prática terapêutica, mas para ela a fronteira limitante, é irreal. E indica que, mais importante é a separação do que é a investigação e o que é o cuidado e o que se define como práticas inovadoras. O que segundo as feministas, foi negligenciado pelo Relatório *Belmont* (1979), na medida em que, somente serviu para desculpar os médicos clínicos da submissão às regras rigorosas necessárias ao desenvolvimento de um projeto de investigação. Para ela, a terapia inovadora, nem sempre vista, como experimental, menospreza o olhar mais cuidadoso sobre a ética.

O interesse especial das feministas nas práticas inovadoras promovidas por médicos remete a adoção de práticas médicas largamente difundidas direcionadas às mulheres sem que tenha havido uma adequada avaliação ocasionando prejuízos a sua saúde ou a dos seus bebês. Como exemplo, de rotinas aplicadas a mulheres sem comprovação da segurança e eficácia, menciona: uso da talidomida durante a gravidez, alteração na dosagem de medicamentos para fertilidade ou reposição hormonal na menopausa (SHERWIN, 2005).

Outro aspecto abordado pelas feministas, incorporado ao assunto das práticas inovadoras, não regulamentadas, faz alusão à posição social de determinados grupos cujos membros podem ser coagidos ou se encontrar em desvantagem sociopolítica. Para Sherwin (2005), esse grupo pode ter um maior risco de ser recrutado, exemplifica citando: mulheres, indivíduos pobres, minorias raciais ou deficientes. Sherwin (2005) pressupõe que os médicos, reproduzindo a cultura do meio social, se sentem mais a vontade em realizar a intervenção experimental em membros pertencentes aos grupos socialmente mais vulneráveis.

Sherwin (2005) reconhece que o Relatório *Belmont* (1979) se estendeu sobremaneira no tema da exploração de grupos vulneráveis como participantes de pesquisa. Contudo, segundo ela, foi limitada pela concepção da vulnerabilidade, estar apenas associada, à

acessibilidade fácil. Sob o ponto de vista feminista, a análise da vulnerabilidade deve levar em conta a natureza da opressão social e seus impactos diferenciados nos grupos que compõem a sociedade. Além disso, para ela, não houve o mesmo esforço em apresentar os perigos inerentes a sub-representação dos grupos desfavorecidos.

Sherwin (2005) adverte que para além do fato que os indivíduos podem se beneficiar com a participação em estudos de investigação, e que mulheres rotineiramente são excluídas. A sub-representação de grupos em ensaios clínicos pode representar lacunas de conhecimento que ameaçam aos interesses de todos os membros desse grupo. Para ela, o argumento que a inclusão de indivíduos com características heterogêneas é um fator que exige mais complexidade ao estudo e também que pode promover alteração aos resultados, pode ser contradito, com o questionamento que a inserção de participantes com características homogêneas, pode inserir viés para os efeitos terapêuticos. Dessa forma, os dados coletados de segurança em um estudo, que privilegiou a uniformidade de seus participantes, não podem ser aceitos como universal. Nessa condição, encontram-se as mulheres, que em uma consulta médica ao ser prescrito um tratamento, este se baseia, em dados que são muito menos confiáveis, do que os que estão disponíveis para o tratamento dos homens.

A participação de mulheres nos ensaios clínicos suscita debates. Porém, a presença do grupo feminino como participante de pesquisa, certamente introduz uma maior confiabilidade e demonstração de segurança para o tratamento terapêutico futuro. Autores como Chilet-Rosell, Ruiz-Cantero e Horga (2009), afirmam que para corrigir o viés de gênero nos ensaios clínicos, é necessária uma maior atenção as normas metodológicas da pesquisa científica. A confluência entre a medicina baseada em evidências e a medicina baseada no gênero pode fortalecer a validade dos resultados. A consideração da variável do gênero desde a concepção do estudo é um fator determinante de respostas dos pacientes às drogas.

Para Ruiz e Verbrugge (1997), o desafio para além da amostra do estudo ser planejado com a participação de homens e mulheres. Outras condições devem ser incluídas, como: as diferenças inatas, os respectivos papéis sociais desempenhados, a classificação das doenças tendo como base sintomas e diagnósticos diferenciados por gênero.

7.3.3 Acesso à medicação pós-estudo

Embora exista a deliberação da CONEP sobre a obtenção da droga ao final do estudo, algumas disposições contrárias dos pesquisadores foram encontradas. Em dois TCLEs foram negados os acessos. Alguns protocolos, não garantem o acesso de forma explícita (P22) (P39) ou mesmo não há menção no TCLE (P35) (P59). Um TCLE declara que não será fornecido e justifica que a doença é aguda e não crônica situação essa, prevista e em conformidade com as regulações brasileiras. Em outro protocolo, garante o acesso à medicação pós-estudo condicionado à decisão do médico (grifo nosso) *“Após término do estudo, se confirmado o benefício clínico do medicamento em teste e se indicado pelo médico responsável pelo seu tratamento, o patrocinador garantirá o acesso gratuito à medicação do estudo, sem qualquer custo a você, de acordo com as resoluções vigentes.”*. (P2) (P8). Ainda em outro protocolo, garante o acesso, desde que não tenha alternativa, já aprovada e comercializada. (P7)

No TCLE é informada sobre o acesso a droga pós-estudo. Entretanto, delimita o período da droga e se desobriga, caso ocorra às situações (grifo nosso) *“Os indivíduos não terão de realizar visitas de acompanhamento caso a droga em estudo se torne comercialmente disponível e caso o indivíduo escolha receber o tratamento com o produto comercial.”* *“Ao término do estudo, os indivíduos que continuarem a demonstrar benefício clínico serão elegíveis para receber a droga em estudo até 12 meses após a aprovação da droga em estudo pela autoridade sanitária responsável, ou até que a droga em estudo se torne comercialmente disponível no país, o que ocorrer primeiro”* *“O patrocinador reserva-se o direito de terminar o acesso à droga em estudo caso ocorra alguma das seguintes situações: a) a solicitação de comercialização seja rejeitada pela autoridade sanitária responsável; b) o estudo seja terminado em decorrência de questões de segurança; c) o sujeito possa obter a medicação de um programa de saúde patrocinado pelo governo ou particular; d) alternativas terapêuticas sejam disponibilizadas no mercado local; ou e) o patrocinador escolha terminar o protocolo/programa.”* (P8)

Comunica que por ser uma doença aguda, não haverá o acesso pós-estudo (grifo nosso) [...] *“Uma vez que esta doença é aguda e não crônica, não há justificativa para continuar o tratamento além desse período, após o término do estudo. Portanto, nenhum produto em investigação será fornecido aos sujeitos de pesquisa do estudo após o término de sua participação.”* (P11)

Informações ambíguas no mesmo documento, que pode ser um fator a mais de dificuldade para o pleno entendimento do participante de pesquisa. No TCLE: (grifo nosso) *"Ao final da pesquisa, o tratamento será interrompido e o médico da pesquisa fornecerá a você o tratamento mais adequado, pois [remédio em estudo] ainda não está disponível."* *"Porém, se seu médico achar que é importante que você continue a tomar o [remédio em estudo] mesmo depois do fim da pesquisa, você terá acesso gratuito (sem custos)[...]"* (P23)

Como já citado, houve modificações na Declaração de Helsinque em 2008. No que se refere à flexibilização das salvaguardas pregressas dos participantes de pesquisa, houve mudanças no acesso no final do estudo, a droga experimental, caso estivesse se beneficiando, a descrição aprovada possibilita o não cumprimento do princípio ético de Justiça, defendida por Shapiro e Meslin (2005), o da justiça como reciprocidade. O documento tem a seguinte frase: (grifo dos autores) "O protocolo deve descrever acordos para os sujeitos de investigação ter acesso pós-estudo às intervenções identificadas como benéficas **ou acesso a outro cuidado ou benefício apropriado**" (GARRAFA e LORENZO, 2009 p 517).

Embora o Conselho Federal de Medicina, após a "Declaração de Helsinque de 2008" mediante a Resolução CFM n° 1.885/2008 tenha se posicionado contra o uso de placebo nas pesquisas clínicas quando houvesse tratamento já aprovado e disponível. Contraditoriamente, nada foi deliberado pelo CFM quanto à obrigatoriedade de assegurar o acesso ao medicamento pós-estudo.

Entretanto, a Resolução Brasileira CNS n° 466/12 ratifica a salvaguarda dos interesses dos participantes de pesquisa preservando o direito de receber o medicamento ao final do estudo:

assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes" e no d.1) "o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante. (Resolução CNS n° 466/12. III. 3 d).

A Resolução CNS n° 466/12, garante ao participante de pesquisa o acesso pós-estudo ao medicamento testado mediante a ponderação do médico do estudo ou do médico pessoal. Porém, existem situações que podem configurar conflitos de interesse, por exemplo, quando o médico pessoal é o próprio pesquisador.

Shapiro e Meslin (2005) tratam da justiça como reciprocidade, se referindo, em particular, ao acesso pós-estudo aos medicamentos que estão promovendo benefícios aos participantes de pesquisa. Porém, a questão ética levantada, levando-se em conta o que foi

apurado na análise dos protocolos, é que as regras seguidas são instituídas pelo patrocinador e elaboradas pelo centro coordenador do ensaio clínico. O que sugere que os pesquisadores acatam as determinações sem reflexão crítica sobre o significado da ação que está sendo proposta.

7.3.4 Confidencialidade

O compromisso com a confidencialidade e o impedimento ao livre acesso aos dados identificáveis dos participantes de pesquisa é uma premissa ética. As exigências, contidas nos protocolos, muitas vezes fere o livre arbítrio e a autonomia dos participantes de pesquisa. Foram identificadas no presente estudo, algumas questões importantes de serem destacadas.

O consentimento do participante de pesquisa, ao uso de suas informações, sem delimitação e sem controle de seu uso. (Grifo nosso) "*Esta autorização não tem prazo de validade. Assinando este termo, você estará autorizando o uso e a publicação das suas informações para os objetivos do estudo, no futuro, a qualquer momento.*" (P26). Ou ainda, "[...] *usar minhas amostras de sangue para análises futuras de biomarcadores em potencial, e concordo com o uso de minhas amostras sanguíneas a qualquer tempo no futuro, inclusive após minha morte.*" (P40)

A informação pode ser considerada como um alerta, mas pode também, ser uma justificativa para a não submissão a regras locais. "*Seus dados de [exame] podem ser transferidos para diferentes países, incluindo países nos quais as leis de proteção de dados não são tão rígidas como no seu.*" (P40)

A Resolução CNS nº 466 de 2012, adverte que os pesquisadores devem proteger os dados dos participantes de pesquisa e garantir a confidencialidade dos mesmos. No item III.2.i "*As pesquisas devem [...] prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros.*"

Segundo regras instituídas pela CONEP, os dados só poderão ser disponibilizados a terceiros, após a anonimização. O acompanhamento por parte, de auditores e monitores, representando os laboratórios patrocinadores, deve ser orientado pelo compromisso ético de sigilo das informações coletadas. Além disso, no TCLE, o participante de pesquisa deve ser comunicado sobre quais documentos serão consultados e quem está autorizado quanto ao acesso. Dessa forma, os pesquisadores não podem autorizar o livre acesso aos documentos-

fonte (prontuário médico, por exemplo). Acrescenta-se aqui, a obrigação de explicar aos participantes de pesquisa, como pretendem garantir a confidencialidade e a anonimização dos dados (MANUAL PENDÊNCIAS FREQUENTES, CONEP, 2015).

O Conselho Federal de Medicina também tem normas sobre o manuseio e acesso ao prontuário do paciente. A Resolução CFM nº 1.605 de 2000, artigo 1º, “O médico não pode, sem o consentimento do paciente, revelar o conteúdo do prontuário ou ficha médica.” Ainda na Resolução CFM nº 1.931 de 2009 (Código de Ética Médica) define no artigo 85 que “É vedado ao médico: permitir o manuseio e o conhecimento dos prontuários por pessoas não obrigadas ao sigilo profissional quando sob sua responsabilidade”.

Segundo Padilha et al (2005), o anonimato e confidencialidade, nos ensaios clínicos, tem significados diferentes. No anonimato não é possível estabelecer a associação entre as informações e o participante de pesquisa. A confidencialidade, contudo, a conexão é viável, mas o pesquisador assume uma posição ética de preservar o indivíduo.

7.3.5 Menção a remuneração do pesquisador

No levantando desse tema, foi considerado duas informações que se interligam, a divulgação quanto ao patrocínio do laboratório farmacêutico à pesquisa, em conexão, ao pagamento ao pesquisador pelo desenvolvimento do estudo.

Somente foi computado como SIM, a menção sobre a remuneração do pesquisador quando claramente informada. Foi considerado como NÃO os que foram descritos como relacionados à assistência do participante de pesquisa e os que referem como apoio/suporte financeiro.

Da mesma forma, no quesito laboratório, só foi considerado como SIM aqueles claramente informados. Foi considerado como NÃO os que não mencionavam o patrocínio pelo laboratório e que no TCLE continha apenas à sigla do laboratório.

Assim, quanto à menção clara aos participantes de pesquisa, sobre o patrocínio do laboratório, foi aferida em 35 TCLEs e apenas duas não houve menção. Contraditoriamente, quanto ao pagamento ao pesquisador, foi averiguado que em 25 TCLEs não foi divulgado o que foi verificado em 12 TCLEs.

No caso do presente estudo, houve em grande parte dos TCLEs a divulgação do patrocínio dos laboratórios farmacêuticos. Essa informação, porém, passa a ideia que o pagamento é para a instituição que abriga a pesquisa, o que de fato ocorre em alguns procedimentos e serviços ofertados. Entretanto, a não conformidade, está no fato, que um

número considerável de TCLEs, não mencionou que os próprios pesquisadores foram beneficiados com pagamentos.

Algumas vezes, ao referir o pagamento ao pesquisador, esse relaciona ao atendimento do participante de pesquisa (P4). A ênfase é dada na assistência ao participante de pesquisa e dá a entender, conforme já citado, que o pagamento é para a instituição. (Grifo nosso) "*A instituição, o médico do estudo e a equipe participante do estudo receberão recursos da patrocinadora referente custo das despesas médico-hospitalares da implementação e execução deste estudo*" (P9). Ou ainda, descreve como apoio financeiro, sem maiores explicações do que significa. (P16)

As informações são fornecidas de forma ambígua, no que se refere ao pagamento para o pesquisador, (grifo nosso) "*É política da [laboratório farmacêutico] compensar os investigadores (ou a instituição patrocinadora) de modo justo pelo trabalho realizado em apoio aos estudos da [laboratório farmacêutico]. O [laboratório farmacêutico] não paga incentivos para incluir os participantes em seus ensaios. Entretanto, quando a inclusão é particularmente delicada, pagamentos adicionais poderão ser feitos para compensar o tempo gasto em esforços para extrarrecrutamento. A [laboratório farmacêutico] não paga por encaminhamento de pacientes. Entretanto, a [laboratório farmacêutico] pode compensar médicos que encaminham pacientes pelo tempo gasto na análise de gráficos para a identificação de pacientes potencialmente elegíveis.*" (P56)

A Norma Operacional de nº 001 de 2013, estabelece que todos os protocolos de pesquisa devem

detalhar os recursos, fontes e destinação; forma e valor da remuneração do pesquisador; apresentar em moeda nacional ou, quando em moeda estrangeira, com o valor do câmbio oficial em Real, obtido no período da proposição da pesquisa; apresentar previsão de ressarcimento de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação e compensação material nos casos ressalvados no item II.10 da Resolução do CNS nº 466 de 2012. (Norma operacional CNS nº 001 de 2013, item 3.3.e).

Segundo Thompson (1993), a divulgação das situações que abrange conflitos de interesses deve ser um compromisso do médico em relação aos pacientes, especialmente aquelas, que envolve interesses financeiros, por exemplo em relação aos laboratórios farmacêuticos. Para ele, é um reforço a autonomia dos indivíduos, na medida em que podem avaliar os riscos em bases sólidas de informações e exercer sua autodeterminação.

Para Appelbaum e Gold (2010) a divulgação tem um custo baixo e está suportada na capacidade de seus destinatários de: perceber as relações de obrigações e interesses, ter habilidade de avaliar o impacto para si próprio e de delinear alternativas de ações.

Dana e Loewenstein (2003) sinalizam em conformidade as premissas citadas acima, que a divulgação só será competente na medida em que os informados possam racionalizar a informação recebida dos médicos em situações de conflitos de interesses. Devem ser capazes de ponderar a confiança que depositam neles e as orientações terapêuticas que estão recebendo. Para os autores, poucos participantes de pesquisa teriam a capacidade de julgar, o quanto teriam que desconsiderar das recomendações médicas, ao saber dos interesses financeiros relatados por seus médicos.

Entretanto, Weinfurt et al (2009) demonstram dados de estudos que indicam que apesar dos participantes de pesquisa não conferirem peso para a sua decisão de ingresso em ensaios clínicos, eles querem estar cientes das relações financeiras dos pesquisadores com os laboratórios farmacêuticos. Segundo os autores, "eles podem se sentir moralmente enganados pelo fato de um pesquisador não ter revelado seus interesses financeiros pessoais em um estudo" (WEINFURT et al, 2009,p 3). Para eles, o ato de saber é o fundamento precípua do processo de consentimento livre e esclarecido. Dessa forma, as informações relevantes que podem afetar o julgamento do participante de pesquisa devem ser divulgadas.

Morin et al (2002) reiteram que a ambiguidade dos papéis entre médicos e pesquisadores se torna mais complexo com o acréscimo do auto interesse financeiro por parte do médico/pesquisador. Segundo os autores, no processo de consentimento informado, por exemplo, o médico/investigador pode não ser enfático na explicação que se trata de uma experiência e não de cuidados terapêuticos, que em um estudo clínico existem riscos adicionais ou não ser esclarecedor suficiente quanto à falta de benefício imediato para o participante de pesquisa. E concluem que, a única forma de realizar um processo honesto de consentimento livre e esclarecido, é sendo claro sobre as fontes de financiamento (MORIN et al., 2002).

7.3.6 Ressarcimento ao participante de pesquisa

O ressarcimento por gastos realizados pelos participantes de pesquisa e acompanhantes em função da participação no estudo é obrigação do patrocinador, segundo a resolução Brasileira. Porém, na análise dos TCLEs, foram verificadas algumas não conformidades: é frequente encontrar algumas exigências de medicação ou exames, ou mesmo contato telefônico, devida à participação no estudo, mas não fica claro, se a pesquisa fornecerá ou se responsabilizará pelos custos. (Grifo nosso) [...] "*você tome um suplemento do hormônio da tireoide*" (P2). "[...], *exames de gravidez de urina em casa* precisarão ser

feitos a cada 4 semanas durante todo o período de tratamento do estudo." (P54). Ou para o subgrupo [doença] do projeto de pesquisa, tem a exigência de fazer um [exame] a cada 6 meses (P7). Ou ainda, "***Você continuará a usar o telefone para registrar informações sobre suas evacuações***" (P14)

Também, foi verificado que o pesquisador é o controlador dos custos a serem ressarcidos, ou mesmo, que há isenção, explícita, quanto ao pagamento de serviços médicos ou medicações associadas à participação no estudo. (Grifo nosso) "***O seu médico do estudo lhe informará qual é o valor a ser reembolsado a cada visita.***" (P21). "***O paciente será responsável por todas as despesas com acompanhamento obstétrico, infantil ou assemelhados.***" (P38). "***O seu tratamento atual [remédios] continuará sob sua responsabilidade***" (P18)

Embora tenha a comunicação para o participante de pesquisa que esse não terá custos com a participação na pesquisa (grifo nosso) "***Você não arcará com nenhum custo relacionado à sua participação neste estudo.***" É informado que terá que adquirir comercialmente medicações já utilizadas, mas não deixa claro, se essas medicações serão fornecidas pela pesquisa. "***[...] Durante o período aberto do estudo, você também adotará a posologia usual do [remédio], ou seja, 40 mg a cada 2 semanas utilizando o [remédio] adquirido comercialmente***". "***[...] Durante o período de tratamento randomizado do estudo, você também adotará a posologia usual do [remédio], utilizando o [remédio] adquirido comercialmente.***" (P36).

A Resolução CNS nº 466 de 2012 menciona de forma clara a obrigatoriedade de proceder ao ressarcimento de despesas aos participantes de pesquisa e seus acompanhantes. Existe a exigência de conter no orçamento do estudo, quantia para atender a essa obrigação. Essa é uma condição essencial, para que muitos participantes de pesquisa possam cumprir com as disposições contidas nos estudos e que, portanto, tenha a chance de acesso aos possíveis tratamentos.

7.4 RELAÇÃO PATROCINADOR E PESQUISADOR

Esta categoria de análise tem o intuito de discutir a relação entre o pesquisador e patrocinador que se estabelece em um ensaio clínico patrocinado por Laboratório Farmacêutico. Um dos polos desse relacionamento é o comitê de monitoramento de dados, instância de decisão independente do patrocinador, tem a função de analisar a segurança do

desenvolvimento dos ensaios clínicos, sua continuidade ou encerramento, mediante informações enviadas pelo pesquisador sobre o andamento do estudo.

O outro debate refere-se à política de publicação dos resultados dos estudos, que constam dos protocolos analisados. Foi identificado que existe uma predominância de cláusulas que ofertam maior controle dos desfechos dos ensaios clínicos, por parte dos patrocinadores.

7.4.1 Comitê de Monitoramento de dados (CMD) e Conflitos de Interesses

O controle e a segurança de todos os dados coletados, nos centros de pesquisas, em ensaios clínicos multicêntricos patrocinados por laboratórios farmacêuticos, são realizados pelo CMD. Por ser o local, que centraliza informações e que tem funções autônomas em relação ao patrocinador, é o setor que garante que o conjunto dos dados das pesquisas, será computado de forma independente dos interesses do patrocinador e do pesquisador.

A importância de existir um CMD independente é para evitar que ocorram situações de conflitos de interesses que envolvam os patrocinadores e pesquisadores. Por essa razão, muitos órgãos e documentos regulatórios nacionais e internacionais recomendam e referenciam a necessidade de um acompanhamento por parte dos comitês independentes de monitoramento de dados para supervisionar o desenvolvimento e averiguar os dados de segurança dos ensaios clínicos. A consideração com os direitos do participante de pesquisa e a segurança dos dados coletados nos ensaios clínicos, devem ser as premissas dominantes para os CMDs.

A partir dessa conformação dos CMDs também voltado para os conflitos de interesses, foi verificado em alguns casos analisados neste estudo, que existem preocupações com o manejo das situações que podem entrar em conflito de interesses.

Nos requisitos descritos, por exemplo, para ser membro do Comitê de Monitoramento de Dados inferindo preocupação com os conflitos de interesses (grifo nosso) "***Os membros não podem ter conflito de interesse que possa influenciar materialmente seu parecer***" (P24). Ou "***Os integrantes do Comitê de Monitoramento de Dados - CMD são independentes dos membros que realizam estes estudos, não sendo investigadores nem funcionários do patrocinador e não apresentando conflito de interesses no que tange aos resultados do estudo (quaisquer que venham a ser).***" (P30).

Em alguns protocolos existe a confluência entre o interesse de monitorização do registro dos dados dos estudos com a segurança dos participantes de pesquisa. (Grifo nosso)

"Os monitores farão o acompanhamento de todo o estudo com o objetivo de **verificar a garantia dos direitos dos pacientes, a adesão ao protocolo, os desvios e violações acometidos pelo centro, exatidão dos dados incluídos nos registros e anotações das respectivas fichas.**". No mesmo protocolo foi anexado uma "**Declaração de Conflitos de Interesses**", situação singular desse estudo, não verificado nos demais. "**Asseguro ainda que não há conflito de interesses de quaisquer natureza entre eu e/ou a minha equipe e o patrocinador do estudo. Assim como asseguro que também não haverá conflito de interesses de quaisquer natureza entre eu e/ou a minha equipe e os sujeitos de pesquisa randomizados para este estudo.**" (P35) (P58)

Foi verificado também, preocupação de delimitação de funções para não incorrer no conflito de interesses. (Grifo nosso) "*Um Comitê de Monitoramento de Dados (CMD) será estabelecido e utilizado neste estudo. O comitê será composto por pelo menos dois médicos, (um deles especialista em [doença do estudo]) e um estatístico, que são externos à [laboratório farmacêutico]. Os membros do CMD não estarão envolvidos no recrutamento de pacientes ou na condução do estudo e não terão interesse no resultado do estudo.*" (P42)

O documento de Boas Práticas Clínicas disserta sobre o Comitê Independente de Monitoramento de Dados (IDMC),

Um comitê independente de monitoramento de dados que pode ser implementado pelo investigador para avaliar periodicamente o desenvolvimento de um estudo clínico, os dados de segurança, e os limites críticos de eficácia, e para recomendar ao patrocinador a continuidade, a modificação, ou o encerramento do estudo. (GCP/ICH 2008, no item 1.25).

No mesmo documento sobre a finalidade da monitoria, descreve que serve para garantir:

a proteção dos direitos e do bem-estar dos seres humanos; se os dados do estudo estão sendo relatados de forma correta, se estão completos e verificáveis através dos documentos fonte; se a condução do estudo está de acordo com o protocolo e suas respectivas emenda (s) aprovados e vigentes e com as exigências regulatórias aplicáveis. (GCP/ICH 2008, no item 5.18.1).

A ANVISA também recomenda a existência de um comitê de monitoramento, especialmente para relato dos eventos adversos da fase III dos ensaios clínicos. RDC n° 9/2015. DO MONITORAMENTO DE SEGURANÇA E ALERTAS - Art. 60. "O desenvolvimento de ensaio clínico fase III deve ser acompanhado por Comitês Independentes de Monitoramento de Segurança e suas recomendações devem ser reportadas à ANVISA pelo patrocinador."

Segundo Rutherford e Johnston (2000), a composição do comitê de monitoramento de dados, deve corresponder à indicação adequada de seus membros, técnica e eticamente.

Deve ser garantida, também, a liberdade de atuação e a independência plena em relação ao laboratório farmacêutico. Os autores descrevem pré-requisitos que visam alertar que a má formação desse comitê, possa originar problemas na condução ética do trabalho. “Inconsistências metodológicas que inviabilizem a obtenção dos objetivos científicos; não atestar o endpoint, positivo ou negativo, quando atingido; não ter regras bem definidas para o encerramento; ou ainda se submeterem à pressão por parte do patrocinador do que pode ser divulgado para os pesquisadores” (RUTHERFORD e JOHNSTON, 2000 p.1071).

O Monitoramento dos dados refere-se, de um modo geral, à análise continuada do desenvolvimento do estudo, para assegurar a integridade e segurança dos dados coletados e tem também, o compromisso ético de salvaguardar os interesses dos participantes de pesquisa. Talvez por isso, no presente estudo, alguns se referem ao manuseio das situações de Conflitos de Interesses, atestando inclusive, a autonomia dos membros do comitê. Porém, apesar de alguns afirmarem que a composição detalhada, a função e a organização dos comitês serão especificadas em documentos societários separados e específicos, esses documentos não foram anexados.

7.4.2 Política de publicação dos resultados da pesquisa

Foi verificado nos achados desse estudo, um domínio absoluto por parte do centro coordenador do laboratório farmacêutico patrocinador, em relação às informações retiradas do desenvolvimento dos ensaios clínicos nos centros participantes.

Algumas vezes, o direito de publicação das conclusões dos ensaios clínicos locais é aparentemente concedido mediante à submissão do texto aos patrocinadores. Contendo em muitos casos, cláusulas de prerrogativa de revisão e de exigência de retirada de informações consideradas não adequadas verificado em cinco protocolos. Entretanto, o direito do patrocinador em publicar, de forma ampla, os desfechos gerais do estudo, sem o consentimento ou participação do pesquisador é assegurado.

No presente estudo foram encontrados, apenas em quatro protocolos, itens que podem ser considerados como modelos positivos na política de publicação. Esses itens se referem aos casos de discordâncias, entre o patrocinador e o pesquisador, sobre a análise e apresentação dos dados, ou mesmo, a respeito do sigilo das informações confidenciais, que essas seriam debatidas, com vista à resolução dos problemas. Outro aspecto considerado como positivo, foi o enunciado que após conclusão do estudo, no caso do patrocinador não realizar nenhuma publicação em um prazo determinado, que seria facultado ao pesquisador

publicar ou apresentar os resultados do estudo de forma independente. Em oito protocolos não foi formalizado uma política de publicação.

Informação explícita que há a possibilidade de não serem publicados os dados coletados. (Grifo nosso) "*Uma publicação separada e individual dos resultados do estudo será adiada até a publicação inicial dos resultados do estudo multicêntrico, ou até que seja tomada uma decisão para a não publicação. Se um esboço inicial não for produzido dentro de 18 meses da conclusão do estudo em todos os centros, ou o prazo para publicação não for satisfatório, o investigador poderá divulgar os resultados após fornecer uma cópia do artigo à [laboratório farmacêutico] 30 dias antes da submissão.*" (P7). Ou "**O patrocinador poderá usar ou explorar todos os resultados a seu critério, sem nenhuma limitação ao seu direito de propriedade (território, campo, continuação). O patrocinador não ficará sob nenhuma obrigação de patentear, desenvolver, comercializar ou o patrocinador confirma que não haverá publicação do estudo multicêntrico.**" (P30) (P49)

Também deixa claro que as regras valem, mesmo após a conclusão do estudo. (Grifo nosso) *Ao assinar este protocolo, o Investigador concorda em liberar os dados deste estudo e reconhece as políticas de confidencialidade e publicação acima. As disposições desta Declaração continuarão a valer após conclusão do estudo.*" o contrato do estudo clínico não foi anexado. (P11)

Informa a possibilidade dos patrocinadores avaliarem, caso as partes estejam discordantes, sobre a análise e apresentação dos dados. Além disso, consta uma cláusula que foi considerada positiva (grifo nosso) "*[...] e retém direitos exclusivos de propriedade sobre os resultados do estudo, os quais pode utilizar conforme julgue adequado. [...]. O investigador que enviou o projeto deverá levar os comentários do patrocinador em devida consideração. De todo modo, caso o investigador que enviou o projeto decida não modificar o projeto de acordo com os comentários do patrocinador, ele deve fornecer ao patrocinador os motivos de sua decisão por escrito.*" (P23) (P56). "*Contudo, se nenhuma publicação multicêntrica tiver ocorrido no prazo de 12 (doze) meses da conclusão deste estudo em todos os centros, será facultado ao investigador publicar ou apresentar os resultados deste estudo de forma independente para o procedimento de análise aqui previsto.*" (P23)

Em relação a essa discussão, foi realizada uma pesquisa no período compreendido, de novembro de 2001 a janeiro de 2002. Tendo como referencial às diretrizes firmadas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). São normas que se referem à autonomia dos investigadores em relação às empresas farmacêuticas, no que concerne a

responsabilidade na concepção e realização do ensaio clínico, ao pleno acesso a todos os dados dos estudos e à falta de controle editorial e de publicação por parte dos patrocinadores. (SCHULMAN et al, 2002)

Funcionários de instituições acadêmicas pertencentes a "Association of American Medical Colleges"- associação Americana sem fins lucrativos de cuidados de saúde e pesquisa médica - foram entrevistados sobre os contratos realizados com indústrias farmacêuticas de ensaios clínicos multicêntricos. Contratos são os documentos de definição dos direitos e responsabilidades das partes (SCHULMAN et al, 2002).

No rol das questões havia a pergunta, se os contratos continham linguagem explícita sobre a publicação dos resultados e critérios de autoria dos estudos clínicos multicêntricos. Também foi indagada a independência da utilização dos dados do centro de pesquisa em relação à coleta dos desfechos globais (SCHULMAN et al, 2002).

Os resultados sugerem que as instituições acadêmicas, que realizam as pesquisas clínicas, não aderem aos padrões do ICMJE e que não conseguem garantir a participação de seus pesquisadores na concepção e no livre acesso aos dados globais do estudo e nem no direito de publicar as suas conclusões. Os contratos avaliados, pelos autores, de um modo geral, não retratavam tópicos de direito de publicação, do controle editorial ou de critérios de autoria dos relatórios sobre estudos multicêntricos (SCHULMAN et al, 2002).

Para Schulman et al (2002), a autorização de acesso aos dados locais isolados dos desfechos gerais do estudo não é um substitutivo científico, válido. Entretanto, essa condição contratual foi a mais frequentemente encontrada. Questões como autonomia de publicação e confidencialidade dos dados, foram itens que os entrevistados responderam como difíceis de negociar e que se sentiam incapazes diante dos contratos com os patrocinadores.

Dessa forma, segundo os autores, se não é assegurado em bases contratuais à publicação do conhecimento obtido a partir da pesquisa, a qual os pesquisadores são parte integrante. Certamente, não é possível aos pesquisadores, respeitar o compromisso implícito de proteger os participantes de pesquisa (SCHULMAN et al, 2002).

No Brasil a Resolução CNS n° 466/12 é praticamente omissa no que se refere a esse assunto, o que pode trazer prejuízos à análise ética sobre essa questão. As únicas recomendações que transmitem preocupação com a publicação dos dados - cabe ao pesquisador:

- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h)

justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados. (Resolução CNS n° 466/12 item XI.2).

Nessa relação entre o pesquisador e patrocinador existe um desequilíbrio evidente de responsabilidades e compromissos. O pesquisador deve obediência a maior número de atores e regulamentos. Muitas vezes as exigências são discordantes entre o que o patrocinador determina e o que o compromisso atestado pela confiança entre o médico e participante de pesquisa exige configurando, algumas vezes, o conflito de interesses.

O pesquisador, por estar diretamente envolvido com o paciente/participante de pesquisa, pode se sentir fragilizado diante do jogo de poder e o equilíbrio das responsabilidades. O pesquisador não detém a posse plena do fruto de seu próprio trabalho. O que pode impossibilitar de forma mais direta o pleno exercício da integridade científica, mas também na disposição ética com o cuidado dos participantes de pesquisa.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES

Provavelmente, muitas das questões levantadas pelo presente estudo, já foram revistas. O levantamento dos protocolos já têm dois anos e os órgãos regulatórios atualizam constantemente informações e normas para conformar os novos desafios. Sendo assim, o fator tempo, talvez, seja uma das limitações do trabalho.

A importância da análise pormenorizada dos ensaios clínicos financiados por laboratórios farmacêuticos não desconsidera o conflito de interesses, mas vai além, reflete a necessidade de preocupações adicionais com esse assunto.

Ao realizar o estudo de análise ética expandida permitiu perceber quais fatores que ainda necessitam de maior atenção por parte do CEP no processo de avaliação dos protocolos que envolvam seres humanos doentes e vulneráveis.

A primeira observação se aproxima dos debates promovidos pela literatura acadêmica sobre a ética no campo da pesquisa. Como já identificado por vários autores, neste estudo, a ambiguidade entre cuidados clínicos e a pesquisa, também, foi unânime nos protocolos estudados. A tentativa de distinção entre a ciência e os cuidados terapêuticos, iniciado no Relatório *Belmont*, persiste até hoje, e é uma discussão, também, presente no *Belmont* Revisitado. O grande desafio ainda se pauta na exigência de atender aos preceitos metodológicos para a geração do conhecimento e a possibilidade de atender as necessidades individuais dos participantes para o benefício terapêutico.

O *modus operandi*¹⁵ do ambiente da assistência é frequentemente reproduzido no cenário dos ensaios clínicos. A inserção do participante de pesquisa nos ensaios clínicos tem frequentemente origem a partir da assistência do médico ao seu paciente. Como já discutido, o "equivoco terapêutico" é real e deve ser evitado. A hibridação da linguagem originária da assistência sendo utilizada para explicações relacionadas à pesquisa, não favorece o bom entendimento, por parte dos participantes, ao contrário, somente reforça, a má interpretação.

As situações que foram encontradas, como: a referência à substância ativa em teste, como medicação do estudo, em mais de 80% dos TCLEs apurados. Os pesquisadores se

¹⁵ Modo pelo qual uma pessoa ou uma instituição atua ou opera e desenvolve suas atividades. <http://michaelis.uol.com.br/busca?id=NyjYa>

autodenominarem como médico em 35 dos TCLEs dos protocolos analisados. A menção ao placebo em dez TCLEs como "tratamento" e em seis TCLEs como "medicamento do estudo." São questões que merecem atenção do CEP. É fundamental, que os próprios pesquisadores reconheçam a necessidade de estabelecer delimitações de ações entre as duas funções: médico e pesquisador. Porém, na situação onde a pesquisa clínica e a prática dos cuidados aos enfermos, ocorrem de forma conjunta, é importante frisar, que o interesse principal do médico e do pesquisador está relacionado aos interesses e assistência com os doentes participantes da pesquisa.

A tênue diferença entre um cuidado clínico e a investigação, acrescida da indefinição de papéis do médico/pesquisador, pode ser um determinante da procedência dos dilemas éticos, levantado neste estudo. A liberdade de escolha dos participantes de pesquisa, que exige do pesquisador, a plena disposição em informar, e não somente a intenção de obter uma assinatura, associado à preocupação e o cuidado efetivo em prevenir de danos, são princípios legítimos que devem conduzir a motivação dos profissionais no processo de consentimento livre e esclarecido. Para isso, não se pode negligenciar o manejo das formas de comunicação, que deve ser o mais acessível possível, entre o pesquisador e o participante.

Uma questão suscitada pelo estudo e relacionada diretamente aos pesquisadores é a falta de contratos apensados aos protocolos. Contratos são documentos formais de especificação de direitos e responsabilidades entre patrocinadores e pesquisadores. Não existe, na resolução brasileira, a exigência quanto à apresentação desse documento. O que inviabiliza que as regras de conduta entre os países de origem do protocolo e os países acolhedores da pesquisa se tornem transparentes.

Porém, grande parte dos protocolos forneceu a política de publicação dos dados, que pode ser considerado como um dos itens do contrato. O que se verificou foi que as informações coletadas pelos pesquisadores nos centros locais de desenvolvimento da pesquisa, são repassadas e se tornam propriedade exclusiva do patrocinador. As exigências de controle e posse, por parte dos patrocinadores, dos dados coletados pelos pesquisadores, indicam que esses, são apenas executores, sem qualquer ingerência nas decisões pertinentes aos resultados e análises.

A reflexão em torno desse padrão de autoridade dos patrocinadores remete a impossibilidade, dos pesquisadores locais, garantirem a plena gestão dos dados coletados, o que por consequência, pode impactar na disposição ética com o cuidado, proteção e segurança dos participantes de pesquisa.

As particularidades intrínsecas às instituições acadêmicas de pesquisa biomédica e indústrias farmacêuticas podem confluir para motivações semelhantes. A aceitação pelos pesquisadores de condições advindas do patrocínio dos laboratórios farmacêuticos sugere possíveis situações de conflitos de interesses. Alguns indícios foram evidenciados em circunstâncias encontradas nos achados deste estudo.

É observado que os pesquisadores acatam algumas regras dispostas pelo patrocinador de forma acrítica. Algumas podendo, inclusive, significar um maior risco, para o participante de pesquisa. A disposição do pesquisador, por exemplo, mesmo diante de um agravamento da condição de doença do participante de pesquisa, em contatar o patrocinador, para perguntar se é concedida a utilização de outra droga diferente da substância em teste, ou mesmo a aceitação de um protocolo que exija a rejeição da medicação de resgate no decorrer do estudo, é inaceitável.

O fundamental é que o pesquisador, patrocinador e instituição acolhedora da pesquisa, compartilhem incessantemente as responsabilidades da monitorização de possíveis conflitos de interesse. O pacto ético, desejável na pesquisa clínica, é de ser a favor das premissas que regem os valores acadêmicos e a integridade científica em convergência com a proteção e os cuidados dos indivíduos doentes e vulneráveis.

Circunstâncias encontradas, no estudo, da anuência dos pesquisadores, em endossar estratégias descritas pelos laboratórios para se isentarem de fornecer à droga em estudo, são configurações não só de conflitos de interesses, mas também, do conflito de compromisso médico, com os participantes, situações já descritas no capítulo anterior.

Pode-se na perspectiva dos princípios de *Belmont* realizar algumas considerações de transgressão. Foi observada a condescendência quase generalizada à redação dos TCLEs, longos e redigidos com termos técnicos de alta complexidade. Na concepção de *Belmont* essa situação é flagrante de desrespeito à autonomia do participante de pesquisa. Somente em um protocolo percebeu-se que houve maior preocupação em torná-lo mais acessível com ilustrações em quadrinhos e informação através de perguntas curtas e respostas diretas.

O respeito pelas pessoas tem como premissa, o pleno acesso, às informações, que podem ser fatores importantes na influência das tomadas de decisões dos participantes de pesquisa. Pouco foi verificado, neste estudo, a atenção devida a esse quesito. Por exemplo, quando os vínculos de patrocínio entre os laboratórios farmacêuticos e pesquisadores não são revelados. Mais grave, ainda, é omitir do participante de pesquisa que o pesquisador é remunerado pelo laboratório farmacêutico para desenvolver o estudo.

Outras situações verificadas que estão em discordâncias com a obrigação de informar ao participante de pesquisa e ao CEP, remete ao não esclarecimento por parte do pesquisador, sobre o fato que o local que o paciente frequenta se trata de um centro de referência da doença estudada. Não informar aos participantes de pesquisa, por exemplo, que o produto investigado não foi aprovado por alguns países. Como também, não ser claro na informação que o material biológico do participante de pesquisa será enviado ao exterior ou que esses participarão de subestudos.

Todas as situações mencionadas impactam diretamente na autonomia do participante de pesquisa e pode ser considerado um fator de desconsideração por parte do pesquisador de elementos importantes que devem ser cultivados, entre eles e os participantes de pesquisa, que tem como obrigação precípua a clareza e a divulgação de ações e circunstâncias que podem afetar a relação entre eles.

Em relação à beneficência foi observado à falta de defesa dos interesses dos participantes de pesquisa, na garantia de assistência, a problemas de saúde detectados que não estão dentro do espectro da doença em estudo. Ou ainda, a falta de compromisso com a assistência as companheiras dos participantes de pesquisa. Responsabilidade que deve ser compartilhada entre pesquisadores e patrocinadores.

Nesse tema ainda, na avaliação entre o PCDT e protocolos, também foi encontrado questões éticas, por exemplo, de diferenças de dosagens prescritas no PCDT como ideais e que nos protocolos essas dosagens eram inferiores. No protocolo era afirmado que o medicamento era considerado como padrão e no PCDT indicava que ainda precisava mais pesquisas para comprovar a eficácia.

O princípio da beneficência prescreve a obrigação de garantir o bem-estar dos indivíduos e o de minimizar possíveis danos aos indivíduos. Não pode ser concebido com normalidade o fato do participante de pesquisa necessitar de cuidados e esses serem negligenciados ou mesmo atender a imposições que podem causar prejuízos, em prol de um protocolo padrão e impessoal.

O debate promovido por King (2005) que discute a justiça a partir do contexto delineado por *Belmont*, mas alarga a compreensão, para o princípio da justiça compensatória - princípio que abarca as demandas de proteger e compensar os participantes de pesquisa. É o princípio adequado de interface com a resolução brasileira. Entretanto, foi observada a omissão dos pesquisadores, quanto ao acatamento de protocolos, sem estarem formalmente assegurados através de apólices de seguro, condição essa em alguns protocolos. Como

também, embora voltado para a Beneficência, à salvaguarda da assistência no decorrer da participação dos voluntários no estudo, também pode ser uma premissa de justiça.

Estas questões levantadas foram oriundas da reflexão empreendida através da análise realizada. Considera-se que a finalidade descrita no estudo foi plenamente atendida. Contudo, o debate não pode ser entendido como tendo sido esgotado e muito menos completo. Espera-se que a partir destas considerações novas reflexões sejam incentivadas. A seguir, são feitas recomendações, com o intuito de promover ações práticas possíveis de serem implementadas.

Recomendações

Foram destacadas algumas recomendações com este estudo, essas foram subdivididas em: política institucional, sugestões ao CEP e sugestão para o TCLE.

Política Institucional

- a. Criação de um sistema de informação garantindo a plena transparência dos dados de todas as pesquisas clínicas, realizadas no âmbito hospitalar. Informações sobre os financiamentos por Indústrias farmacêuticas com respectivos orçamentos, etapa do estudo (indução, manutenção ou extensão) e situação (em desenvolvimento, finalizado ou cancelado);
- b. Criação de um setor que teria como uma das funções, o de assessorar os pesquisadores sobre os contratos com os laboratórios farmacêuticos e também de garantir os direitos de publicação. Prerrogativa de acesso aos dados globais dos estudos e a independência na divulgação caso se verificasse questões problemáticas no desenvolvimento do estudo;
- c. Elaboração de regras para o recebimento dos recursos oriundos dos laboratórios farmacêuticos. Não devem ser diretamente pagos aos pesquisadores e sim direcionados a instituição;
- d. Exigência de apólice de seguro para todos os protocolos com financiamento dos laboratórios farmacêuticos. Garantia de não oneração dos recursos públicos e da assistência aos participantes;
- e. Orientação que os médicos quando são também os pesquisadores, devem se abster de obter o consentimento livre e esclarecido, delegando esta função à outra pessoa da equipe.

- f. A criação da constituição de um comitê de monitoramento de conflitos de interesses é um importante recurso no manejo dos conflitos existentes.

Sugestões ao CEP

- a. Assegurar que o CEP não seja somente prescritivo e que as pesquisas avaliadas tenham como rigor ético o cuidado extremo, com todas as questões, inclusive as que estão fora do âmbito das resoluções, que possam oferecer danos aos participantes de pesquisa;
- b. É necessário levar em conta na avaliação ética dos Eventos Adversos Sérios, inclusive os estrangeiros, como forma de acompanhar a evolução da segurança da droga em estudo;
- c. Deve-se consultar o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas (PCDT), para comparar as dosagens dos medicamentos nos critérios de inclusão / exclusão e os medicamentos proibidos pelos protocolos;
- d. A leitura do protocolo original deve ser considerada. As informações muitas vezes estão mais detalhadas no protocolo do que no TCLE ou no formulário de submissão a PLATB;
- e. Da mesma forma, a Brochura do investigador deve ser considerada como um importante recurso para o acompanhamento sobre a segurança da droga em estudo e demais informações fundamentais. A leitura apenas do formulário de submissão a PLATB, pode conter viés para atender o que é sabido sobre as exigências do CEP/CONEP;

Sugestões ao TCLE

- a. Recomendação de incluir os pacientes na elaboração dos TCLEs. É a garantia, que esses documentos, contenham informações importantes segundo a opinião deles e que sejam mais compreensíveis e acessíveis;
- b. Incentivar outros meios de obter o TCLE que não seja apenas por escrito, recursos audiovisuais, quadrinhos, sala de espera e oral deve ser considerado.
- c. Incentivar em todos os protocolos, que as companheiras sejam incluídas no processo de obtenção do consentimento. É fundamental que tenha o espaço para a

sua concordância e ciência, sobre aspectos relacionados, à gravidez, a contracepção e assistência a ela e ao filho.

REFERÊNCIAS

- ABRAMSON, J.; STARFIELD, B. The effect of conflict of interest on biomedical research and clinical practice guidelines: can we trust the evidence in evidence-based medicine?. **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v. 18, n. 5, p. 414-418, sep./oct. 2005.
- ANDRUS, M. R.; ROTH, M. T. Health literacy: a review. **Pharmacotherapy**, v. 22, n. 3, p. 282-302, 2002.
- APPELBAUM, P. S.; ROTH, L. H.; LIDZ, C. The Therapeutic Misconception: Informed Consent in Psychiatric Research. **International Journal of Law and Psychiatry**, v. 5, p. 319-329, 1982.
- APPELBAUM, P. S. et al. False hopes and best data. **Hastings Center Report**, v. 17, n. 2, p. 20-24, 1987.
- APPELBAUM P. S.; GOLD A. Psychiatrists' relationships with industry: the principal-agent problem. **Harvard Review of Psychiatry**, v. 18, n. 5, p. 255-265, 2010.
- ANGELL, M. **A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos**: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. 6. ed. Rio de Janeiro: Record, 2014.
- ANGELL, M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 13, p. 967-969, 2000a.
- ANGELL, M. Is academic medicine for sale? **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 20, p. 1516-1518, 2000b.
- ANGELL, M. Drug companies and doctors: a story of corruption. **The New York Review of Books**, jan. 2009. Disponível em: <<http://www.nybooks.com/articles/2009/01/15/drug-companies-doctors-a-story-of-corruption/>>. Acesso em: 09 jun. 2015.
- BAJOTTO, A. P.; GOLDIM, J. R. Consentimento informado: cuidados para o recrutamento de populações vulneráveis. **Revista Bioética**, v. 20, n. 2, p. 226-231, 2012.
- BARDIN, L. **Análise de conteúdo**. Lisboa: Ed 70, 2009.
- BEAUCHAMP, T. L. The Origins and Evolution of the Belmont Report. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects**. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.
- BEKELMAN, J. E.; LI, Y.; GROSS, C. P. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 289, n. 4, p. 454-466, 2003.
- BELMONT REPORT, THE: Ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. National Commission for the Protection of Human subjects of Biomedical and Behavioral Research. In: POST, S. G. (Ed.). **Encyclopedia of bioethics**. 1979.
- BERNSTEIN, M. Conflict of interest: it is ethical for an investigator to also be the primary caregiver in a clinical trial. **Journal of Neuro-Oncology**, v. 63, n. 2, p. 107-108, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 jan. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9782.htm>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada (RDC). Resolução nº 219, de 20 de setembro de 2004. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 21 set. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada (RDC). Resolução nº 39, de 5 de junho de 2008. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 06 jun. 08.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada (RDC). Resolução nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 03 mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diretoria Colegiada (RDC). Resolução nº 10, de 20 de fevereiro de 2015. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 03 mar. 2015.

BRASIL. Ministério da Educação e Cultura. **Relatório Educação para Todos no Brasil, 2000-2105**. Brasília: MEC, 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Institucional**. Brasília: Ministério da Saúde, [2010?]. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/institucional>>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Atribuições**. Brasília: CONEP, c2007. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/conep/atribuicoes.html>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Revogada pela (Resolução CNS nº 466/12). Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1997. Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 27 set. 1997. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 346, de 13 de janeiro de 2005. Regulamentação para tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos.

Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 10 mar. 2005. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n° 441, de 12 de maio de 2011. Regulamenta o armazenamento de material biológico humano ou uso de material armazenado de pesquisas anteriores. Biobanco e Biorrepositório. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 18 jul. 2011. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS n° 340, de 8 de julho de 2004. Trata dos riscos potenciais à saúde e a proteção dos direitos humanos, das liberdades fundamentais e do respeito à dignidade humana na coleta, processamento, uso e armazenamento de dados e materiais genéticos humanos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 9 ago. 2004. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/resolucoes.htm>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Portaria n° 2.201, de 14 de setembro de 2011. Estabelece as Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de Pesquisa. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 15 set. 2011. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2201_14_09_2011.html>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Carta circular n° 041/2015/CONEP/CNS/MS. Orientações aos pesquisadores e comitês de ética em pesquisa acerca do item V.1 - O TCLE - de uso e armazenamento de dados e materiais genéticos humanos. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/documentos/Carta_Circular_041_Orientacoes_pesquisadores_comites.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) criado em 28 de abril de 2011, publicada como Lei n° 12.401. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/13-cgceaf/11646-pcdt> acessado>. Acesso em: 06 jun. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <http://conitec.gov.br/index.php/diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas-em-oncologia>>. Acesso em: 02 jun. 2016.

BRENNAN, T. A. et al. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 295, n. 4, p. 429-433, 2006.

CAMPBELL, E. G. et al. A national survey of physician–industry relationships. **New England Journal of Medicine**, v. 356, p. 1742-1750, apr. 2007.

CASSELL, E. J. The principles of the belmont report: how have respect for persons, beneficence, and justice been applied in clinical medicine? In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN,

E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

CAVALIERI FILHO, S. **Programa de responsabilidade civil**. 9. ed. rev. e ampl. São Paulo: Atlas, 2010.

CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

CHILET-ROSELL, E.; RUIZ-CANTERO, M. T.; HORGA, J. F. Women's health and gender-based clinical trials on etoricoxib: methodological gender bias. **Journal of Public Health**, v. 31, p. 434-445, 2009.

CHURCHILL, L. R. Toward a more robust autonomy: revisiting the Belmont Report. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

COHEN, J. J.; SIEGEL, E. K. Academic medical centers and medical research the challenges ahead. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 294, n. 11, p. 1367-1372, sep. 2005.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS). **Manual de orientação**: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica. [S.l.:s.n.], 2015. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/documentos/MANUAL_ORIENTACAO_PENDENCIAS_FREQUENTES_PROTOCOLOS_PESQUISA_CLINICA_V1.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2017.

DANA, J.; LOEWENSTEIN, G. A Social Science Perspective on Gifts to Physicians From Industry. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 290, n. 2, p. 252-255, jul. 2003.

DAVIS, T. C. et al. Parent comprehension of polio vaccine information pamphlets. **Pediatrics**, v. 97, p. 804-810, 1996.

DAVIDSON, R. A. Source of funding and outcome of clinical trials. **Journal of General Internal Medicine**, v. 1, n. 3, p. 155-158, 1986.

DECLARATION OF HELSINKI. Ethical principles for medical research involving human subjects. Disponível em: <<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>>. Acesso em: 09 jun. 2015.

DINIZ, D.; CORRÊA, M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 679-688, maio/jun. 2001.

DOUGHERTY, C. J. The costs of commercial medicine. **Theoretical Medicine and Bioethics**, v. 11, n. 4, p. 275-286, 1990.

EDWARDS, D.; BALLANTYNE, A. Patient awareness and concern regarding pharmaceutical manufacturer interactions with doctors. **Internal Medicine Journal**, v. 39, n. 3, p. 191-196, 2009.

EMANUEL, E. J.; WEIJER, C. Protecting Communities in Research: From a New Principle to Rational Protections. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

EVANS, J. H. Max Weber meets the Belmont Report: toward a sociological interpretation of principlism. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

FADEN, R. R.; MASTROIANNI, A.; KAHN, J.P. Beyond Belmont: trust, openness, and the work of the advisory committee on human radiation experiments. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

FRANKEL, M. S. Perception, reality, and the political context of conflict of interest in university: industry relationships. **Academic Medicine**, v. 71, n. 12, p. 1297-1304, dec. 1996.
FREEDMAN, B. Equipose and the ethics of clinical research. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 3, p. 141-145, 1987.

FREISCHLAG, J. A. Academic medical centers write their own rules. **Journal of Vascular Surgery**, v. 54, n. 3, p. 19S-21S, 2011.

GARRAFA, V.; LORENZO, C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 5, p. 497-520, 2009.

GARRAFA, V.; PRADO, M. M. Mudanças na Declaração de Helsinque: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1489-1496, nov./dez. 2001.

GONZALEZ-DE-PAZ, L. et al. Ethics of clinical research. **Journal of Evaluation in Clinical Practice**, 2015.

HEALTH LITERACY: report of the council on scientific affairs. Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 281, n. 6, p. 552-557, feb. 1999.

HOSSNE, W. S. Dos referenciais da Bioética: a vulnerabilidade. **Bioethikos - Centro Universitário São Camilo**, v. 3, n. 1, p. 41-51, 2009.

INSTITUTE OF MEDICINE. **Health literacy**: a Prescription to end Confusion. Washington, DC: The National Academies, 2004.

INSTITUTE OF MEDICINE OF THE NATIONAL ACADEMIES. What is health literacy? In: _____. **Health literacy**: a prescription to end confusion. Washington, D.C.: The National Academies Press, 2004. Disponível em: <<https://www.nap.edu/read/10883/chapter/4>>. Acesso em: 10 jan. 2015.

INSTITUTO PAULO MONTENEGRO. INAF 2011/2012. Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional, 2007. Disponível em: <<http://www.ipm.org.br>>. Acesso em: 10 jan. 2017.

INTERNATIONAL COMMITTEE ON HARMONIZATION OF GOOD CLINICAL PRACTICE, ICH-GCP. 2008.

INTERNATIONAL ETHICAL GUIDELINES FOR BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). Disponível em: <http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2017.

JONSEN, A. R. On the origins and future of the Belmont Report. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects**. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

KELCH, R. P. Short survey: maintaining the public trust in clinical research. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 4, jan. 2002.

KING, P. A. Justice beyond Belmont. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects**. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

KOMESAROFF, P. (Chair) et al. **Guidelines for ethical relationships between physicians and industry**. 3th ed. [S.l.]: The Royal Australasian College of Physicians, 2006.

KOTTOW, M. H. Conflictos en ética de investigación con seres humanos. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 3, p. 862-869, maio/jun. 2005.

LEBACQZ, K. We sure we are older but are we wiser? In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects**. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

LEMMENS, T.; SINGER, P. A. Bioethics for clinicians: conflict of interest in research, education and patient care. **Canadian Medical Association Journal**, v. 159, n. 8, p. 960-965, 1998.

LEVINE, R. J. The use of placebos in randomized clinical trials. **IRB: A Reviews of Human Subjects Research**, v. 7, n. 2, p. 1-4, 1985.

LEVINE, R. J. The National Commission's Ethical Principles with special attention to beneficence. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited: ethical principles for research with human subjects**. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

LEXCHIN, J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: What does the literature say? **Canadian Medical Association Journal**, v. 149, n. 10, 1993.

LIEB, K.; KOCH, C. Medical students' attitudes to and contact with the pharmaceutical industry: a survey at eight German university hospitals. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 110, n. 35-36, p. 584-590, 2013.

LORENZEN, B.; MELBY, C. E.; EARLES, B. Using principles of health literacy to enhance the informed consent process. **AORN Journal**, v. 88, n. 1, p. 23-29, jul. 2008.

- LORENZO, C. O consentimento livre e esclarecido e a realidade do analfabetismo funcional no Brasil: uma abordagem para a norma e para além da norma. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, p. 268-282, 2007.
- LOWN, B. A Crise das drogas III: corrupção da ciência. **Diagnóstico e Tratamento**, v. 9, n. 4, p. 154-61, 2004.
- MARQUES FILHO, J. Termo de consentimento livre e esclarecido na prática Reumatológica. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 51, n. 2, p. 175-183, 2011.
- MARTINSON B. C.; ANDERSON, M. S.; DE VRIES, R. Scientists behaving badly. **Nature**, v. 435, n. 7043, p. 737-738, 2005.
- MATOS, G. E. C. Aspectos jurídicos e bioéticos do consentimento informado na prática médica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 2, p. 196-213, 2007.
- MCCULLOUGH, L. B. Practicing preventive ethics: the keys to avoiding ethical conflicts in health care. **Physician executive**, v. 31, n. 2, p. 18-21, mar. 2005.
- MENEGUIN, S. et al. O que pacientes entendem do termo de consentimento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 1, p. 4-9, 2010.
- MILLER, F. G.; BRODY, H. A critique of clinical equipoise. **Hastings Center Report**, v. 33, p. 19-28, 2003.
- MILLER, F. G. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. **Biological Psychiatry**, v. 47, p. 707-716, 2000.
- MILLER, F. G.; ROSENSTEIN, D. L.; DE RENZO, E. G. Professional Integrity in Clinical Research. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 16, oct. 1998.
- MORIN, K. et al. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 287, n. 1, p. 78-84, 2002.
- MOYNIHAN, R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies. **BMJ**, v. 326, p. 1189-1196, 2003.
- NANCY, M.; KING, P.; CHURCHILL, L. R. Clinical research and the physician–patient relationship: the dual roles of physician and researcher. In: SINGER, P. A. (Ed.) **The Cambridge textbook of bioethics**. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE MANAGEMENT (NIHCM). **Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation**: a research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. [S.l.:s.n.], 2002. Disponível em: <www.nihcm.org>. Acesso em: 10 jan. 2017.
- NATIONAL LITERACY ACT of 1991. Pub.L. No. 102-73, 105 Stat. 333, 1991.
- NUNDY, S.; CHIR, M.; GULHATI, C. M. A New colonialism?: conducting clinical trials in India. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 16, p. 1633-1636, 2005.

NUTBEAM, D. Health literacy as a public health goal: a challenge for contemporary health education and communication strategies into the 21st century. **Health Promotion International**, v. 15, n. 3, p. 259-267, 2000.

NUTBEAM, D. The evolving concept of health literacy. **Social Science & Medicine**, v. 67, p. 2072-2078, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18952344>>. Acesso em: 09 jan. 2017.

OLIVEIRA E. M. A.; TUBINO P. Conflito de interesses em pesquisa clínica. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 22, n. 5, 2007.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A EDUCAÇÃO, A CIÊNCIA E A CULTURA (UNESCO). Disponível em: <<http://www.unesco.org/new/pt/brasil/education/education-for-all/acesso>>. Acesso em: 06 jan. 2017.

_____. <<http://uis.unesco.org/en/topic/literacy/learning-outcomes.2016>>. Acesso em: 06 jan. 2017.

ORLOWSKI, J. P.; WATESKA, L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. **Chest**, v. 102, p. 270-273, 1992.

PADILHA, M. I. C. S. et al. A Responsabilidade do Pesquisador ou sobre o que dizemos acerca da Ética em Pesquisa. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 14, n. 1, p. 96-105, jan./mar. 2005.

PELLEGRINO, E. D. Toward a reconstruction of medical morality. **The American Journal of Bioethics**, v. 6, n. 2, p. 65-71, 2006.

PORRO, F. N. V. Consentimiento educado vs. consentimiento informado. **Revista Cubana de Salud Pública**, v. 32, n. 4, 2006. Disponível em: <<http://scielo.sld.cu>>. Acesso em: 17 maio 2017.

RAFTERY, J. et al. Payment to healthcare professionals for patient recruitment to trials: systematic review and qualitative study. **Health Technology Assessment**, UK, v. 12, n. 10, p. 1-128, apr. 2008.

REGO, S.; PALÁCIOS, M. Conflitos de interesses e a produção científica. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 32, n. 3, p. 283-290, 2008.

REICH, W. T. **Encyclopedia of bioethics**. [S.l:s.n], 1978.

ROBERTS, L. W. Informed consent and the capacity for voluntarism. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, p. 705-712, 2002.

ROGERS, W.; BALLANTYNE, A. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. **RECIIS**, v. 2, sup.1, p. sup.31-sup.41, dez. 2008.

RUBIN, E. H. The complexities of individual financial conflicts of interest. **Neuropsychopharmacology**, v. 30, p. 1-6, 2005.

RUIZ, M. T.; VERBRUGGE, L. M. A two way view of gender bias in medicine. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 51, p. 106-109, 1997.

RUTHERFORD, R. B.; JOHNSTON, K. W. Potential problems with industry-supported clinical research. **Journal of Vascular Surgery**, v. 31, n. 5, 2000.

SANTOS, M. L.; PAIXÃO, R. L.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. Avaliação da alfabetização em saúde do sujeito de pesquisa. **Revista Redbioética**, v. 1, n. 7, p. 84-95, 2013.

SCHRAIBER, L. B. **O médico e suas interações**: a crise dos vínculos de confiança. São Paulo: Aderaldo & Rothschild, 2008.

SIMÓN, P.; JÚDEZ, J. Consentimiento informado. Bioética para Clínicos. **Medicina Clínica**, v. 117, n. 3, 2001.

SHAPIRO, H. T.; MESLIN, E. M. Relating to history: the influence of the national commission and its Belmont Report on the National Bioethics Advisory Commission. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

SHERWIN, S. Belmont revisited through a feminist lens. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

SHI, M. M.; BLEAVINS, M. R.; DE LA IGLESIA, F. A. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. **Drug Metabolism & Disposition**, v. 29, p. 591-595, 2001.

SCHULMAN, K. A. et al. A National Survey of Provisions in Clinical-Trial Agreements between Medical Schools and Industry Sponsors. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 1335-1341, oct. 2002.

SMITH, R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. **PLoS Medicine**, v. 2, n. 5, p. 138, 2005.

TAMARIZ, L. et al. Improving the informed consent process for research subjects with low literacy: a systematic review. **Journal of General Internal Medicine**, v. 28, n. 1, p. 121-126, jan. 2013.

THOMPSON, D. F. **Understanding financial conflicts of interest**. N Engl J Med. 1993.

TRIBUNAL INTERNACIONAL DE NUREMBERG. **Código de Nuremberg 1947**. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>>. Acesso em: 09 jan. 2017.

UNESCO INSTITUTE FOR STATISTICS (UIS). Criado em julho de 1999. <<http://uis.unesco.org/>>. Acesso em: 09 jan. 2017.

UNESCO INSTITUTE FOR STATISTICS (UIS). Adult and youth literacy. n. 20, 2012. Disponível em: <<http://www.uis.unesco.org/literacy/Documents/fs20-literacy-day-2012-en-v3.pdf>>. Acesso em: 06 jan 2017).

UNITED STATES. Congress assembled, Bayh-Dole Act of 1980. To amend the patent and trademark laws. PUBLIC LAW 96-517-DEC. 12, 1980.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. **Healthy people 2010**: understanding and improving health. 2nd. ed. Washington, DC: U.S. Government Printing

Office, November 2000. Disponível em: <<http://www.health.gov/healthypeople/>>. Acesso em: 09 jun. 2015.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institute of Health (NIH). Disponível em: <<https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/mission-goals>>. Acesso em: 31 mar. 2017.

VEATCH, R. M. Ranking, Balancing, or Simultaneity: Resolving Conflicts Among the *Belmont* Principles. In: CHILDRESS, J. F.; MESLIN, E. M.; SHAPIRO, H. T. (Ed.). **Belmont revisited**: ethical principles for research with human subjects. Washington, DC: Georgetown University Press, 2005.

WEINFURT, K. P. et al. Disclosure of Financial Relationships to Participants in Clinical Research. **New England Journal of Medicine**, v. 361, n. 9, p. 916-921, 2009.

ZOBOLI, E.; OSELKA, G. Conflito de interesses na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, v. 15, n. 1, p. 65-76, 2007.

APÉNDICE

APÊNDICE A - LISTA DOS PROTOCOLOS EXCLUÍDOS DA AMOSTRA DA TESE
COM OS RESPECTIVOS MOTIVOS

Nº de organização dos protocolos	Motivo de Exclusão
Protocolo 1	Estudo in vitro
Protocolo 2	Não é pesquisa clínica com novos fármacos
Protocolo 9	Não é do Hospital em análise
Protocolo 10	Cancelamento solicitado pelo patrocinador. Encerramento do prazo para abertura de centros.
Protocolo 12	Cancelamento após questionamento da ANVISA sobre a semelhança com outro Protocolo.
Protocolo 17	Solicitação de retirada ao CEP.
Protocolo 20	Não é pesquisa clínica com novos fármacos
Protocolo 25	Cancelamento solicitado pelo patrocinador. Pesquisa com nova proposta farmacêutica
Protocolo 27	Estudo in vitro
Protocolo 28	Não é patrocínio de Indústria Farmacêutica The International Union Against Tuberculosis And Lung Disease
Protocolo 29	Não é patrocínio de Indústria Farmacêutica The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
Protocolo 32	Cancelamento por ter sido finalizado a nível mundial
Protocolo 33	Não é pesquisa clínica com novos fármacos
Protocolo 34	Retirado pelo CEP
Protocolo 37	Documentação recusada pelo CEP
Protocolo 43	Retirado pelo CEP
Protocolo 44	Retirado pelo CEP
Protocolo 47	Não é patrocínio de Indústria Farmacêutica Centro de Estudos e Pesquisas Oculistas Associados (CEPOA)
Protocolo 50	Retirado pela CONEP. Tramitação incorreta
Protocolo 51	Estudo observacional
Protocolo 52	Estudo observacional
Protocolo 53	Estudo observacional
Protocolo 55	Não é patrocínio de Indústria Farmacêutica Extracta moléculas naturais.