



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA

**PESQUISAS MULTICÊNTRICAS COM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: UM  
ESTUDO DE CASO A PARTIR DA BIOÉTICA**

JULIANO TIBOLA

Área de Concentração: Ciências Humanas e Políticas Públicas em Saúde  
Linha de Pesquisa: Bioética

**Agosto de 2008**

JULIANO TIBOLA

**PESQUISAS MULTICÊNTRICAS COM MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: UM  
ESTUDO DE CASO A PARTIR DA BIOÉTICA**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre,  
do Programa de Pós - Graduação em Saúde Pública,  
Mestrado em Saúde Pública, da Universidade Federal de  
Santa Catarina.

Orientadora: Profa Dra. Sandra Caponi.

Área de Concentração: Ciências Humanas e Políticas  
Públicas em Saúde.

Linha de Pesquisa: Bioética.

**Florianópolis**

**2008**

S729c Tibola, Juliano

Pesquisas multicêntricas com medicamentos pediátricos: Um estudo de caso a partir da bioética / Juliano Tibola – Florianópolis: UFSC, 2008.

81 f.

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC.

Orientadora: Professora Dra. Sandra Noemi Caponi

Área de Concentração: Ciências Humanas e Políticas Públicas em Saúde

Linha de Pesquisa: Bioética

Bioética, crianças, vulnerabilidade, pesquisa, medicamentos.

*Esse trabalho é dedicado a todas as crianças que foram ou algum dia serão sujeitos de pesquisa.*

## AGRADECIMENTOS

A minha família que serviu de alicerce e base para poder chegar à conclusão desse trabalho, que mesmo estando distante geograficamente, se fizeram presentes em todas as horas durante toda a trajetória.

Ao Prof. Dr. Jairo Zocche por ser um dos primeiros incentivadores da carreira acadêmica.

Ao Prof. Dr. Sebastião Iberes Lopes Melo por me ensinar os primeiros passos da pesquisa, através do Programa de Iniciação Científica do CNPQ, do qual fui bolsista.

A todos os professores do Programa de Pós – Graduação em Saúde Pública da UFSC, por fazerem parte dessa construção.

A Universidade do Estado de Santa Catarina, por acreditar no meu potencial e me proporcionar o período parcial de trabalho, o qual foi de grande valia durante o tempo de dedicação ao mestrado.

A todos os meus amigos que compreenderam os momentos de ausência, e que também souberam dar apoio nas muitas vezes necessárias.

A minha orientadora Profa. Dra. Sandra Caponi, por fazer dessa fase de aprendizado um contínuo crescer e por ensinar a olhar a saúde de uma forma diferente da qual aprendi durante a graduação.

Aos colegas de turma do mestrado, desde os mais próximos até os mais distantes, por compartilharem a saúde além das fronteiras impostas pelas profissões que nela atuam, e por todos os momentos bons e ruins(que serviram como aprendizado) que passamos.

Em fim, por a todos os que não me recordo no momento, e se fizeram presentes nesse caminho das mais diversas maneiras, por fazerem parte dessa história.

*“Tu te tornas eternamente responsável por aquilo que cativas”*

Antoine de Saint-Exupéry, 1943.

TIBOLA, Juliano. Pesquisas Multicêntricas com medicamentos pediátricos: um estudo de caso a partir da bioética. Dissertação(Mestrado em Saúde Pública - Área de Concentração: Ciências Humanas e Políticas Públicas em Saúde - Linha de Pesquisa: Bioética) Programa de Pós – Graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, 2008.

## RESUMO

O presente trabalho tem como objetivo analisar, a partir da bioética, um caso de pesquisa multicêntrica que envolve medicamento e terapêutica em crianças e adolescentes, organizada por empresa multinacional, através de projeto e pareceres conduzidos por um CEP do sul do Brasil. São apresentados dados metodológicos do projeto estudado e uma cronologia dos acontecimentos. Realizou-se uma análise desses documentos levantando questões acerca das atitudes tomadas na pesquisa estudada. É essencial ressaltar a importância do CEP, que de caráter multidisciplinar julga projetos de ampla importância, levantando questões éticas, principalmente quando envolve sujeitos de pesquisa vulneráveis como no caso estudado.

**Palavras - chave:** Bioética, crianças, vulnerabilidade, pesquisa, medicamentos.

TIBOLA, Juliano. Multicentric research with paediatric medicines: a case of study from bioethics. Dissertation (Master's Program in Public Health - Area of Concentration: Sciences Human beings and Public Politics in Health - Line of Research: Bioethics ) Post – Graduation in Public Health, Federal University of Santa Catarina, 2008.

### **ABSTRACT**

The present work has as objective to analyze, from bioethics , a case of multicentric research that involves medicine and therapy in children and adolescents, organized by multinational company, through project and opinions driven by a Institutional Review Board (CEP) from the south of Brazil. They are given methodological studied and a chronology of events. It was done an analysis of those documents raising questions about the attitudes taken in the research study. It is essential to emphasize the importance of the CEP, that of multidisciplinary character judges projects with wide importance, raising ethical questions, particularly when it involves vulnerable citizens of research as in the studied case.

**Keywords:** Bioethics, children, vulnerability, research, medicines.

## APRESENTAÇÃO AOS LEITORES

Esse documento foi apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Mestrado em Saúde Pública, da Universidade federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em Saúde Pública.

As normas do curso estabelecem que o documento final inclua um artigo, formatado para ser encaminhado para uma revista especializada da área.

Atendendo a essa determinação, essa dissertação está apresentada em três partes:

- **PARTE I - PROJETO DE PESQUISA AMPLIADO**

Apresentado para a banca examinadora de qualificação, incluindo introdução e justificativa, problema, objetivos, marco teórico, percurso metodológico, resultados, reflexões éticas sobre pesquisas multicêntricas e vulnerabilidade, e referências. Foram efetuadas as alterações sugeridas pela banca examinadora na época de sua apresentação, em agosto de 2007.

- **PARTE II - ARTIGO CIENTÍFICO**

Está apresentado com o formato conforme as normas da revista a qual foi submetido, Revista Arquivos Catarinenses de Medicina da ACM, como reflexão teórica da pesquisa.

- **PARTE III – ANEXOS**

A Parte III compreende o e-mail de recebimento do artigo da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina da ACM.

- **NOTA:**

Cabe ressaltar que durante os trabalhos apresentados – projeto e artigo - foram suprimidos os nomes relativos à empresa executora do projeto de pesquisa objeto desse estudo, assim como a doença que foi pesquisada e o Comitê de Ética em Pesquisa que conduziu a pesquisa durante seu período de execução. Isso se deve ao fato de preservarmos as partes envolvidas (pesquisadores, sujeitos de pesquisa, e avaliadores/pareceristas) em função do sigilo da pesquisa e pelo caráter confidencial que os processos que tramitam nos Comitês de Ética possuem.

## SUMÁRIO

LISTA DE ANEXOS.....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	12
PARTE I - PROJETO DE PESQUISA AMPLIADO.....	13
1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA.....	14
1.1 Problema.....	17
2 OBJETIVOS.....	18
2. 1 Objetivo Geral.....	18
2. 1 Objetivos Específicos.....	18
3 MARCO TEÓRICO.....	19
3.1 A pesquisa em seres humanos: um resgate histórico.....	19
3.1.1 A Declaração de Helsinki.....	19
3.1.2 A Resolução 196/96.....	20
3.2 A autonomia.....	21
3.3 Vulnerabilidade.....	22
3.4 Sujeitos com autonomia reduzida e vulnerabilidade.....	23
3.5 Pesquisa em crianças e adolescentes.....	24
3.6 Questões éticas referentes à indústria farmacêutica.....	26
4 PERCURSO METODOLÓGICO.....	32
4.1 Caracterização da pesquisa.....	32
4.2 Coleta de dados.....	32
4.3 Procedimento de coleta de dados.....	32
4.4 Análise dos dados.....	33
4.5 Orçamento financeiro.....	33
4.6 Aspectos éticos na pesquisa.....	34
5 RESULTADOS.....	35
5.1 Percurso do caso da pesquisa relatada.....	35
5.2 Considerações éticas da pesquisa estudada – apresentadas pela empresa patrocinadora.....	39
5.3 Eventos adversos.....	40
5.4 Cronologia.....	41

5.5 Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) utilizados na pesquisa realizada.....	49
5.6 Das reações adversas ocorridas no estudo.....	51
5.7 Dos relatórios de violação de protocolo.....	52
6 REFLEXÕES ÉTICAS SOBRE PESQUISAS MULTICÊNTRICAS E VULNERABILIDADE.....	53
REFERÊNCIAS.....	56
PARTE II – ARTIGO CIENTÍFICO.....	59
PARTE III – ANEXOS.....	80

**LISTA DE ANEXOS**

Anexo A – E-mail de recebimento do artigo da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina da ACM.....	80
--	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CONANDA: Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CRO: *Central Research Organization* - Organizações para Pesquisa por Contrato

ECA: Estatuto da Criança e do Adolescente

EA: Eventos Adversos

EAS: Efeitos Adversos Sérios

FDA: *Food and Drug Administration* - Órgão Americano de Controle de Drogas e Alimentos

P & D: Pesquisa e Desenvolvimento

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

VEF1: Volume expiratório forçado no 1º segundo

**PARTE I - PROJETO DE PESQUISA AMPLIADO**

## 1 INTRODUÇÃO/JUSTIFICATIVA

Analisando a bioética, como um ramo do conhecimento, verifica-se que o seu fundamento é a pessoa, estabelecendo-se uma relação ética na vida da mesma, assim como com todos os seres vivos, conforme se apresenta a origem grega da palavra, que nos remete ao significado: bíos – vida e éthiké – ética (GOLDIM, 2006).

Dentre os vários conceitos de Bioética o Programa Regional de Bioética da OPAS/OMS de 2001, traz como definição o uso criativo do diálogo para formular, articular e, na medida do possível, resolver os dilemas que são propostos pela investigação e pela intervenção sobre a vida, a saúde e o meio ambiente.

Engel (2004) apresenta a Bioética como a reflexão ética sobre os seres vivos, incluído o ser humano, questionamentos sobre como esses seres vivos se apresentam nas relações cotidianas do mundo vivido e nos contextos teóricos bem como práticos da ciência e da pesquisa.

Buscando soluções para nortear o rumo das pesquisas e dos estudos com seres humanos surge em 1964 o novo código da Associação Médica Mundial, conhecido com Declaração de Helsinki. Esta Declaração manteve o consentimento como o princípio mais importante do seu conteúdo e ganhou respeito entre os pares nos mais diversos segmentos da pesquisa biomédica. Sua promulgação representou a entrada definitiva dos princípios éticos dos direitos humanos na medicina (COSTA e DINIZ, 2001).

A Declaração de Helsinki, está na sua VI versão, adotada na 52<sup>a</sup> Assembléia Médica Mundial, ocorrida em Edimburgo, Escócia em outubro de 2000, desde a IV versão de 1989, abriu a possibilidade de participação de menores de idade em projetos de pesquisa em saúde, desde que haja o consentimento de seu responsável legal (GOLDIM, 2007; BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

No Brasil, também em 1996, é editada a Resolução CNS 196/96 que dispõe da natureza bioética das questões que envolvem estudos com humanos. Elaborada com base na multi e interdisciplinaridade, contém sugestões e inferências de diversos segmentos da sociedade, inclusive os sujeitos pesquisados, se preocupa com a pesquisa que envolve seres humanos num todo e não apenas a pesquisa médica. Na mesma resolução tem-se a instituição dos Comitês de Ética em Pesquisa, órgãos regulamentadores dos estudos (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), é um colegiado criado com características interdisciplinares e independentes, existente nas instituições que realizam pesquisas e estudos com seres humanos no país, onde os interesses dos sujeitos da pesquisa devem ser garantidos pela integridade e dignidade, garantidos por padrões éticos (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) avaliam e acompanham as questões éticas que envolvem seres humanos, nos estudos com eles realizados, sendo que no estado de Santa Catarina há um total de vinte e quatro Comitês, filiados a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP, 2007).

Ao longo de todo este trajeto, as discussões sobre a ética aplicada à saúde passaram a ter como interlocutores frequentes filósofos, teólogos, advogados, sociólogos e, especialmente, os cidadãos em geral, tanto como usuários do sistema de saúde quanto como sujeitos ou objetos de pesquisas científicas, além dos profissionais de saúde já envolvidos com os estudos. Essa nova visão, fruto da ampliação dos movimentos sociais em defesa dos direitos individuais e coletivos, surgiu como uma resposta ao grande desenvolvimento de novas tecnologias aplicadas ao campo da saúde e à maior difusão do conhecimento científico pelos meios de comunicação e, sobretudo pela Internet (PALÁCIOS, M. et al, 2001).

As diretrizes e normas brasileiras para pesquisa, ao lado das questões relativas à ética na pesquisa envolvendo seres humanos, existem no fato de que a ciência têm avançado, em meios de intervenção nos processos de nascimento, morte e cura da população em geral. Portanto, não é de estranhar que os problemas éticos implicados por este tipo de intervenção tornaram-se de domínio público, visto que nascer, adoecer e morrer, dizem respeito a todos e a qualquer cidadão (PALÁCIOS, M. et al, 2001).

Com o avanço da ciência, novos medicamentos têm surgido para tratar as doenças que vem sendo estudadas há anos e as novas doenças emergentes e reemergentes que estão aparecendo com a mudança cultural e tecnológica envolvendo o ser humano no planeta (COM CIÊNCIA, 2006). Muitos desses estudos são realizados com populações desfavorecidas economicamente, sendo muitas vezes questionáveis o modo de intervenção e o tipo de estudo para se chegar às conclusões científicas (CAPONI, 2004).

Tem-se como exemplo o *Estudo Tuskegee* financiado e desenvolvido pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, que durou quarenta anos, tendo início no ano de 1930 e término em 1970. A pesquisa foi realizada com quatrocentos homens negros, agricultores no Alabama, portadores da sífilis. O objetivo do estudo era entender a história natural da doença, e para isso esses homens foram deixados sem o tratamento adequado, ou seja, a penicilina que

já havia surgido como o principal medicamento para a doença. Outro ponto agravante da pesquisa foi o fato de os participantes não terem sido informados dos procedimentos adotados no estudo, isto é, que lhes eram oferecidos apenas placebos (SQUINCA, 2006).

Nos estudos realizados com crianças e adolescentes, que são considerados seres vulneráveis, muitos são os dilemas éticos com os quais os pesquisadores se deparam <sup>3</sup>. É exemplo disto o estudo de fármacos com crianças, que passa por vários questionamentos éticos. Eliane Azevedo, professora de Bioética da Universidade Estadual da Bahia em Feira de Santana, afirma que “*a pesquisa com crianças deve ser evitada porque elas são mais vulneráveis e ainda estão em desenvolvimento.*” Além de que, para a avaliação de efeito adverso, a criança não tem condições de detectar os riscos e benefícios dos fármacos, estando os sintomas subjetivos sob julgamento de um adulto (COM CIÊNCIA, 2006).

Para definição ressalta-se que conforme a Lei Federal nº 8.069 de 13 de Julho de 1990, a qual dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente no Brasil, no artigo 2º, considera-se criança, o sujeito até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquele entre doze e dezoito anos de idade (PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA, 2007).

Com o fato de muitas pesquisas multicêntricas, organizadas por empresas multinacionais, de medicamentos e terapêutica em seres humanos serem realizadas em nosso país, os CEPs são as entidades responsáveis de primeira instância no controle ético desses estudos. Na situação de proteção do sujeito de pesquisa os CEPs, segundo Freitas e Hossne (2002), estão habituando-se primeiro a identificar, aprendendo ainda a olhar e ver, já que a apresentação dos protocolos de pesquisa nem sempre é racional, clara e direta, e raramente contempla a avaliação dos riscos e benefícios para o sujeito, feita pelo pesquisador, e a reflexão ética e técnica do responsável, solicitada nas normas seguidas em nosso país.

Verifica-se assim, a importância e necessidade de acompanhamento dos projetos e pareceres de liberação dos estudos para conhecer a influência e controle das pesquisas, nos protocolos instituídos a população vulnerável.

## **1.2 Problema**

As pesquisas multicêntricas que envolvem medicamentos e terapêutica em crianças, desde a elaboração do projeto passando pela condução metodológica e documentações diversas, são realizadas a partir dos preceitos bioéticos hoje aceitos pela comunidade científica?

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Analisar a partir da bioética, um caso de pesquisa multicêntrica que envolve medicamento e terapêutica em crianças e adolescentes, organizada por empresa multinacional, através do projeto apresentado e dos pareceres elaborados por um CEP.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Descrever e analisar as etapas do processo de condução dessas pesquisas perante as exigências de um CEP da região sul do Brasil, nos anos de 2005 a 2008.

-Analisar as variáveis decorrentes da pesquisa a partir de reflexões éticas sobre os temas centrais do estudo: autonomia, vulnerabilidade, pesquisa em criança e indústria farmacêutica.

### **3 MARCO TEÓRICO**

Para a construção do marco teórico deste estudo foi realizada uma pesquisa na base de dados da Scielo, em artigos publicados em periódicos, livros, manuais e publicações do Governo Federal e páginas da internet relacionadas ao tema.

#### **3.1 A pesquisa em seres humanos: um resgate histórico**

##### **3.1.1 A Declaração de Helsinki**

Buscando soluções para nortear o rumo das pesquisas e dos estudos com seres humanos surge a Declaração de Helsinki I, adotada na 18<sup>o</sup> Assembléia Médica Mundial em 1964, em Helsinki – Finlândia, onde há a exposição dos princípios básicos e norteadores da ética em pesquisa médica para o mundo. Esta sofreu modificações em 1964, 1975; houve a inclusão dos Comitês para fim de avaliação de pesquisas com seres humanos, 1983 e 1989. Temos em 1996, trinta e dois anos depois da primeira declaração firmada a Declaração de Helsinki V, adotada a partir da 48<sup>o</sup> Assembléia Médica Mundial, em Sommerset West - África do Sul. A partir desta declaração tem-se bem claros os preceitos norteadores seguidos até os dias atuais sobre pesquisa médica que se remete a pesquisa clínica, pesquisa biomédica não clínica, qualificação do pesquisador, o consentimento informado ao sujeito pesquisado, os comitês de ética em pesquisa e os riscos e benefícios do estudo. Esta declaração é seguida em nível mundial e no Brasil (GOLDIM, 2006 b).

A Declaração de Helsinki, está na sua VI versão, adotada na 52<sup>a</sup> Assembléia Médica Mundial, ocorrida em Edimburgo, Escócia em outubro de 2000, desde a IV versão de 1989, abriu a possibilidade de participação de menores de idade em projetos de pesquisa em saúde, desde que haja o consentimento de seu responsável legal (GOLDIM, 2007; BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Cabe salientar ainda que por ocorrência da Assembléia Médica Mundial, ocorrida em Washington, Estados Unidos da América em 2002 e da também da ocorrida em Tóquio, Japão em 2004, foram agregados à Declaração de Helsinki VI duas notas de explicação(ou

clarificação) dos parágrafos 29 e 30 respectivamente. A Associação Médica Mundial escreve de forma clara e evidente o posicionamento a respeito da utilização de placebo e dos direitos dos participantes de acesso aos benefícios da pesquisa, nos respectivos parágrafos (ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL, 2008).

### 3.1.2 A Resolução 196/96

No Brasil, o Conselho Nacional de Saúde, em 10 de outubro de 1996, tendo como finalidade revisar as normas brasileiras de ética de pesquisa em seres humanos aprovou a Resolução nº 196, que estabeleceu as *Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisas em Seres Humanos*. Essa resolução define questões específicas, particularmente quando os sujeitos de pesquisa estiverem em situação vulneráveis (GOLDIM, 2007; BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

A Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, define a vulnerabilidade na seção II.15 como "estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido", e recomenda na seção III.1 que a observância dos princípios éticos em pesquisa implica em "proteção aos grupos vulneráveis(...)a pesquisa deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade." (GUIMARÃES E NOVAES, 2007).

Portanto entende-se que a criança e o adolescente comparados com os adultos apresentam uma situação de substancial diminuição em sua capacidade em consentir a participação em pesquisas, pois estas podem não entender os esclarecimentos sobre a pesquisa e suas características (SILVA, LISNOA, e KOLLER, 2005)

A elaboração da Resolução CNS 196/96 possui base na multi e interdisciplinaridade, contém sugestões e inferências de diversos segmentos da sociedade, inclusive os sujeitos pesquisados, se preocupa com a pesquisa que envolve seres humanos num todo e não apenas a pesquisa médica. Na mesma resolução tem-se a instituição dos Comitês de Ética em Pesquisa, órgãos regulamentadores dos estudos (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), é um colegiado criado com características interdisciplinares e independentes, existente nas instituições que realizam pesquisas e estudos com seres humanos no país, onde os interesses dos sujeitos da pesquisa devem ser garantidos

pela integridade e dignidade, garantidos por padrões éticos (BRASIL – MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004).

Os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) avaliam e acompanham as questões éticas que envolvem seres humanos, nos estudos com eles realizados, sendo que no estado de Santa Catarina há um total de vinte e quatro Comitês, filiados a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2007).

### **3.2 A autonomia**

O respeito pelas pessoas incorpora pelo menos duas convicções éticas:

- As pessoas deveriam ser tratadas com autonomia;
- As pessoas cuja autonomia está diminuída devem ser protegidas (PESSINI e BARCHIFONTAINE, 2005).

A autonomia num sentido muito concreto pode ser conceituada como a capacidade de atuar com conhecimento de causa e sem coação externa.

O conceito kantiano de autonomia, o homem como ser auto-legislador, não é o definido na lógica da pesquisa com seres humanos, mas outro muito mais empírico, segundo o qual uma ação se torna autônoma quando passou pelo trâmite do consentimento informado. Desse princípio derivam procedimentos práticos: um é a exigência do consentimento informado e o outro é de como tomar decisões de substituição, quando uma pessoa é incompetente ou incapaz, isto é, quando não tem autonomia suficiente para realizar a ação de que se trate (PESSINI e BARCHIOFONTAINE, 2005).

A autonomia está ligada a cada pessoa e não é extensível a um grupo ou população. A expressão da autonomia do sujeito, da sua liberdade para consentir, se concretiza no consentimento após-informação e esta permissão é dada por cada sujeito, individualmente. Ninguém pode, eticamente, consentir por outro que possua autonomia plena e, quando isto se faz, a decisão é nula e eticamente incorreta. É importante lembrar que nos casos de autonomia reduzida, quando o responsável ou tutor legal decide pelo outro, a decisão deve ser respeitada mesmo quando, no entender de um observador neutro, possa estar errada (GUIMARAES e NOVAES, 2007).

A prática do consentimento livre e informado é justificada tanto pelo respeito à liberdade dos indivíduos como pelo objetivo de atender a seus melhores interesses. Não é

simplesmente obter permissão dos indivíduos que participam das pesquisas, mas também dos responsáveis por indivíduos incapazes de consentir por si mesmos. O primeiro caso diz respeito aos indivíduos livremente capacitados a decidir sobre seu próprio destino, e de quem deve ser obtida autoridade para empreendimentos comuns. O segundo caso refere-se àqueles que se acham sob a autoridade de outras pessoas (ENGELHARDT, 1998).

O mesmo autor refere que os sujeitos humanos em pesquisa devem ter garantido o livre conhecimento, de maneira que o consentimento se dê sem coerção, eliminando a possibilidade de ser tratado como uma “coisa” convocada para servir ao bem dos outros, tornando-se plenamente um indivíduo que colabora com um importante objetivo social que pode ser importante também para ele próprio.

Reconhecer os indivíduos como pessoas livres e capazes de consentir ou recusar a participação na pesquisa é ver a ciência como um empreendimento coletivo de um grande número de homens e mulheres livres (ENGELHARDT, 1998).

### **3.3 Vulnerabilidade**

A vulnerabilidade, pode ser conceituada como todo e qualquer processo de exclusão, discriminação ou enfraquecimento de grupos sociais (PALMA e MATTOS, 2001).

Também pode-se dizer que a vulnerabilidade é função de uma relação social, cultural, política e econômica desigual. Como consequência de uma relação de desigualdade, pode manifestar-se de modo individual ou coletivo; entre indivíduos, entre diferentes grupos, culturas ou etnias minoritárias em relação a um grupo mais amplo, ou mesmo entre países (GUIMARAES e NOVAES, 2007).

O ser vulnerável é alguém que "possui uma cidadania frágil que ignora a relevância do direito à integridade física como condição de acesso aos direitos sociais, econômicos, políticos e trabalhistas". Estes sujeitos preenchem os requisitos formais para serem autônomos se forem maiores de idade e não tiverem moléstia ou deficiência mental que os impeça de decidir, e não estiverem submetidos a uma hierarquia. São, no entanto, incapazes de decidir livremente ou de manifestar sua decisão porque, embora livres no sentido mais comum do termo, condições sociais, culturais, étnicas, políticas, econômicas, educacionais e de saúde dificultam tal manifestação (GUIMARAES e NOVAES, 2007).

A XIV Cumbre Judicial Iberoamericana, reunida em Brasília – Brasil em março de 2008, elaborou um documento com regras sobre o acesso a Justiça para pessoas em condições de vulnerabilidade. Para tal, considera-se em condições de vulnerabilidade aquelas pessoas que, por razão de sua idade, gênero, estado físico ou mental, ou por circunstâncias sociais, econômicas, étnicas e/ou culturais, encontram dificuldades para exercer com plenitude perante os sistemas de justiça os direitos reconhecidos por ele. Poderão constituir-se causas de vulnerabilidade, entre outras: a idade, a incapacidade, pertencer a comunidades indígenas ou a minorias, a vitimização, a imigração e o despatriamento interno, a pobreza, o gênero e a privação da liberdade junto ao ordenamento jurídico (CUMBRE JUDICIAL IBEROAMERICANA, 2008). Percebe-se que mesmo com o fator preponderante jurídico, a questão vulnerabilidade é bem abrangente.

A resolução do problema da vulnerabilidade perpassaria pela participação mais democrática dos atores sociais. Isso se daria, inicialmente, respeitando-se os direitos básicos do cidadão. Seria preciso, ainda, lutar por uma sociedade mais justa e igualitária, embora os autores entendam que não existem ainda fórmulas eficazes para solucionar tais questões (PALMA e MATTOS, 2001).

### **3.4 Sujeitos com autonomia reduzida e vulnerabilidade**

Para Zoboli e Fracaroli (2001), a vulnerabilidade social inclui a pobreza, as desigualdades sociais, o acesso às ações e serviços de saúde e educação, o respeito às diferenças culturais e religiosas, a marginalização de grupos em particular, as relações de gênero e com as lideranças dos grupos e coletividades .

Redução da autonomia e a vulnerabilidade são fenômenos que podem estar ou não associados. A autonomia é um conceito ético e individual, enquanto que a vulnerabilidade pressupõe o estabelecimento de relações desiguais entre indivíduos ou grupos. Ela manifesta-se quando as relações estabelecidas entre indivíduos ou entre um grupo minoritário e outro nacional envolvente, além de diferentes, são desiguais (GUIMARAES e NOVAES, 2007).

A desigualdade se estabelece por razões sociais, culturais, políticas, educacionais, econômicas, de saúde ou étnicas. Entretanto, não importando as causas, as relações estabelecidas são permeadas pela ética, e os pesquisadores em saúde devem reconhecê-las e

se comportarem de modo a respeitar o princípio do respeito pela dignidade da pessoa humana(GUIMARAES e NOVAES, 2007).

Em 2005, Guimarães e Novaes citam que pessoas vulneráveis podem manter sua autonomia, pessoas de autonomia reduzida podem não ser vulneráveis, pessoas podem ser ao mesmo tempo vulneráveis e terem autonomia reduzida. Não há uma clara relação entre ausência de autonomia e vulnerabilidade. A diferença muito significativa entre elas é que a autonomia é individual, diz respeito à pessoa enquanto indivíduo, e a vulnerabilidade é decorrência de uma relação histórica entre segmentos sociais diferenciados, onde a diferença entre eles se transforma em desigualdade. Enquanto, em muitos casos, a condição de autonomia reduzida pode ser passageira, a eliminação da vulnerabilidade necessita que as conseqüências das privações sofridas por uma pessoa ou grupo nos âmbitos social, político, educacional ou econômico sejam ultrapassadas.

Contudo Zoboli e Fracaroli (2001), afirmam que todos os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos e que as pessoas com autonomia reduzida, no momento de fornecer seu consentimento, devem ser protegidas; casos que são referendados pela Resolução 196/96 do CNS.

### **3.5 Pesquisa em crianças e adolescentes**

É necessária uma justificativa especial para convidar indivíduos vulneráveis a participar como sujeitos de pesquisa. No caso de ser selecionados, os meios para proteger seus direitos e seu bem-estar devem ser aplicados de maneira estrita (PESSINI e BARCHIOFONTAINE, 2005).

Assim, o sujeito vulnerável é, todavia, o sujeito da ampla maioria das pesquisas em saúde. Por isto mesmo, devem ser encontrados mecanismos durante o planejamento da pesquisa para assegurar que os direitos humanos destes sujeitos sejam contemplados mesmo que ele não tenha plena consciência de quais são ou de que ele é detentor desses direitos (GUIMARAES e NOVAES, 2007).

São inúmeros os relatos de investigações científicas envolvendo crianças. Goldim (2007), esclarece que o teste da vacina para varíola humana, realizado por Edward Jenner, em 1768 foi efetuado em uma criança. A mesma situação ocorreu em 1885 com Louis Pasteur

quanto testou a sua vacina anti-rábica. Em 1891, Carl Janson, da Suécia informou que suas pesquisas sobre a varíola estavam sendo realizadas em 14 crianças órfãs, apesar do modelo ideal serem bezerros.

A discussão envolvendo crianças em pesquisas científicas e o reconhecimento das mesmas como possuidoras de direitos, acarretou paulatinamente, maiores controles nas investigações, sendo que a primeira norma restritiva ocorreu na Prússia em 1901, onde a Instrução do Diretor das Clínicas e Policlínicas proibiu, explicitamente as pesquisas em crianças (GOLDIM, 2007).

A esta norma seguiram-se a Lei Nacional na Alemanha, em 1931 e o Código de Nuremberg, de 1947. A Declaração de Helsinki, proposta em 1964 e revista pela última vez em 2000, possibilitou a participação de crianças e adolescentes em pesquisas na área de saúde, desde que ocorresse o consentimento dos responsáveis (GOLDIM, 2007).

No âmbito nacional, existe a possibilidade de participação de crianças e adolescentes em pesquisas científicas, havendo a necessidade do consentimento do responsável e a informação do menor, em respeito ao princípio da autonomia. Nesse sentido, encontra-se a Resolução 041/95 do Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente (Conanda), que no artigo 12 estabelece: “Direito de não ser objeto de ensaio clínico, provas diagnósticas e terapêuticas, sem consentimento informado de seus pais ou responsáveis e o seu próprio, quanto tiver discernimento para tal”. Na mesma direção, a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que no item IV3, “a”, especifica: “Em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em sua capacidade de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade” (FERREIRA, 2004).

Estas normas, surgiram após a promulgação da Constituição Federal e do Estatuto da Criança e do Adolescente(ECA), que representam o marco para o reconhecimento da cidadania infantil, contemplando-os com o direito à vida, à saúde e à dignidade, implicando numa nova visão em relação às populações vulneráveis quanto à bioética (FERREIRA, 2004).

### 3.6 Questões éticas referentes à indústria farmacêutica

A autora Márcia Angell em seu mais recente livro, aborda a indústria farmacêutica nos Estados Unidos da América (EUA), levantando questões tratadas em nível mundial e que utilizamos aqui para abordar os assuntos referentes às pesquisas da indústria de medicamentos. (ANGELL, 2007).

A indústria farmacêutica traz como jargão para justificar seus estudos, os altos preços dos produtos vendidos e a importância que *pesquisa e desenvolvimento*(P&D) tem para a população. Para as 10 maiores empresas norte-americanas, as cifras respectivas em 2002, para um valor total de vendas de 217 bilhões de dólares, são as seguintes: os gastos com publicidade foram de 67 bilhões, os lucros de 36 bilhões, e a P&D 31 bilhões. E os gastos com pesquisa, na realidade, consistem predominantemente na aquisição de direitos sobre a pesquisa desenvolvida no setor público e no setor universitário financiado com recursos públicos, fonte dominante da base científica do setor nos Estados Unidos. Observa-se claramente que a P&D hoje, é uma parte pequena dos orçamentos das grandes empresas do setor farmacêutico – um valor ínfimo comparado ao marketing e administração. Essa vem sendo de longe a indústria mais lucrativa dos EUA, isso se não também em nível mundial. Os preços têm pouca relação com os custos e poderiam sofrer cortes drásticos sem chegar nem mesmo perto de ameaçar as atividades de P&D. Angell traz também os dados (já de conhecimento público há algum tempo) sobre a fraude que representou a cifra que foi martelada no mundo inteiro de que custa em média 800 milhões de dólares desenvolver um medicamento. A cifra real não chega a 100 milhões (ANGELL, 2007).

Dados apontados por Paduan (2008), tendo como fonte a FEBRAFARMA(Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica) e laboratórios Roche indicam que o total de investimentos do orçamento anual desse laboratório foi de 7 bilhões de dólares em pesquisa, enquanto que o conjunto das farmacêuticas atuantes no Brasil aplicou apenas 285 milhões de dólares. Não são discriminados os gastos com marketing e administração.

Para Angell (2007), a indústria farmacêutica gosta de puxar para si o cobertor dos grandes avanços que atingimos em termos de saúde, por exemplo, o aumento da longevidade. A realidade, é que a parte esmagadora dos avanços se deve à melhor alimentação, higiene, água limpa e saneamento básico, elementos para os quais esta indústria não contribuiu. E no caso das vacinas, trata-se de aportes dos sistemas públicos de pesquisa e prevenção, que por razões óbvias nunca interessaram muito às corporações. Menos doentes, menos clientes.

Angell (2007), diz que a indústria farmacêutica não é particularmente inovadora. Podem-se contar nos dedos os medicamentos verdadeiramente importantes que foram levados ao mercado nos últimos anos. Em sua grande maioria, eles se baseavam em pesquisas financiadas com recursos dos contribuintes, realizadas em instituições acadêmicas, pequenas empresas de biotecnologia ou nos *National Institutes of Health* (NIH – Institutos Nacionais de Saúde). Os laboratórios farmacêuticos precisam ocultar a origem "pública" de seus medicamentos, para desviar a atenção de seus maiores gastos, que são referentes ao marketing e administração. Informações importantes a respeito dos números da indústria farmacêutica são mantidas sob sigilo, principalmente porque o custo com P&D, por ser dedutível do imposto de renda, é inflado por outras atividades. Para Angell, o mito do P&D é melhor forma encontrada pela indústria farmacêutica para justificar os altos preços dos medicamentos e o conseqüente monopólio das patentes. Devido à crise da inovação, atualmente os laboratórios farmacêuticos contratam "exércitos" de especialistas para vasculhar instituições acadêmicas e pequenas empresas de biotecnologia em busca de medicamentos para serem licenciados. A autora propõe a aprovação de uma legislação que exija uma auditoria na "caixa-preta" dos custos da indústria farmacêutica que descobre fármacos para a concessão de novas patentes.

A grande maioria de medicamentos “novos” não é “nova”, de modo algum, mas apenas variações de drogas anteriores já em venda no mercado. A preocupação com a perda das patentes de medicamentos predomina na hora da pesquisa de um novo produto ou na mudança da molécula de um já existente, sem o risco de dar errado as vendas e a aceitação no mercado(ANGELL, 2007).

Quanto aos resultados efetivos, ao longo de cinco anos de produção, transcorridos entre 1998 e 2002, houve apenas 133 medicamentos inovadores(com novas entidades moleculares) equivalente a 32% de um total de 415 novos medicamentos aprovados – 83 medicamentos ao ano. Mesmo nos medicamentos inovadores, apenas 58 eram drogas de inspeção prioritária, ou seja, drogas que realmente possuem caráter inovador e não de adaptação ou cópia. A média gerada no total é de não mais que 12 medicamentos inovadores ao ano, ou seja 14% do total. Essa produção além de pequena piorou ao longo dos cinco anos. Tanto em 2001 como em 2002 somente sete medicamentos inovadores foram aprovados em cada ano, comparados com nove em 2000, dezenove em 1999 e dezesseis em 1998. O fraco resultado nunca chega perto de justificar toda a retórica sobre quão inovadora seria a indústria farmacêutica americana, nem todos os avisos de que se ousarmos regular os preços, estaremos prejudicando o prodigioso fluxo de medicamentos que salvam vidas(ANGELL, 2007).

E como explicar esta quantidade de medicamentos que aparece no mercado?

"Medicamentos de imitação" - é assim que a autora classifica os novos fármacos que são apenas variações de medicamentos anteriores. Angell (2007), revela ainda que o marketing farmacêutico é leviano ao anunciar a superioridade destes produtos, visto que, como os ensaios clínicos exigem apenas que os novos medicamentos sejam comparados com placebos (pílulas de açúcar), não há parâmetros científicos para se comprovar o progresso clínico tão proclamado.

A autora explica que 77% dos medicamentos aprovados são os que chama de "me-too drugs", medicamentos que não trazem nada de novo relativamente a medicamentos anteriores, mas apenas uma pequena alteração que justifique um novo nome, e se possível uma nova patente. Patentes e direitos exclusivos de comercialização permitem por sua vez manter preços astronômicos relativamente aos custos dos medicamentos, e durante décadas, o que é absurdo com o ritmo tecnológico moderno. É também uma estratégia inteligente criada pelos laboratórios farmacêuticos para mascarar a seca que atingiu a fonte de novos medicamentos. É uma forma de garantir uma fatia do mercado lucrativo, já estabelecido, produzindo algo muito semelhante a um medicamento de grande vendagem, transferindo o usuário para um novo produto, sob uma nova patente. Para a autora o principal problema dos medicamentos de imitação é que eles geram a escassez de medicamentos importantes, que são menos rentáveis. Para liberar a capacidade produtiva para os medicamentos "cópia", que possuem um mercado maior, medicamentos relevantes para a saúde da população param de ser fabricados ou deixam de ser descobertos. Angell apresenta uma proposta de forçar os laboratórios farmacêuticos a concentrarem seus esforços em medicamentos inovadores, através do estabelecimento de uma legislação que exija que os novos medicamentos sejam comparados com antigos, em doses equivalentes e a concessão de patentes apenas às descobertas genuinamente originais (Angell, 2007).

*"A indústria farmacêutica utiliza estratégias para viciar dados dos ensaios clínicos para garantir o bom desempenho de seus medicamentos"* - cita Angell (2007). O controle atual que os laboratórios farmacêuticos exercem sobre o modo como a pesquisa é conduzida e relatada, pode resultar em um resultado tendencioso, que acaba por colocar os pacientes em risco. Medicamentos sem eficácia e segurança estão sendo aprovados devido a ensaios clínicos forjados. O surgimento de uma nova indústria de pesquisa com fins lucrativos, as Organizações para Pesquisa por Contrato (ou na sigla em inglês *CRO*) - onde médicos particulares colhem dados em seus consultórios, e a crescente "generosidade" financeira dos laboratórios farmacêuticos aos centros acadêmicos de pesquisa "associados", são alguns dos

fatores apontados pela autora como agentes facilitadores da manipulação de dados dos ensaios clínicos. Angell ainda descreve outras estratégias como: a) ensaios clínicos só com jovens, para que apareçam menos efeitos colaterais; b) comparação de medicamentos novos com antigos, porém em dosagens mais baixas; c) apresentação de uma parte dos dados, não expondo os resultados negativos (ANGELL, 2007).

Angell relata que os ensaios clínicos de Fase III estão sendo usados para descobrir e patentear novos usos para os medicamentos, expandindo assim o seu direito de comercialização do produto, quando, na realidade, a sua função original seria realizar estudos de vigilância para zelar pela segurança fármaco (ANGELL, 2007).

A questão do conflito de interesses, é um sério problema ético que envolve os laboratórios e a produção de investigações científicas. A autora explica que, defendendo uma suposta neutralidade científica, as indústrias farmacêuticas tem patrocinado pesquisas que tentam comprovar o que interessa a elas mesmas. Aí aparecem os estudos a pesquisa do medicamento estudado com placebo, que pode ser considerado um fator relevante que mascara muitas vezes os resultados. Ainda que a comparação com outros medicamentos com resultados comprovados, seria uma boa maneira de provar eficiência e resolução para uma nova droga em estudo, os estudos contra-placebo são utilizados de um modo quase generalizado. Assim sendo, muitas vezes o mercado tem recebido medicamentos que são melhores que placebo, ou apenas, melhores que nada (ANGELL, 2007).

Para restaurar a imparcialidade das pesquisas clínicas, Angell (2007) propõe a criação de um Instituto para supervisão dos ensaios clínicos e ainda afirma que os laboratórios deveriam ser proibidos de controlar os ensaios clínicos de seus próprios medicamentos.

No caso dos Estados Unidos, que foi o caso analisado por Márcia Angell (2007), verifica-se que a indústria dos remédios dificilmente pode ser considerada um modelo de livre-iniciativa. Ela é totalmente dependente dos monopólios concedidos pelo governo – nas formas de patentes e direitos exclusivos de comercialização, aprovados pela FDA - Órgão Americano de Controle de Drogas e Alimentos (*Food and Drug Administration* - FDA) dos EUA. Isso faz as indústrias serem extremamente criativas na hora de elaborar os medicamentos que mais tempo os beneficiará em termos de ganho de patentes e direitos.

A grande questão; e também verdade é que esta indústria (que gosta de se apresentar com o nome de “laboratórios farmacêuticos”) responde aos acionistas, e não aos usuários. Os usuários pela natureza do setor não têm informação para contestar o conteúdo de uma pílula, ou o preço no caixa. A ofensiva dominante das empresas consiste em ganhar os médicos para

os seus produtos, e o processo de corrupção apresentado pela autora é impressionante, sobretudo porque os próprios médicos ficam confusos com a quantidade de drogas quase idênticas (ANGELL, 2007).

Como já acontece no Brasil, o seguimento das receitas nas farmácias permite controlar se os médicos recrutados estão efetivamente receitando o que a “empresa amiga” recomendou. E isso ocorre de acordo com as próprias regulamentações do governo que controlam a expedição dos medicamentos, principalmente os de uso controlado.

Além disso, a indústria ganhou igualmente presença importante dentro do FDA, no escritório de patentes, e na bancada republicana (não só) do Congresso, através de patrocínios diretos e indiretos e de lobistas infiltrados em todas as instâncias (ANGELL, 2007).

Congresso americano, FDA, Centros Médicos Acadêmicos, a educação médica continuada, os meios de comunicação, médicos e pacientes - é difícil encontrar quem ainda não tenha caído nas artimanhas da indústria farmacêutica. Angell denuncia "*Um conflito de interesses latente*". Instituições que deveriam zelar pelo direito e bem estar dos cidadãos estão dependentes economicamente do setor que regulam. No Congresso americano, *lobby* e contribuições para campanhas políticas. No FDA, recebimento de taxa de usuário por cada medicamento de prescrição aprovado. Centros Médicos Acadêmicos, a educação médica continuada (Congressos, Simpósios) e grupos de defesa de pacientes são patrocinados pelos laboratórios farmacêuticos. A mídia é inundada por anúncios de medicamentos. Até os periódicos científicos são financiados pelos laboratórios farmacêuticos. Os resultados são visíveis a olho nu: uma legislação ineficiente - que prorroga monopólios, não garante a segurança e eficácia dos medicamentos, nem preços razoáveis ao consumidor, e um processo de medicalização desenfreado - onde médicos são treinados a pegar o bloco receituário e pacientes induzidos a sair do consultório sempre com uma prescrição (ANGELL, 2007).

Os mitos da indústria farmacêutica são sustentados por um volume incalculável de capital que é usado para incrementar agressivas ferramentas de marketing e cooptar instituições para trabalhar a favor de seus interesses comerciais. E todos os custos para manter esta engrenagem fantasiosa são repassados ao consumidor, diluída nos altos preços dos medicamentos (ANGELL, 2007).

Estranho é se pensar que ao mesmo tempo que todas as informações passadas por Angell ocorreram e ainda ocorrem nos Estados Unidos, no Brasil como afirma Paduan(2008), o governo através do BNDS(Banco Nacional de Desenvolvimento Social) está incentivando a indústria farmacêutica, através de financiamentos. No final do 2007 essa industria ganhou um incentivo de 3 bilhões de reais, metade para pesquisa e desenvolvimento e metade para

operações de compra ou fusão de empresas nacionais. Segundo o BNDS, a idéia é germinar um super laboratório farmacêutico com capital brasileiro para que possa competir em nível mundial com as grandes multinacionais e adentrar aos mercados de 1º mundo como Europa e Estados Unidos. A preocupação do BNDS é que daqui algum tempo somente as empresas ditas “globalizadas” poderão desenvolver a pesquisa e produzir os genéricos, por isso estar entre as maiores é uma necessidade para a globalização do setor.

Com isso estão nascendo novas empresas nos países em desenvolvimento, como citado por Costa (2008), empresas que operam conglomerados de grandes multinacionais em países em desenvolvimento como Brasil, China, México e Índia, com a intenção de ficar com a fatia de mercado que estava sendo esquecida e com um poder de expansão de vendas muito maior que nos países ricos.

A parte do orçamento pessoal ou familiar destinada aos medicamentos de fato são altos, e esse valor está crescendo 12% ao ano (em 1999, era de 18%). O aumento no gasto com remédios, reflete, em partes quase iguais, o fato de que as pessoas estão tomando muito mais medicamentos do que antes (ANGELL, 2007).

Angell (2007), acredita que a indústria farmacêutica precisa ser “salva”, principalmente de si própria, devido à importância que seus produtos têm para a saúde pública. A autora não vê outra forma de mudança, a não ser a pressão pública organizada, para que o setor volte a cumprir a sua finalidade original: desenvolver medicamentos importantes, a preços razoáveis.

## **4 PERCURSO METODOLÓGICO**

### **4.1 Caracterização da pesquisa**

O caso de pesquisa apresentado se caracteriza por ser de fim exploratório, pois existe escasso conhecimento sobre a área estudada. São analisados documentos de uma pesquisa multicêntrica internacional para testar um medicamento em crianças e adolescentes realizado por uma empresa multinacional, analisado e supervisionado por Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos de um dos centros de pesquisa participantes do estudo localizado no sul do Brasil.

### **4.2 Coleta de dados**

Foram consultados o projeto e pareceres de uma pesquisa multicêntrica organizada por uma empresa multinacional, envolvendo medicamentos e terapêutica em crianças e adolescentes, que foi apresentada a um CEP de um hospital infantil da região sul do Brasil que participou como centro de pesquisa do estudo, no período de 2005 a 2008.

Neste local, ocorreu uma pesquisa com uma nova forma de aplicação de um fármaco para afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância.

### **4.3 Procedimento de coleta de dados**

Inicialmente foram analisados os projetos e os pareceres do CEP, referidos a pesquisas multicêntricas que solicitaram aprovação do mesmo para serem realizadas com crianças e adolescentes tratados em um hospital infantil da região sul de Brasil. Dentre os projetos analisados foi escolhido um projeto de pesquisa para a realização desta dissertação.

Esse estudo refere-se a uma pesquisa multicêntrica que envolve uma nova forma de aplicação de um medicamento em crianças e adolescentes com afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância.

Para a realização da pesquisa que resultou nessa dissertação, o CEP que analisou, aprovou e acompanhou o projeto de pesquisa com medicamento, foi contatado através de seu coordenador, informado sobre os objetivos do trabalho, e foi questionado sobre o interesse em participar do estudo.

Somente após apresentação do projeto de dissertação e aceitação do CEP, foi iniciada esta pesquisa.

#### **4.4 Análise dos dados**

Os dados colhidos foram apresentados e organizados de acordo com os dois objetivos específicos do estudo:

-Em relação ao objetivo (a) foram descritas e analisadas as etapas do processo de condução dessas pesquisas perante as exigências do CEP, nos anos de 2005 a 2008.

-Em relação ao objetivo (b) foram realizadas reflexões éticas sobre os conceitos de autonomia, vulnerabilidade, pesquisa em criança e indústria farmacêutica, vinculados com os temas centrais do estudo, a partir de autores de referência na área de bioética.

#### **4.5 Orçamento financeiro**

Foram utilizados no desenvolver do trabalho materiais permanentes (os quais não foram adquiridos) e materiais de consumo no valor total de R\$ 500,00(quinhetos reais) os quais foram custeados pelo pesquisador. Os materiais permanentes utilizados constam de um computador, um programa de editoração de texto, uma impressora jato de tinta, e um “pen drive”. Os materiais de consumo constaram de duas resmas de papel A4, um grampeador, uma caixa de grampos, duas canetas, um cartucho de tinta para impressora, duzentas reproduções em fotocopadora, sessenta minutos de ligações telefônicas - urbana e interurbana, e quatro encadernações do relatório final.

#### **4.6 Aspectos éticos na pesquisa**

Quanto aos aspectos éticos do estudo, os autores seguem as normas diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e demais normas e leis vigentes na legislação do país, relacionadas à pesquisa com seres humanos. O mesmo foi submetido para apreciação ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão, de Florianópolis-SC, e aprovado através do Parecer Consubstanciado número 054/2007.

Os dados coletados serão arquivados os por um período de cinco anos e após incinerados, estando nesse período em posse do pesquisador e do orientador, sendo que somente os mesmos terão acesso aos material coletado.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Percurso do caso da pesquisa relatada

O caso de pesquisa apresentado, trata-se de dados dos documentos de uma pesquisa multicêntrica internacional para testar um medicamento em crianças e adolescentes realizado por empresa multinacional, analisado e supervisionado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

O caso estudado e relatado neste artigo, ocorreu em um hospital infantil da região sul do Brasil que participou como centro de pesquisa.

Os estudos aconteceram paralelamente em 9 países (Estados Unidos, Argentina, Brasil, Bulgária, Chile, Lituânia, México, Sérvia e Uruguai).

Ao total foram recrutados 54 centros referência local no tratamento para a doença em estudo. Sendo consequentemente: nos Estados Unidos 24 centros, na Argentina 8 centros, no Brasil 6 centros, na Bulgária 2 centros, no Chile 5 centros, na Lituânia 1 centro, no México 6 centros, na Sérvia 1 centro e no Uruguai 1 centro.

No Brasil, do total de 6 centros que participaram da pesquisa, 3 deles situam-se na região sul do país.

Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de um medicamento em pó para inalação em sujeitos com afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância, ou seja, uma nova forma de aplicação deste fármaco.

Já existe no mercado uma solução contendo o medicamento estudado, para uso inalatório, e a segurança clínica dessa droga já foi demonstrada. O estudo propõe a utilização de uma nova combinação fármaco-dispositivo (cápsulas aplicadas com inalador de pó seco).

Os estudos de medicamentos segundo Angell, 2007<sup>13</sup> classificados em ensaios clínicos são divididos em três fases. Na fase I o medicamento é dado a um número pequeno de voluntários geralmente normais, são determinados os níveis seguros de dosagem, estudados o metabolismo da droga e os efeitos colaterais. Na fase II, o estudo envolve até centenas de pacientes portadores de doença ou condição médica pertinente ao caso estudado;

os medicamentos são administrados em doses diferentes, e os efeitos são comparados com um grupo de pacientes que não receberam o medicamento. Na fase III, os estudos avaliam a segurança e eficácia do medicamento em números maiores de pacientes (de centenas a dezenas de milhares, ou em larga escala), e quase sempre envolvem um grupo de comparação.

Na fase I da pesquisa estudada foram observadas tosse reversíveis leves e moderadas, e ainda agravamento da tosse, parageusia, hemoptise, irritação na garganta, aumento do lacrimejamento e broncoespasmo.

A pesquisa traz como objetivo principal a demonstração da eficácia da administração da droga duas vezes ao dia, durante 28 dias, versus placebo, medida pela alteração percentual relativa do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) a partir da avaliação de referência (1ª semana/1º ciclo/1º dia) até o término do 1º ciclo de administração (5ª semana/ 1º ciclo/ 28º dia).

Os objetivos secundários foram avaliar a segurança e a eficácia do medicamento quando administrada a sujeitos tratados durante mais de um ciclo.

A justificativa do estudo afirma que o medicamento hoje utilizado requer o uso de nebulizador a jato, conectado a um compressor o que demanda tempo para o preparo do equipamento, e aproximadamente 20 minutos para sua aplicação. Considerando que o portador de afecções respiratórias decorrentes da doença genética detectada na infância utiliza vários medicamentos rotineiramente, esta sobrecarga acarreta riscos de não adesão ao tratamento. A forma de aplicação de cápsulas aplicadas com inalador de pó seco, foi concebida para reduzir o tempo de administração e aumentar o conforto e adesão ao tratamento desses pacientes.

A metodologia adotada na pesquisa relatada compõe-se de um estudo randomizado, com 3 ciclos e 2 grupos experimentais. Os sujeitos elegíveis foram randomizados para os grupos que receberam cápsulas com o medicamento aplicadas com inalador de pó seco ou placebo, numa proporção 1:1 para o 1º ciclo, utilizando um procedimento de distribuição adaptável, para obter equilíbrio entre os dois grupos de tratamento quanto às seguintes covariáveis: região (Europa, Estados Unidos/Canadá, América Latina), idade ( $\geq 6$  a  $<13$  anos,  $\geq 13$  a  $<20$  anos) e VEF1 na avaliação de referência ( $\geq 25$  a  $<50\%$  do previsto,  $\geq 50$  a  $\leq 75\%$  do previsto). O primeiro ciclo é duplo-cego (nem o pesquisador nem o sujeito sabem o que se está recebendo, se placebo ou remédio).

Após completarem o 1º ciclo, todos os sujeitos recebem mais dois ciclos de cápsulas com o medicamento aplicadas com inalador de pó seco. Cada ciclo consiste de 28 dias de

tratamento seguidos de 28 dias sem tratamento. No 2º e 3º ciclo os sujeitos seriam informados do tratamento que receberam.

Aproximadamente deveriam ser estudados 140 sujeitos com afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância ( $VEF1 \geq 25$  a  $\leq 75\%$  do previsto), com  $\geq 6$  a  $< 20$  anos de idade infectados com uma bactéria específica; aproximadamente 70 sujeitos em cada grupo de tratamento. O tamanho da amostra seria estimado novamente em uma análise intermediária com um limite superior total de 220 sujeitos.

A duração esperada total do tratamento ocorreria em 24 semanas.

Em relação ao tratamento experimental e controle, durante cada um dos 3 ciclos, o tratamento experimental deveria ser constituído por quatro cápsulas de medicamento, em doses ativas de uma quantidade pré-determinada de mg por cápsula, inaladas duas vezes ao dia durante 28 dias (sob tratamento), seguidos de 28 dias sem a administração do tratamento do estudo(sem tratamento).

A respeito do tratamento controle, deveria ser constituído por 4 cápsulas de placebo, inaladas duas vezes ao dia durante 28 dias, seguidos de 28 dias sem este tratamento. Durante o segundo e o terceiro ciclos, os sujeitos do grupo de controle receberiam o tratamento experimental na mesma posologia que os sujeitos do grupo experimental.

Como critérios de avaliação da eficácia verificaram-se primeiramente uma variável principal de eficácia: Alteração relativa do VEF1 percentual previsto a partir da avaliação de referência(1ª semana/1º ciclo/1º dia) até o término do 1º ciclo de administração(5ª semana/1º ciclo/28º dia).

Como variáveis secundárias da eficácia, foram verificadas:

O tempo decorrido entre o início da primeira inalação do fármaco sob estudo em condições cegas até o primeiro uso de um antibiótico específico para uma determinada bactéria alvo das afecções respiratórias para esse determinado estudo durante os períodos de tratamento, seja em condições de estudo cego ou aberto.

Alterações relativas no VEF1 percentual previsto a partir da avaliação de referência para os sujeitos randomizados que participarem do grupo que utilizou cápsulas com o medicamento aplicadas com inalador de pó seco e a partir da 9ª semana para os sujeitos randomizados que receberem placebo, até todos os tempos subseqüentes.

Para os sujeitos que receberam placebo:

- a alteração relativa no percentual do VEF1 previsto observado desde o 1º ciclo, 28º dia(5ª semana) até o 2º ciclo, 28º dia(13ª semana);

- a alteração relativa do percentual do VEF1 previsto desde a média de quatro avaliações(1ª, 2ª, 5ª, e 9ª semanas) até a 13ª semana.

Variáveis microbiológicas:

- alterações na bactéria específica estudada a partir da avaliação de referência até a 5ª, 9ª, 13ª, 17ª, 21ª, e 25ª semanas;

- alterações na suscetibilidade avaliada pela concentração inibidora mínima(MIC) do medicamento a partir da avaliação de referência até à 5ª, 9ª, 13ª, 17ª, 21ª, e 25ª semanas.

Como variáveis exploratórias de eficácia foram verificadas:

O tempo entre o início da primeira inalação do fármaco sob estudo em condições cegas até a primeira hospitalização decorrente de eventos respiratórios durante os períodos de tratamento em condições de estudo cego ou aberto.

Incidência de hospitalização e número de dias hospitalizados em razão de EAS(efeito adverso sério) respiratórios.

Taxa de ausência de antibioticoterapia anti-bactéria específica na 9ª e na 25ª semanas.

Taxa de ausência de hospitalização na 9ª e na 25ª semanas.

Taxa de ausência de antibioticoterapia anti-bactéria específica e de hospitalização na 9ª e na 25ª semanas.

Para efeitos de segurança foram controlados:

Incidência de efeitos adversos (EA) emergentes no tratamento.

Resultados dos exames de laboratórios clínicos.

Concentrações do medicamento no soro.

Resultados de testes de audiometria(apenas em centros selecionados).

Alterações agudas na reatividade das vias aéreas(percentual do VEF1 previsto) no período pré – admissão até 30 minutos após o término da administração da 1ª dose do medicamento do estudo.

## **5.2 Considerações éticas da pesquisa estudada – apresentadas pela empresa patrocinadora**

O projeto de pesquisa apresentado e estudado traz as considerações éticas pertinentes e relativas ao estudo que este desenvolveria.

O protocolo da pesquisa objeto de estudo afirma que seu início será condicionado a confirmação por escrito do CEP ou do Conselho Examinador Institucional(*IRB – Institutional Review Board*), onde o mesmo declara estar devidamente constituído e cumpre as normas do FDA dos EUA e as regulamentações locais.

O estudo deveria ser conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki( a versão mais recente) e com as Boas Práticas Clínicas(GCP), conforme as diretrizes da Conferencia Internacional de Harmonização(ICH). Este estudo é especificamente fundamentado em experimentos laboratoriais e em animais e segue as condutas adequadas; sendo realizado segundo um protocolo revisado e aprovado por um CEP(ou *IRB*); e conduzido por profissionais qualificados tanto do ponto de vista científico como médico; os benefícios deste estudo deveriam ser proporcionais aos riscos; os direitos e bem-estar dos sujeitos deveriam ser respeitados; os médicos que realizam o estudo não acreditam que os riscos excedessem os possíveis benefícios; cada sujeito deveria fornecer seu consentimento livre e esclarecido assinado(ou representante legal se aplicável) antes da realização de qualquer teste ou procedimento solicitado pelo protocolo.

Deveria ser obtido de cada sujeito, antes da inclusão no estudo, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE), seguindo normas da Declaração de Helsinki, as GCP da ICH e as regulamentações vigentes no país e nos EUA, e o Código de Regulamentações Federais para Proteção de Participantes Humanos de Pesquisas. O pesquisador deveria preparar o TCLE, um Termo de Consentimento(TC) para menores ou adultos incapazes(em geral designado “assentimento”, se exigido pelas regulamentações locais ou pelo CEP)

Cada documento deveria ser encaminhado à empresa patrocinadora para obtenção da aprovação antes de submetido ao CEP. A empresa patrocinadora e o CEP deveriam aprovar os documentos antes que sejam implementados. Se um sujeito for incapaz de assinar o TCLE, um representante legal poderá assinar pelo sujeito. Se o consentimento for obtido por um representante legal, será necessário obter também o assentimento do sujeito, se exigido pelas regulamentações locais ou pelo CEP pertinente. O pesquisador fornecerá uma cópia do TCLE

e do assentimento(se aplicável) a cada sujeito(ou representante legal) e manterá outra cópia no arquivo de registros do sujeito.

Os sujeitos podem desistir da participação no estudo quando quiserem, sem sofrerem preconceitos. Se um sujeito(ou representante legal) retirar o consentimento, mas não revogar a autorização da HIPAA(lei federal norte americana de portabilidade e responsabilidade de planos de saúde) , quando aplicável, a patrocinadora do estudo terá pleno acesso aos registros/laudos médicos do sujeito, inclusive informações sobre o encerramento. Se um sujeito(ou representante legal) retirar o consentimento e revogar a autorização da HIPAA, o sujeito será retirado do estudo e a empresa patrocinadora terá pleno acesso a todos os registros/laudos médicos anteriores à data e horário da revogação por escrito.

O caráter cego do estudo(onde nesse caso, o paciente e o pesquisador não sabem que tipo de tratamento recebe o sujeito, se placebo ou medicamento) poderia ser rompido para emergências durante o primeiro ciclo exclusivamente quando o conhecimento do grupo de tratamento do sujeito for necessário para subseqüentes condutas médicas no paciente. No caso de necessidade de envio de registro de segurança a uma agência regulatória pelo patrocinador, também poderia ser rompido o caráter cego. Assim como, haveria o rompimento do caráter cego após o término do estudo clínico e encerramento do banco de dados.

### **5.3 Eventos adversos**

Sobre os eventos adversos(EA): todos os EA deveriam ser acompanhados até a resolução ou, se for determinado que trata-se de um EA crônico, até que a causa ou o diagnóstico seja identificado. Se não for possível solucionar um EA até o término do estudo, o pesquisador e o supervisor médico deveriam realizar avaliações clínicas para decidir se é justificável continuar o acompanhamento do EA.

Fica definido EA como qualquer ocorrência médica desfavorável sofrida pelo sujeito de uma pesquisa clínica que recebeu um produto farmacêutico, em qualquer dose, e que não necessariamente apresenta relação causal com o tratamento. O EA pode ser definido como leve quando não houver limitações das atividades usuais. Moderado, quando há algumas limitações das atividades usuais e graves quando há incapacidade para executar as atividades usuais.

A relação entre o tratamento do estudo e um EA deveria ser determinada pelo pesquisador com base nas definições de EA não relacionado, possivelmente relacionado e provavelmente relacionado.

Todos os EAS(efeitos adversos sérios) considerados ou não relacionados ao estudo, deveriam ser imediatamente comunicados a empresa patrocinadora(dentro de 24h). Seriam registrados todos os EAS que ocorrerem após a assinatura do TCLE, mesmo que o sujeito não tenha recebido o produto sob pesquisa por ocasião dos eventos. Os relatos de EAS ao CEP deveriam ser realizados de acordo com os procedimentos operacionais e políticas padrão do CEP. Deveria ser fornecida a empresa patrocinadora documentação adequada demonstrando que o CEP foi devidamente notificado.

EAS assim são definidos: que provoquem morte; constitua uma ameaça a vida; requeira hospitalização; ou prolongamento da hospitalização em curso; cause uma incapacidade ou deficiência persistente ou significativa; provoque anomalia congênita ou defeito de nascimento, represente um evento médico importante e significativo, o qual, segundo julgamento médico apropriado, poderá por o sujeito em risco ou exigir intervenção médica ou cirúrgica para evitar um dos outros resultados acima citados.

## **5.4 Cronologia**

A cronologia apresentada traz de uma forma organizada a ordem e data dos acontecimentos do projeto de pesquisa que foi estudado, ou seja, a pesquisa de uma nova forma de aplicação de um fármaco para afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância.

A organização apresentada deu-se em ordem cronológica crescente para melhor compreensão dos fatos.

Em 2004, o estudo é dado início nos Estados Unidos, a partir da realização de um seguro de US\$ 5.000.000, sendo este aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2005.

No Brasil, especificamente no centro de pesquisa estudado, o mesmo deu entrada em julho de 2005, com aprovação em outubro de 2005, estando liberado pela CONEP em novembro do mesmo ano após duas análises.

Em janeiro de 2006 houve edição de novo protocolo com alteração de itens para a coleta e edição da nova brochura do pesquisador sem alterações consideráveis. Em junho de 2007 foi editada nova brochura com informações relevantes a cerca da suspensão parcial do estudo que teria ocorrido em setembro de 2006.

Durante o estudo foram apresentados 3 TCLE diferentes, decorrentes de mudanças solicitadas pelo CEP responsável e pela mudança de protocolo da empresa administradora da pesquisa.

Houve mudança da empresa que administra a pesquisa no Brasil (*CRO – Central Research Organization*) no início de 2006, assim como a patrocinadora do estudo que incorporou a indústria farmacêutica iniciante.

Em setembro de 2006 o CEP recebeu a denúncia de que uma das crianças que descontinuaram o estudo, nesse centro de pesquisa estudado, havia tido reação adversa ao medicamento em teste. Foi solicitado ao pesquisador que apresentasse relatório do caso e o evento foi classificado como não relacionado ao estudo em 19 de dezembro de 2006.

O estudo foi suspenso parcialmente em setembro de 2006 pela patrocinadora, sendo encerrado em fevereiro de 2008, por orientação do FDA, devido à degradação química gerada pelo placebo utilizado no estudo.

Nesse centro participaram do estudo 5 sujeitos, sendo que 2 estavam na pesquisa na data do encerramento do estudo e 3 haviam sido descontinuados precocemente.

Em abril de 2008 o CEP envia relatório final a CONEP.

Segue abaixo as informações detalhadas em ordem cronológica:

- A empresa multinacional patrocinadora, com sede nos Estado Unidos, responsável pela pesquisa realiza um seguro de US\$ 5.000.000 de responsabilidade civil de ensaios clínicos, em 25 de outubro de 2004.
- Aprovado primeiramente nos Estados Unidos por um Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2005.
- Entrada no CEP estudado em 12 de julho de 2005, com aprovação em 07 de outubro de 2005.

- 1º Centro no Brasil: hospital infantil da região sul do Brasil. Obs.: A princípio, o 1º Centro da Pesquisa seria um hospital geral com unidade infantil, também da região sul do Brasil. Porém ao encaminhamento ao CEP estudado, observou-se que o projeto não havia sido encaminhado à CONEP (parecer A/2005 de 02/09/2005).

Por meio da 1ª versão do parecer expedido pelo CEP, o mesmo encaminhou o projeto para análise da CONEP. Foi relatado com o parecer (parecer adaptado, observando o sigilo do estudo): “ Não obstante a importância da pesquisa e os possíveis benefícios advindos dela para as crianças portadoras de afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância, este CEP não se considera apto para julgá-lo em primeira instância, uma vez que trata-se de pesquisa com fármaco em dose e via de administração diferentes das já estabelecidas e por ser uma pesquisa com coordenação e participação estrangeira.”

- Parecer da CONEP nº  $\alpha$ /2005, de 22 de setembro de 2005 colocou o protocolo sob pendências.

A CONEP aponta as pendências:

- 1) O orçamento apresentado não é satisfatório, pois se trata de documento de difícil leitura, que não informa em que moeda está apresentando.
- 2) Não foi anexado o parecer consubstanciado do CEP e na Folha de Rosto o campo 47 referente a conclusão não foi preenchido. Ressalta-se que o parecer consubstanciado do CEP deve ser elaborado conforme manual operacional para CEPs e reiterado na carta circular CONEP 023/2005.
- 3) Não foi apresentada declaração de infra-estrutura da instituição onde será realizado o estudo.
- 4) O TCLE está dividido em dois documentos: um de explicação e outro de autorização e assinatura. Solicita-se unir os dois documentos em um só.
- 5) No item relativo a danos, deve ser retirada a palavra “razoáveis” quando se refere aos cuidados médicos e acrescer que, em caso de danos recorrentes do estudo, além, de tratamento adequado, o sujeito da pesquisa terá direito à indenização.
- 6) Apresentar previsão de ressarcimento para as visitas programadas.

É citado que: De acordo com a Resolução CNS 196/96, as pendências devem ser respondidas exclusivamente pelo pesquisador responsável no prazo de 60 dias, a partir da data

de envio do parecer pela CONEP. Após esse prazo o protocolo será arquivado. A resposta do pesquisador principal deve ser avaliada pelo CEP com a emissão de parecer consubstanciado, e se aprovada, deve ser encaminhada a CONEP.

- Parecer nº A/2005. Aprovação do Protocolo pelo CEP em 7 de outubro de 2005, após os questionamentos da CONEP terem sido respondidos pela empresa patrocinadora.

Através da 2ª versão do parecer expedido pelo CEP, o mesmo aprovou o projeto de pesquisa a ser realizado. O mesmo parecer apresenta os seguintes comentários: Em relação à metodologia: grifa-se que ela é adequada ao estudo, revelando congruência nos procedimentos metodológicos propostos. No que diz respeito ao TCLE, este foi apresentado pelos pesquisadores cumprindo as exigências da CONEP.

Por se tratar de um Projeto do Grupo 1, área temática especial 1.8 – pesquisa com cooperação estrangeira, as respostas às pendências listadas pela CONEP, foram a ela encaminhadas para aprovação. Sendo que o início da pesquisa está condicionado à aprovação da CONEP.

- Parecer CONEP β/2005, aprovado em 09 de novembro de 2005, que aprova o parecer do CEP nº A/2005 de 7 de outubro de 2005.

A CONEP analisa novamente o projeto de pesquisa, aprovando-o com as seguintes considerações:

- a) O CEP enviou o parecer consubstanciado e Folha de Rosto completa
- b) A declaração de infra-estrutura do Hospital onde o estudo será realizado foi apresentada.
- c) A nova versão do TCLE contempla garantias de indenização por dano e ressarcimentos ao sujeito da pesquisa.
- d) As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos.
- e) O projeto foi aprovado pelo CEP da instituição onde o trabalho será realizado.

- Carta do CEP ao pesquisador após o parecer β /2005 da CONEP.

Em carta ao pesquisador o CEP informa que o projeto de pesquisa está aprovado pelo CEP e CONEP e apto a iniciar suas atividades programadas. Na mesma carta é comunicado que o TCLE – versão 13 de outubro de 2005 foi modificado pela CONEP, o Registro de

dosagem para paciente e o CD com vídeo explicativo sobre a administração da medicação foram analisados conjuntamente e também foram aprovados pelo CEP.

- 20 de dezembro de 2005. O CEP recebe cópia da carta do hospital geral com unidade de pediatria da região sul do Brasil ao pesquisador local dizendo estar desenvolvendo o estudo e que segue o protocolo aprovado pela CONEP, o que confirma que esse não foi o 1º Centro do país de acordo com as normas vigentes.
- Nova versão do Protocolo de 18 de janeiro de 2006.

Este novo protocolo não trouxe mudanças consideradas grandes no projeto de pesquisa. O mesmo ampliou o universo de estudo, deixando claro que a avaliação de referência é uma triagem e aumentando de 75% para 80% do valor previsto para VEF1. A idade dos sujeitos recrutados passou de 20 para 21 anos. E critérios de maior abrangência para definição da doença genética foram incluídos. Assim como foi permitida a inclusão de sujeitos que fazem uso de antibiótico para bactéria específica, em menor tempo que antes que era de um ano e agora passou para 28 dias pré-admissão no estudo. Isso possibilitou a amplitude do grupo de admissão no estudo.

- Em 23 de janeiro de 2006 foi editada nova brochura do pesquisador. A mesma não trouxe mudança em relação à brochura anterior de 28 de fevereiro de 2005.
- CRO(*Central Research Organization*) – Escritório 1 de São Paulo – SP .Compromete-se atuar dentro das Resoluções do CNS 196/96, 251/97, 346/05, e 347/05. Conforme contrato apresentado é responsável pelas atividades de planejamento, apoio, execução e gerenciamento, incluindo a importação e distribuição dos fármacos da Patrocinadora às partes envolvidas no estudo. Representa a Patrocinadora perante a ANVISA. Gerenciou o estudo até 17 de março de 2006.
- Nova CRO: a partir de 17 de março de 2006: Escritório 2 de São Paulo-SP.
- Em reunião realizada em 07 de abril de 2006 o CEP analisou os seguintes documentos: Brochura do investigador em português – versão de 23 de janeiro de

2006; Novo protocolo de estudo de estudo emendado( emenda # 01 datado de 18 de janeiro de 2006); Relatório de segurança(CIOMS), número MFR 2005 – 0658; Novo TCLE(versão 1.0 de 04 de março de 2005 – 3ª revisão de 06 de fevereiro de 2006), sendo colocadas pendências ( Parecer B/2006).

Ficou deliberado pelo CEP que:

- 1) Na brochura do investigador em Português – versão de 23 de janeiro de 2006 não foi apresentada de forma sucinta quais as modificações que ocorreram, nem as suas justificativas.
  - 2) Para o Novo protocolo de estudo emendado ( emenda # 01 datado de 18 de janeiro de 2006) não foram apresentadas de forma sucinta as modificações que ocorreram, nem as suas justificativas.
  - 3) Em relação ao Relatório de segurança(CIOMS), número MFR 2005 – 0658, o CEP entende a importância de instrumento padronizado internacionalmente de relatoria dos eventuais efeitos adversos. Entretanto a ANVISA, que é o órgão fiscalizador no Brasil dos efeitos adversos também precisa ser informada do formulário que será utilizado visto que existe formulário específico para este tipo de notificação. Ressalta-se ainda o compromisso do pesquisador em comunicar imediatamente ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e/ou reações adversas não esperadas.
  - 4) No que se refere ao novo TCLE(versão 1.0 de 4 de março de 2005 – 3ª revisão de 06 de fevereiro de 2006) apesar de terem sido apresentadas de forma sucinta as alterações propostas, este CEP gostaria que fossem apresentadas as justificativas que motivaram as referidas alterações, bem como que fossem dados esclarecimentos sobre a frase: “ Este escarro poderá ser induzido pelo médico, com uso de alguma solução se ele achar necessário”.
  - 5) O CEP solicita também que seja incluído item no TCLE prevendo o ressarcimento de gastos advindos de transporte e estadia, aos sujeitos da pesquisa para a consulta de triagem, uma vez que implicará em deslocamento dos mesmos, de suas cidades de origem para a cidade da pesquisa(Florianópolis-SC), e para o hospital centro de pesquisa.
- Em 07 de abril de 2006, emitida carta ao pesquisador, onde na reunião de 17/03/2006 do CEP, foi analisada a solicitação do fornecimento de uma carta declarando que o

CEP segue o GPC(Guia de Boas Práticas Clínicas), deixando claro que conforme a Resolução 196/96 não é função do CEP fazer a emissão desse documento.

- Em de 07 de abril de 2006, emitida carta ao pesquisador, esclarecendo o que é uma “emenda”(qualquer proposta de modificação no projeto original, apresentada com a justificativa que a motivou). Quando há modificações importantes de objetivos e métodos, deve ser apresentado outro protocolo de pesquisa.
- Em 20 de abril de 2006, as empresas Patrocinadoras localizadas no Reino Unido e EUA, foram incorporadas as empresas de um Novo Grupo dos EUA. Sendo assim, a Nova Empresa Patrocinadora tornou-se responsável pelo estudo realizado no Brasil, trazendo um novo nome fantasia ao mesmo.
- Em 31 de maio de 2006 o pesquisador envia carta ao CEP referente aos questionamentos levantados no parecer consubstanciado B/2006, respondendo-os.
- Em 02 de junho de 2006 o pesquisador envia ao CEP o TCLE versão 2.0 de 18 de abril de 2006.
- Em 05 de junho de 2006 o CEP envia carta ao pesquisador aguardando resposta adequada ao item 04 do parecer B/2006:“ Este escarro poderá ser induzido pelo médico, com uso de alguma solução se ele achar necessário”.
- Em 23 de junho de 2006 o pesquisador responde ao CEP a respeito da indução do escarro, referindo-se que o mesmo será feito como já é de rotina nos centros de internação, com solução salina hipertônica, a qual não traz nenhum risco ao paciente, ou caso não seja possível a coleta será executada diretamente com uma espátula com algodão(swab).
- Em 07 de julho de 2006 foi aprovado o novo TCLE (versão 2.0 de 18 de abril de 2006) (Parecer C/2006) e Novo protocolo de estudo emendado (emenda # 01 datado de 18 de janeiro de 2006), considerando-se que as respostas aos questionamentos levantados foram acatadas e respondidas satisfatoriamente pelo pesquisador. Também

foi recebida a brochura do investigador em português – versão de 23 de janeiro de 2006.

- Em 18 de setembro de 2006 o pesquisador encaminha ao CEP o TCLE versão 2.0 de 18 de abril de 2006, com alterações requeridas pelo CEP. O tempo de arquivamento foi modificado de 2 para 5 anos. No caso de tempo de arquivamento dos dados a Res. 196/96 não estipula tempo exato de arquivamento dos dados pelos pesquisadores, mas sim, pelo CEP que é de 5 anos (conforme item VII.11 da Resolução). Porém é uma garantia benéfica ao paciente a guarda do material coletado pelo mesmo tempo que o CEP necessita para arquivar os processos, caso houver alguma necessidade desses dados serem revistos.
- Em 18 de setembro de 2006 primeiro relatório anual referente ao hospital que atua. Dos 5 participantes randomizados, 2 estavam na pesquisa e 3 haviam sido descontinuados precocemente.
- Em setembro de 2006 o CEP recebeu a denúncia de que uma das crianças que descontinuaram o estudo, nesse centro de pesquisa estudado, havia tido reação adversa ao medicamento em teste. Foi solicitado ao pesquisador que apresentasse relatório do caso e o evento foi classificado como não relacionado ao estudo em 19 de dezembro de 2006.
- Em 20 de setembro de 2006, suspensão da entrada de novos pacientes no estudo, e outras medidas foram tomadas. Esta ação pode ter relação com os EA apresentados em todos os centros de pesquisa envolvidos no mundo, além do motivo que levaria a empresa a realizar a suspensão parcial do estudo, em 06 de outubro de 2006, em função da alteração química do placebo.
- Em 06 de outubro de 2006 o CEP toma conhecimento da decisão da patrocinadora: Carta da Nova Patrocinadora, referente ao estudo clínico. Nesta carta a Nova Patrocinadora relata que o estudo ficará em suspensão parcial (ON HOLD) e algumas medidas deverão ser tomadas pelos centros participantes do estudo. Não haverá a inclusão de novos pacientes, e qualquer randomização ou dosagens planejadas

deveriam ser suspensas. Os pacientes que estavam no Ciclo 1, deveriam parar a administração do medicamento, em função da alteração química ocorrida no placebo, que pode exibir propriedades broncoconstritoras em animais de laboratório, e não haver dados publicados sobre a segurança da inalação em humanos. Os pacientes do Ciclo 1 deveriam ir para o Ciclo 2 e 3 que é aberto (open label). Os 2 participantes do hospital em estudo já haviam concluído o Ciclo 1.

- Em 31 de outubro a Nova Patrocinadora comunicou oficialmente à Anvisa a incorporação do Grupo de empresas do primeiro patrocinador do estudo.
- Em 29 de junho de 2007 foi Editada a nova Brochura do Pesquisador pela Nova Patrocinadora, substituindo a Edição datada de 23 de janeiro de 2006. Nela são trazidas as informações de suspensão parcial do estudo, a respeito da degradação do placebo e outras informações a respeito de um outro estudo que está sendo realizado com o medicamento na forma líquida e em pó, sem placebo.
- 18 de fevereiro de 2008. Foi comunicado pela patrocinadora que o estudo foi encerrado oficialmente em 22 de janeiro de 2008, após ter permanecido em suspensão temporária desde 06 de outubro de 2006, devido orientação do FDA.
- 22 de abril de 2008: Relatório Final do Estudo, do CEP enviado a CONEP. Comunicando que o mesmo foi encerrado pela empresa patrocinadora e um cronograma do desenvolvimento do mesmo.

### **5.5 Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) utilizados na pesquisa realizada**

- Versão de anuência 1.0 de 4 de março de 2005
- 1º TCLE: versão 1.0 de 4 de março de 2005
- 2º TCLE: versão 1.0 de 4 de março de 2005 – 3ª revisão de 06/02/2006
- 3º TCLE: versão 2.0 de 18 de abril de 2006.

A Versão de anuência e o 1º TCLE conforme parecer da CONEP diz que O TCLE está dividido em dois documentos: um de explicação e outro de autorização e assinatura e foi solicitado unir os dois documentos em um só. Após isso feito foram apresentados os demais TCLE que não trouxeram significativas mudanças no teor. Ao mesmo tempo, foram melhor explanados os procedimentos, assim como as devidas mudanças de protocolos no decorrer do estudo

No 1º TCLE apresentado para análise pela CONEP, solicitou-se além da união dos dois documentos( anuência e TCLE) que no item relativo a danos fosse retirada a palavra “razoáveis” quando se refere aos cuidados médicos e o acréscimo que em caso de danos recorrentes do estudo, além de tratamento adequado, o sujeito da pesquisa terá direito à indenização, o que foi realizado na versão posterior.

No que se refere ao 2º TCLE (versão 1.0 de 4 de março de 2005 – 3ª revisão de 06 de fevereiro de 2006) apesar de terem sido apresentadas de forma sucinta as alterações propostas, o CEP solicitou que fossem apresentadas as justificativas que motivaram as referidas alterações, bem como, fossem dados esclarecimentos sobre a frase: “ Este escarro poderá ser induzido pelo médico, com uso de alguma solução se ele achar necessário”. Assim também, o CEP solicitou que fosse incluído item no TCLE prevendo o ressarcimento de gastos advindos de transporte e estadia, aos sujeitos da pesquisa para a consulta de triagem, uma vez que implicará no deslocamento dos mesmos, de suas cidades de origem para a cidade da pesquisa, ou para o hospital centro da pesquisa, quando residentes na mesma cidade.

E em 02 de junho de 2006 o pesquisador envia ao CEP o 3º TCLE versão 2.0 de 18 de abril de 2006, apresentando as solicitações feitas pelo CEP, porém sobre a indução do escarro, a resposta somente foi dada após carta enviada ao pesquisador, sendo respondida em 23 de junho de 2006 referindo-se que o mesmo será feito como já é de rotina nos centros de internação, com solução salina hipertônica, a qual não traz nenhum risco ao paciente, ou caso não seja possível a coleta será executada diretamente com uma espátula com algodão(*swab*).

Todos os TCLE apresentados são extensos, e variaram de 17 a 21 páginas. A forma de apresentação aos sujeitos de pesquisa decorreria com a entrega e explicação do mesmo por um profissional responsável e participante no estudo, aos responsáveis legais pelas crianças e às crianças estudadas quando possível para assinarem também a anuência ao TCLE.

Em todas as versões de TCLE apresentadas ao CEP foram realizados questionamentos de ordens diversas, e detalhadas, o que demandou tempo e atenção dos pareceristas e avaliadores do CEP, sendo cumpridas pelo pesquisador para posterior aprovação.

Se tivéssemos utilizado o Índice de Legibilidade de Flesch – Kincaid e Índice de Facilidade de Leitura de Flesch que são instrumentos para avaliar a compreensão e facilidade de leitura dos TCLE, certamente encontraríamos números que decifram a difícil compreensão dos TCLE pelo grande número de palavras e folhas constantes, assim como a interpretação da leitura que pode ser considerada difícil pelos mesmos motivos (GOLDIM, 2008; BIONDO-SIMÕES, 2007).

## 5.6 Das reações adversas ocorridas no estudo

Durante a ocorrência do estudo foram relatadas quatro reações adversas. Duas das reações adversas apresentadas foram relatadas pelos investigadores como *reação adversa séria*, uma reação relatada como não associada à medicação do estudo e outra reação adversa relatada não foi explicitada sua relação pelo investigador responsável.

Uma das reações adversas ocorridas foi relatada no Brasil, uma nos Estados Unidos e duas na Sérvia.

As reações apresentadas foram declaradas:

- Exacerbação da infecção pulmonar; apresentando sintomas de declínio da função pulmonar, tosse produtiva, hipóxia e dispnéia. Associada à medicação do estudo. Ocorrida na Sérvia.

- Exacerbação pulmonar; apresentando sintomas de dispnéia, cianose, e tosse produtiva. Associada a medicação do estudo. Ocorrida na Sérvia.

- Broncopneumonia com derrame pleural a esquerda, com cultura de escarro positiva a *Pseudomonas Au* e *Staphylococcus aureus*. Considerado quadro de pneumonia incomum a doença de base. Segundo o pesquisador responsável essa reação não estava associada à medicação do estudo. Ocorrida no Brasil.

- Endobronquite; apresentando sintomas de dor abdominal, hipoglicemia, tosse, fadiga. Não foi expressa sua relação com o estudo pelo investigador responsável. Ocorrida nos Estados Unidos.

### **5.7 Dos relatórios de violação de protocolo**

A violação de protocolo é caracterizada por qualquer ação, seja por parte dos sujeitos do estudo ou dos pesquisadores, que descumpra as normativas adotadas no protocolo de estudo da pesquisa.

Quaisquer ações devem ser comunicadas para que não impeçam o bom andamento e padronização do estudo que deve manter os parâmetros de pesquisa iguais nos 54 centros onde ocorre a pesquisa concomitantemente.

Quando a violação é detectada, essa deveria ser comunicada a empresa que administra a pesquisa e ao CEP e as providências necessárias serem tomadas, desde o simples reparo da ação errônea realizada até a exclusão do paciente do estudo, quando de faz necessário para não alterar o protocolo de pesquisa implementado.

No centro de pesquisa estudado do sul do Brasil foram relatadas três violações de protocolo no decorrer do estudo: uma na qual o foi coletado sangue do paciente anteriormente a assinatura do TCLE. Outra, onde dois pacientes foram excluídos do estudo, um por não relatar o Efeito Adverso, dentro das 24h previstas para tal e outro por fazer uso de 2 doses do medicamento no período da manhã no 29º dia do terceiro ciclo do estudo.

## **6 REFLEXÕES ÉTICAS SOBRE PESQUISAS MULTICÊNTRICAS E VULNERABILIDADE**

Pode-se notar que no desenvolver do projeto de pesquisa analisado, o CEP manteve como posicionamento os preceitos éticos da legislação vigente no país. Seguiu veemente a Resolução 196/96 do CNS, com a ressalva de ter se precipitado no envio da primeira comunicação do estudo à CONEP, sem parecer consubstanciado do CEP e a Folha de Rosto com campo sem preenchimento.

Quanto à empresa patrocinadora e gestora do estudo, apesar do comprometimento dado por escrito de todas as regulamentações vigentes no país e em nível internacional, ficam algumas pendências relacionadas às questões éticas abordadas no estudo.

É consenso de diversos autores abordados nesse trabalho que todos os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos e que as pessoas com autonomia reduzida, no momento de fornecer seu consentimento, devem ser protegidas; casos que também são referendados pela Resolução 196/96 do CNS.

Levanta-se a questão do TCLE, que se apresenta em grande volume, nas suas diferentes versões de 17 a 21 páginas, o que gera para o sujeito da pesquisa a dificuldade de verificar ou encontrar achados que o façam não concordar em participar da pesquisa, além da dificuldade para compreensão, leitura, assim como a interpretação dos mesmos. Se fizéssemos uma avaliação baseada no Índice de Legibilidade de Flesch – Kincaid e Índice de Facilidade de Leitura de Flesch que são instrumentos para avaliar a compreensão e facilidade de leitura dos TCLE, certamente encontraríamos números não favoráveis aos modelos de TCLE apresentados no estudo, isso por todos os motivos apresentados.

Para promover a autonomia dos sujeitos, perante um projeto de pesquisa ligado a um centro de tratamento de uma doença específica, não basta somente o aporte financeiro da empresa farmacêutica que propõe o estudo, mas também, é necessário o respeito aos preceitos éticos dos profissionais envolvidos, além do comprometimento destes com os sujeitos de pesquisa.

É difícil nesses casos dicotomizar as questões relacionadas à autonomia do sujeito e a vulnerabilidade em que se encontram no momento da pesquisa, além disso, separar o fato de esses sujeitos serem crianças.

A autonomia dos sujeitos de pesquisa muitas vezes se vê subjugada frente aos profissionais que acompanham o estudo, que são as pessoas possuidoras do conhecimento a

respeito da doença e possuem o poder de determinar uma condição melhor de vida sem afecções decorrentes da doença e até mesmo a cura de determinadas afecções.

A vulnerabilidade aparece frente a essa situação de uma maneira clara quando os sujeitos acabam se tornando reféns de toda a tecnologia e poder dos profissionais que os cuidam. Tratando-se de países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, em muitas situações a maneira de se conseguir uma forma melhor de tratamento ou cuidado para a doença é através da participação de um grupo de estudo ou sendo sujeito de pesquisa.

A situação de vulnerabilidade em que se encontram os sujeitos com doenças, aptos a participar dos estudos, os deixa ainda mais vulneráveis se pensarmos que em muitos casos para se conseguir um bom local de internação ou um bom atendimento da equipe de saúde, esses sujeitos somente terão essa possibilidade quando estiverem recrutados para terem seu corpo como objeto de pesquisa.

Para realizar pesquisas em crianças é necessário que se tenha uma justificativa especial, o que no caso de pesquisa com medicamentos não fica muito difícil elaborar essa justificativa, visto a enorme potencialidade que o ser humano tem de escrever frases, contos e livros de maneira criativa e convincente em todas as áreas de atuação. Cabe lembrar que além de as crianças não serem adultos em miniaturas, seu organismo reage de inúmeras maneiras diferentes que no adulto, os deixando muito mais vulneráveis e com autonomia reduzida em relação ao sujeito de maior idade. Contudo, é importante também conhecermos a forma de atuação dos medicamentos nessa parcela de seres humanos tão especiais que está em fase de desenvolvimento, mas essa deve ser feita com cautela muito maior que nos adultos, produzindo testes rígidos anteriormente em modelos de laboratório; ou em animais quando for a necessidade do produto, para que o ser humano criança nesse momento da vida não seja alvo de estudos mal conduzidos que deixe seqüelas ou que os leve até o óbito como em alguns casos já relatados. Tem-se como exemplo recente, a denúncia trazida pela revista *Argentina Noticias* redigida por Villosio (2008), que relata a morte de 13 crianças que participaram de um protocolo de pesquisa sobre uma vacina para pneumonia e otite patrocinado pela multinacional Glaxo Smith Kline. O que não fica relatado nem esclarecido na justificativa do estudo e que os médicos, bioquímicos, enfermeiras que participam do estudo recebem uma alta remuneração por cada paciente inserido na pesquisa. No caso da vacina para pneumonia o valor é de 400 dólares por paciente. O salário de um bioquímico em Santiago Del Estero é de 333 dólares mensais, enquanto que o do mesmo profissional que trabalhou para essa pesquisa atinge 1500 dólares.

Outro ponto a ser questionado, é o número de pesquisas que se referem

verdadeiramente a medicamentos de inovação. Muitas de pesquisas feitas; como já alertado por Márcia Angell em sua obra que foi referência para esse trabalho, não passam de medicamentos de cópia ou mudança, simplesmente, da cor ou do nome para que possam ganhar mais tempo na concessão de patentes e direitos de venda. Ter uma boa base de referencial de estudo e de medicamentos similares facilitaria e muito a quem julga e autoriza a realização desses projetos a poder decifrar e desvendar quais são os medicamentos que realmente são inovadores e não cópias ou similares de medicamentos já existentes.

Outro ponto a ser questionado é o número de empresas que tem se especializado em trabalhos de pesquisa: as chamadas CRO (*Central Research Organization*) ou em português “Organizações para Pesquisa por Contrato”. Essas empresas terceirizam todo o trabalho de pesquisa proposto pelas empresas multinacionais e gerenciam profissionais e instituições nos mais diversos países, nos quais são desenvolvidos os estudos. As CRO possuem um papel importante nesses estudos: elas estão presentes no país onde o estudo se realiza, fazem a intermediação entre pesquisadores e sujeitos, além de adequar processos e situações da pesquisa as legislações locais. Ter procedimentos éticos para a condução adequada desses estudos e para a condução dos profissionais que para elas trabalham é essencial para que uma CRO seja considerada apta ou de boa índole ao trabalho que se propõe. O que lamentavelmente nem sempre acontece podendo tomar como exemplo vários estudos denunciados na mídia internacionalmente nos últimos anos, tais como o de transmissão vertical HIV mãe- filho na África realizado em 99-2000 ou o estudo mais recente para descoberta de um novo vetor de transmissão da malária realizado no Estado do Amapá em 2005.

Contudo é importante antes mesmo das CRO; e das multinacionais patrocinadoras dos estudos, que os profissionais envolvidos apenas sigam seus códigos de ética profissional, zelando sempre pela saúde e qualidade na prestação do atendimento ao paciente ou sujeito de pesquisa, especialmente se o torna vulnerável pelas diversas situações em que se encontra. Conhecer a Resolução 196/96 e os códigos de ética profissional, e cumpri-los a regra, é essencial para um bom trabalho de desenvolvimento da saúde, o que garantiria um bom e adequado serviço a todos os que dele necessitam, mesmo em condições físicas e estruturais que conhecemos, e que em um país de extensão continental como o nosso nem sempre é capaz encontrar a mesma estrutura em todas as regiões.

## REFERÊNCIAS

- ANGELL, M. **A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos**: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Tradutora: Waldéa Barcellos. Rio de Janeiro: Record; 2007.
- BIONDO-SIMÕES, M.L.P.; et al. Compreensão do termo de consentimento informado. *Rev. Colégio Brasileiro de Cirurgiões*. V. 34, n. 1, 2007. Disponível em <<http://scielo.br/rcbc>> . Acesso em 02 maio 2008.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 1ª ed., 4ª reimpr.
- \_\_\_\_\_. **Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. v. I.
- CAPONI, S. A biopolítica da população e a experimentação com seres humanos. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v.9, n.2, p.445-455, abr/jun. 2004.
- CEPs aprovados Dezembro de 2006. **Conselho Nacional de Saúde – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa(CONEP)**. Disponível em <<http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/2006/cepsaprovados.doc>>. Acesso em: 02 de abril de 2007.
- COSTA, M. Na medida para os emergentes. **Exame**, São Paulo, ed. 920, nº11, ano 42, p. 140-142, 18 jun. 2008.
- COSTA, S.J.F.; DINIZ D. **Bioética**: ensaios. Brasília: Letras Livres; 2001.
- CRUZ NETO, O. O trabalho de campo como descoberta e criação. *In*: MINAYO, M. C. S.(org). **Pesquisa Social: teoria, método e criatividade**. 13. ed. Petrópolis: Vozes, 1999.
- ENGEL, E. M. O desafio das biotécnicas para a ética e a Antropologia. *Veritas*: 2004.
- ENGELHARDT JUNIOR, H. T. Fundamentos da bioética. São Paulo: Loyola, 1998.
- FERREIRA, L. A. M. A bioética e o Estatuto da Criança e do Adolescente. 2004. Artigo. Curso de Pós Graduação Lato Sensu em Interesses Difusos e Coletivos - Módulo Estatuto da

Criança e do Adolescente. Escola Superior do Ministério Público de São Paulo, Presidente Prudente, 2004.

FREITAS, C. B. D.; HOSSNE, W. S. O papel dos Comitês de Ética em Pesquisa na Proteção do ser humano. *Bioética*, Brasília, v.10, n.2, p. 129-146. 2002.

GOLDIM, J. R. Bioética: origens e complexidade. *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul*, Porto Alegre, v. 26, n.2, p. 86-92. 2006.

\_\_\_\_\_. Bioética: Bioética e pesquisa em seres humanos. Disponível em <<http://www.bioetica.ufrgs.br>>. Acesso em: 06 maio 2006.

\_\_\_\_\_. Bioética: Bioética e interdisciplinariedade. Disponível em <<http://www.bioetica.ufrgs.br>>. Acesso em: 02 agosto 2007.

\_\_\_\_\_. Bioética: Índices de Legibilidade de Flesch – Kincaid e de Facilidade de Leitura de Flesch. Disponível em <<http://www.bioetica.ufrgs.br>>. Acesso em: 02 maio 2008.

GUIMARAES, M. C.S.; NOVAES, S. C. Autonomia reduzida e vulnerabilidade: liberdade de decisão, diferença e desigualdade. Disponível em: <<http://www.portalmédico.org.br/revista/bio1v7/autonomia.htm>> Acesso em: 03 agosto 2007.

PALMA, A.; MATTOS, U. A. de O. Contribuições da ciência pós-normal à saúde pública e a questão da vulnerabilidade social. *História, Ciências, Saúde. Manguinhos*, v. 8, n.3, p.567–90, set-dez. 2001.

PADUAN, R. Após a supertele, o superlaboratório. *Exame*, São Paulo, ed. 920, nº11, ano 42, p. 118-121, 18 jun. 2008.

PALÁCIOS, M. *et al.* A Eticidade da Pesquisa em Seres Humanos. *In: Pesquisas Especiais Barga Society*. Versão 2.1, 2001. 1 CD-ROM.

PESSINI L.; BARCHIFONTAINE C.P. Problemas atuais de bioética. 7 ed. São Paulo: Loyola; 2005.

PESQUISAS clínicas com crianças causam impasses éticos. *Com Ciência*. Disponível em <<http://www.comciencia.br/reportagens/2005/12/07.shtml>>. Acesso em: 14 de maio de 2006.

Políticas. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas em seres humanos. Asociación Médica Mundial. Versão em língua espanhola. Disponível em <<http://www.wma.net/s/policy/b3.htm>>. Acesso em: 05 julho 2008.

PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA – Casa Civil – Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.069 de 13 de Julho de 1990. Disponível em <<http://www.planalto.gov.br/ccivil/Leis/L8069.htm>>. Acesso em: 02 abril 2007.

Reglas de Brasília sobre Acceso a la Justicia de las Personas em Condición de Vulnerabilidad. Cumbre Judicial Iberoamericana. Disponível em <<http://www.cumbrejudicial.org>>. Acesso em 05 julho 2008.

SILVA, N.L.; LISBOA, C.; KOLLER, S.H. Bioética na Pesquisa com Crianças e Adolescentes em Situação de Risco: dilemas sobre o consentimento e a confidencialidade. DST – Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis, São Paulo, v. 17, n. 3, p. 201-206. 2005.

SQUINCA, F. Resenhas book reviews: ética na pesquisa: experiência de treinamento em países sul-africanos. Cadernos de Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 22, n. 3, mar. 2006.

VILLOSIO, M. F. Entre la salud y el negocio. **Noticias de la Semana**, Buenos Aires, nº1648, ano 31, p. 86-89, 26 jul. 2008.

ZOBOLI, E.; FRACOLLI, L. Vulnerabilidade do sujeito de pesquisa. Cadernos de Ética em Pesquisa. v. 4, n. 8, p. 20-21, agosto, 2001.

**PARTE II – ARTIGO CIENTÍFICO**

**A pesquisa de medicamento, multicêntrica internacional em crianças e adolescentes, um estudo de caso a partir da bioética.**

*The research of medicine, international multicentric involving children and adolescents, a case of study from bioethics.*

Juliano Tibola <sup>1</sup>

Sandra Caponi <sup>2</sup>

**Resumo**

O presente trabalho tem como objetivo analisar, a partir da bioética, um caso de pesquisa multicêntrica que envolve medicamento e terapêutica em crianças e adolescentes, organizada por empresa multinacional, através de projeto e pareceres conduzidos por um CEP do sul do Brasil. São apresentados dados metodológicos do projeto estudado e uma cronologia dos acontecimentos. Realizou-se uma análise desses documentos levantando questões acerca das atitudes tomadas na pesquisa estudada. É essencial ressaltar a importância do CEP, que de caráter multidisciplinar julga projetos de ampla importância, levantando questões éticas, principalmente quando envolve sujeitos de pesquisa vulneráveis como no caso estudado.

**Palavras - chave:** Bioética, crianças, vulnerabilidade, pesquisa, medicamentos.

**Abstract**

The present work has as objective to analyze, from bioethics , a case of multicentric research that involves medicine and therapy in children and adolescents, organized by multinational company, through project and opinions driven by a Institutional Review Board (CEP) from the south of Brazil. They are given methodological studied and a chronology of events. It was done an analysis of those documents raising questions about the attitudes taken in the research study. It is essential to emphasize the importance of the CEP, that of multidisciplinary character judges projects with wide importance, raising ethical questions, particularly when it involves vulnerable citizens of research as in the studied case.

**Keywords:** Bioethics, children, vulnerability, research, medicines.

1 – Aluno do Curso de Mestrado em Saúde Pública do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina.

2 – Orientadora. Professora Doutora do Curso de Mestrado em Saúde Pública do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Santa Catarina.

## INTRODUÇÃO

Quando declaramos que um dos princípios éticos na condução de pesquisas com seres humanos é o respeito pelas pessoas, incorporam-se duas convicções: que os indivíduos devem ser tratados como sujeitos autônomos e que as pessoas com autonomia reduzida como crianças e adolescentes, devem ser protegidas <sup>1</sup>.

Nos estudos realizados com crianças e adolescentes, que são considerados seres vulneráveis, muitos são os dilemas éticos com os quais os pesquisadores se deparam <sup>2</sup>.

Com o avanço da ciência, novos medicamentos têm surgido para tratar as doenças que vem sendo estudadas há anos e novas doenças emergentes e reemergentes que estão aparecendo com a mudança cultural e tecnológica envolvendo o ser humano no planeta <sup>3</sup>. Muitos desses estudos são realizados com populações desfavorecidas economicamente, sendo muitas vezes questionáveis o modo de intervenção e o tipo de estudo para se chegar às conclusões científicas <sup>4</sup>.

O presente artigo tem como objetivo analisar a partir da bioética um caso de pesquisa multicêntrica que envolve medicamento e terapêutica em crianças e adolescentes, organizada por empresa multinacional, através do projeto apresentado e dos pareceres elaborados por um CEP.

### **Pesquisa em crianças e adolescentes**

A Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde(CNS) entende que a criança e o adolescente comparados com os adultos apresentam uma situação de substancial diminuição em sua capacidade em consentir a participação em pesquisas, pois estas podem não entender os esclarecimentos sobre a pesquisa e suas características <sup>2</sup>.

Para definição ressalta-se que conforme a Lei Federal nº 8.069 de 13 de Julho de 1990, a qual dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente no Brasil, no artigo 2º, considera-se criança, o sujeito até doze anos de idade incompletos, e adolescente aquele entre doze e dezoito anos de idade <sup>5</sup>.

É necessária uma justificativa especial para convidar indivíduos vulneráveis a participar como sujeitos de pesquisa. No caso de ser selecionados, os meios para proteger seus direitos e seu bem-estar devem ser aplicados de maneira estrita <sup>6</sup>.

Assim, o sujeito vulnerável é, todavia, o sujeito da ampla maioria das pesquisas em

saúde. Por isto mesmo, devem ser encontrados mecanismos durante o planejamento da pesquisa para assegurar que os direitos humanos destes sujeitos sejam contemplados mesmo que ele não tenha plena consciência de quais são ou de que ele é detentor desses direitos <sup>7</sup>.

São inúmeros os relatos de investigações científicas envolvendo crianças. O prof. José Roberto Goldim <sup>8</sup> esclarece que o teste da vacina para varíola humana, realizado por Edward Jenner, em 1768 foi efetuado em uma criança. A mesma situação ocorreu em 1885 com Louis Pasteur quanto testou a sua vacina anti-rábica. Em 1891, Carl Janson, da Suécia informou que suas pesquisas sobre a varíola estavam sendo realizadas em 14 crianças órfãs, apesar do modelo ideal serem bezerros.

A discussão envolvendo crianças em pesquisas científicas e o reconhecimento das mesmas como possuidoras de direitos, acarretou paulatinamente, maiores controles nas investigações, sendo que a primeira norma restritiva ocorreu na Prússia em 1901, onde a Instrução do Diretor das Clínicas e Policlínicas proibiu, explicitamente as pesquisas em crianças <sup>8</sup>.

A esta norma seguiram-se a Lei Nacional na Alemanha, em 1931 e o Código de Nuremberg, de 1947. A Declaração de Helsinki, proposta em 1964 e revista pela última vez em 2000, possibilitou a participação de crianças e adolescentes em pesquisas na área de saúde, desde que ocorresse o consentimento dos responsáveis <sup>8</sup>.

No âmbito nacional, existe a possibilidade de participação de crianças e adolescentes em pesquisas científicas, havendo a necessidade do consentimento do responsável e a informação do menor, em respeito ao princípio da autonomia. Nesse sentido, encontra-se a Resolução 041/95 do Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente (Conanda), que no artigo 12 estabelece: “Direito de não ser objeto de ensaio clínico, provas diagnósticas e terapêuticas, sem consentimento informado de seus pais ou responsáveis e o seu próprio, quanto tiver discernimento para tal”. Na mesma direção, a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, que no item IV3, “a”, especifica: “Em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em sua capacidade de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade” <sup>9</sup>.

Estas normas, surgiram após a promulgação da Constituição Federal e do Estatuto da Criança e do Adolescente(ECA), que representam o marco para o reconhecimento da

cidadania infantil, contemplando-os com o direito à vida, à saúde e à dignidade, implicando numa nova visão em relação às populações vulneráveis quanto à bioética<sup>9</sup>.

### **Questões éticas referentes à indústria farmacêutica**

A autora Márcia Angell em seu mais recente livro<sup>10</sup>, aborda a indústria farmacêutica nos Estados Unidos da América (EUA), elucidando repercussões em nível mundial e que utilizamos para abordar os assuntos referentes a essa questão.

A indústria farmacêutica traz como jargão para todas as suas justificativas de estudos, preços e artimanhas a questão da importância da pesquisa e desenvolvimento(P&D) para a população. Observa-se hoje que a P&D, é uma parte pequena dos orçamentos das grandes empresas do setor farmacêutico – um valor ínfimo comparado ao marketing e administração. Essa vem sendo de longe a indústria mais lucrativa dos EUA, porque não se arriscar a falar do mundo. Os preços têm pouca relação com os custos e poderiam sofrer cortes drásticos sem chegar nem mesmo perto de ameaçar as atividades de P&D<sup>10</sup>.

Como afirma Márcia Angell<sup>10</sup>, a indústria farmacêutica não é particularmente inovadora. Podem-se contar nos dedos os medicamentos verdadeiramente importantes que foram levados ao mercado nos últimos anos. Em sua grande maioria, eles se baseavam em pesquisas financiadas com recursos dos contribuintes, realizadas em instituições acadêmicas, pequenas empresas de biotecnologia ou nos *National Institutes of Health* (NIH – Institutos Nacionais de Saúde). A grande maioria de medicamentos “novos” não é “nova”, de modo algum, mas apenas variações de drogas anteriores já em venda no mercado. A preocupação com a perda das patentes de medicamentos predomina na hora da pesquisa de um novo produto ou na mudança da molécula de um já existente, sem o risco de dar errado as vendas e a aceitação no mercado<sup>10</sup>.

A questão de pesquisa do medicamento estudado com placebo é outro fator relevante que mascara muitas vezes os resultados. Ainda que a comparação com outros medicamentos com resultados comprovados, seria uma boa maneira de provar eficiência e resolução para uma nova droga em estudo, os estudos contra-placebo são utilizados de um modo quase generalizado<sup>10</sup>.

No caso dos Estados Unidos, que foi o caso analisado por Márcia Angell(2007), verifica-se que a indústria dos remédios dificilmente pode ser considerada um modelo de livre-iniciativa. Ela é totalmente dependente dos monopólios concedidos pelo governo – nas formas de patentes e direitos exclusivos de comercialização, aprovados pela FDA - Órgão Americano de Controle de Drogas e Alimentos (*Food and Drug Administration* - FDA) dos

EUA. Isso faz as indústrias serem extremamente criativas na hora de elaborar os medicamentos que mais tempo os beneficiará em termos de ganho de patentes e direitos<sup>10</sup>.

Os custos com os medicamentos de fato são altos, e esse valor está crescendo 12% ao ano (em 1999, era de 18%). O aumento no gasto com remédios, reflete, em partes quase iguais, o fato de que as pessoas estão tomando muito mais medicamentos do que antes<sup>10</sup>.

## **METODOLOGIA DO ESTUDO**

O caso de pesquisa apresentado, trata-se de dados dos documentos de uma pesquisa multicêntrica internacional para testar um medicamento em crianças e adolescentes realizado por empresa multinacional, analisado e supervisionado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

O caso estudado e relatado neste artigo, ocorreu em um hospital infantil da região sul do Brasil que participou como centro de pesquisa.

A coleta de dados para o estudo da pesquisa relatada se deu através da consulta ao projeto e pareceres em um CEP da região sul do Brasil no período de 2005 a 2008.

Para a realização da pesquisa que resultou nesse artigo, o CEP que analisou, aprovou e acompanhou o projeto de estudo em questão foi contactado através de seu coordenador, informado sobre os objetivos da pesquisa, e ao mesmo tempo questionado sobre o interesse em participar do estudo.

Após a aceitação do CEP, e respeitados os critérios de inclusão no estudo, foram analisados os projetos e os pareceres do CEP, a respeito das pesquisas multicêntricas que solicitaram aprovação do mesmo para serem realizadas em um hospital infantil da região sul de Brasil. Dentre os quais foi escolhido uma para a realização deste artigo.

Os dados colhidos foram apresentados e organizados de acordo com o objetivo geral do estudo, dividindo-o em duas etapas:

-1ª etapa: foram descritas e analisadas as etapas do processo de condução dessas pesquisas perante as exigências do CEP, nos anos de 2005 a 2008.

-2ª etapa: foram realizadas reflexões éticas sobre os conceitos de autonomia, vulnerabilidade, pesquisa em criança e indústria farmacêutica, vinculados com os temas centrais do estudo, a partir de autores de referência na área de bioética.

Quanto aos aspectos éticos do estudo, os autores seguem as normas diretrizes da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e demais normas e leis vigentes na legislação do país, relacionadas à pesquisa com seres humanos. O mesmo foi submetido para apreciação ao Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Joana de Gusmão, de Florianópolis-SC, e aprovado através do Parecer Consubstanciado número 054/2007.

## RESULTADOS

Os estudos aconteceram paralelamente em 9 países (Estados Unidos, Argentina, Brasil, Bulgária, Chile, Lituânia, México, Sérvia e Uruguai).

Ao total foram recrutados 54 centros referência local no tratamento para a doença em estudo. Sendo consequentemente: nos Estados Unidos 24 centros, na Argentina 8 centros, no Brasil 6 centros (3 deles na região sul do país), na Bulgária 2 centros, no Chile 5 centros, na Lituânia 1 centro, no México 6 centros, na Sérvia 1 centro e no Uruguai 1 centro.

Trata-se de um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, para avaliar a eficácia e segurança de um medicamento em pó para inalação em sujeitos com afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância, ou seja, uma nova forma de aplicação deste fármaco.

Já existe no mercado uma solução contendo o medicamento estudado, para uso inalatório, e a segurança clínica dessa droga já foi demonstrada. O estudo propõe a utilização de uma nova combinação fármaco-dispositivo (cápsulas aplicadas com inalador de pó seco).

Os estudos de medicamentos segundo Angell, 2007<sup>13</sup> classificados em ensaios clínicos são divididos em três fases. Na fase I o medicamento é dado a um número pequeno de voluntários geralmente normais, são determinados os níveis seguros de dosagem, estudados o metabolismo da droga e os efeitos colaterais. Na fase II, o estudo envolve até centenas de pacientes portadores de doença ou condição médica pertinente ao caso estudado; os medicamentos são administrados em doses diferentes, e os efeitos são comparados com um grupo de pacientes que não receberam o medicamento. Na fase III, os estudos avaliam a segurança e eficácia do medicamento em números maiores de pacientes (de centenas a dezenas de milhares, ou em larga escala), e quase sempre envolvem um grupo de comparação.

Na fase I da pesquisa estudada foram observadas tosse reversíveis leves e moderadas, e ainda agravamento da tosse, parageusia, hemoptise, irritação na garganta, aumento do lacrimejamento e broncoespasmo.

A pesquisa traz como objetivo principal a demonstração da eficácia da administração da droga duas vezes ao dia, durante 28 dias, versus placebo, medida pela alteração percentual relativa do volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1) a partir da avaliação de referência (1ª semana/1º ciclo/1º dia) até o término do 1º ciclo de administração (5ª semana/ 1º ciclo/ 28º dia).

Os objetivos secundários foram avaliar a segurança e a eficácia do medicamento quando administrada a sujeitos tratados durante mais de um ciclo.

A justificativa do estudo afirma que o medicamento hoje utilizado requer o uso de nebulizador a jato, conectado a um compressor o que demanda tempo para o preparo do equipamento, e aproximadamente 20 minutos para sua aplicação. Considerando que o portador de afecções respiratórias decorrentes da doença genética detectada na infância utiliza vários medicamentos rotineiramente, esta sobrecarga acarreta riscos de não adesão ao tratamento. A forma de aplicação de cápsulas aplicadas com inalador de pó seco foi concebida para reduzir o tempo de administração e aumentar o conforto e adesão ao tratamento desses pacientes.

A metodologia adotada na pesquisa relatada compõe-se de um estudo randomizado, com 3 ciclos e 2 grupos experimentais. Os sujeitos elegíveis foram randomizados para os grupos que receberam cápsulas com o medicamento aplicadas com inalador de pó seco ou placebo, numa proporção 1:1 para o 1º ciclo, utilizando um procedimento de distribuição adaptável, para obter equilíbrio entre os dois grupos de tratamento quanto às seguintes covariáveis: região (Europa, Estados Unidos/Canadá, América Latina), idade ( $\geq 6$  a  $<13$  anos,  $\geq 13$  a  $<20$  anos) e VEF1 na avaliação de referência ( $\geq 25$  a  $<50\%$  do previsto,  $\geq 50$  a  $\leq 75\%$  do previsto). O primeiro ciclo é duplo-cego.

Após completarem o 1º ciclo, todos os sujeitos recebem mais dois ciclos de cápsulas com o medicamento aplicadas com inalador de pó seco. Cada ciclo consiste de 28 dias de tratamento seguidos de 28 dias sem tratamento. No 2º e 3º ciclo os sujeitos seriam informados do tratamento que receberam.

Aproximadamente deveriam ser estudados 140 sujeitos com afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância (VEF1  $\geq 25$  a  $\leq 75\%$  do previsto), com  $\geq 6$  a  $<20$  anos de idade infectados com uma bactéria específica; aproximadamente 70

sujeitos em cada grupo de tratamento. O tamanho da amostra seria estimado novamente em uma análise intermediária com um limite superior total de 220 sujeitos.

A duração esperada total do tratamento ocorreria em 24 semanas.

Em relação ao tratamento experimental e controle, durante cada um dos 3 ciclos, o tratamento experimental deveria ser constituído por quatro cápsulas de medicamento, em doses ativas de uma quantidade pré-determinada de mg por cápsula, inaladas duas vezes ao dia durante 28 dias (sob tratamento), seguidos de 28 dias sem a administração do tratamento do estudo(sem tratamento).

A respeito do tratamento controle, deveria ser constituído por 4 cápsulas de placebo, inaladas duas vezes ao dia durante 28 dias, seguidos de 28 dias sem este tratamento. Durante o segundo e o terceiro ciclos, os sujeitos do grupo de controle receberiam o tratamento experimental na mesma posologia que os sujeitos do grupo experimental.

Como critérios de avaliação da eficácia verificaram-se primeiramente uma variável principal de eficácia: Alteração relativa do VEF1 percentual previsto a partir da avaliação de referência(1ª semana/1º ciclo/1º dia) até o término do 1º ciclo de administração(5ª semana/1º ciclo/28º dia). Foram também verificadas variáveis secundárias da eficácia, variáveis microbiológicas e variáveis exploratórias.

### **Considerações éticas da pesquisa estudada – apresentadas pela empresa patrocinadora**

O protocolo da pesquisa objeto de estudo afirma que seu início será condicionado a confirmação por escrito do CEP ou do Conselho Examinador Institucional(*IRB – Institutional Review Board*), onde o mesmo declara estar devidamente constituído e cumpre as normas do FDA dos EUA e as regulamentações locais.

O estudo deveria ser conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki( a versão mais recente) e com as Boas Práticas Clínicas(GCP), conforme as diretrizes da Conferencia Internacional de Harmonização(ICH). Este estudo é especificamente fundamentado em experimentos laboratoriais e em animais e segue as condutas adequadas; sendo realizado segundo um protocolo revisado e aprovado por um CEP(ou *IRB*) e conduzido por profissionais qualificados tanto do ponto de vista científico como médico; os benefícios deste estudo deveriam ser proporcionais aos riscos; os direitos e bem-estar dos sujeitos deveriam ser respeitados; os médicos que realizam o estudo não acreditam que os riscos excedessem os possíveis benefícios; cada sujeito deveria fornecer seu consentimento livre e esclarecido assinado(ou representante legal se aplicável) antes da realização de qualquer teste ou procedimento solicitado pelo protocolo.

Deveria ser obtido de cada sujeito, antes da inclusão no estudo, um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE), seguindo normas da Declaração de Helsinki, as GCP da ICH e as regulamentações vigentes no país e nos EUA, e o Código de Regulamentações Federais para Proteção de Participantes Humanos de Pesquisas. O pesquisador deveria preparar o TCLE, um Termo de Consentimento(TC) para menores ou adultos incapazes(em geral designado “assentimento”, se exigido pelas regulamentações locais ou pelo CEP)

Cada documento deveria ser encaminhado à empresa patrocinadora para obtenção da aprovação antes de submetido ao CEP. A empresa patrocinadora e o CEP deveriam aprovar os documentos antes que sejam implementados. Se um sujeito for incapaz de assinar o TCLE, um representante legal poderá assinar pelo sujeito. Se o consentimento for obtido por um representante legal, será necessário obter também o assentimento do sujeito, se exigido pelas regulamentações locais ou pelo CEP pertinente. O pesquisador fornecerá uma cópia do TCLE e do assentimento(se aplicável) a cada sujeito(ou representante legal) e manterá outra cópia no arquivo de registros do sujeito.

Os sujeitos podem desistir da participação no estudo quando quiserem, sem sofrerem preconceitos. Se um sujeito(ou representante legal) retirar o consentimento, mas não revogar a autorização da HIPAA(lei federal norte americana de portabilidade e responsabilidade de planos de saúde) , quando aplicável, a patrocinadora do estudo terá pleno acesso aos registros/laudos médicos do sujeito, inclusive informações sobre o encerramento. Se um sujeito(ou representante legal) retirar o consentimento e revogar a autorização da HIPAA, o sujeito será retirado do estudo e a empresa patrocinadora terá pleno acesso a todos os registros/laudos médicos anteriores à data e horário da revogação por escrito.

O caráter cego do estudo(onde nesse caso, o paciente e o pesquisador não sabem que tipo de tratamento recebe o sujeito, se placebo ou medicamento) poderia ser rompido para emergências durante o primeiro ciclo exclusivamente quando o conhecimento do grupo de tratamento do sujeito for necessário para subseqüentes condutas médicas no paciente. No caso de necessidade de envio de registro de segurança a uma agência regulatória pelo patrocinador, também poderia ser rompido o caráter cego. Assim como, haveria o rompimento do caráter cego após o término do estudo clínico e encerramento do banco de dados.

### **Eventos adversos**

Sobre os eventos adversos(EA): todos os EA deveriam ser acompanhados até a resolução ou, se for determinado que trata-se de um EA crônico, até que a causa ou o

diagnóstico seja identificado. Se não for possível solucionar um EA até o término do estudo, o pesquisador e o supervisor médico deveriam realizar avaliações clínicas para decidir se é justificável continuar o acompanhamento do EA.

Fica definido EA como qualquer ocorrência médica desfavorável sofrida pelo sujeito de uma pesquisa clínica que recebeu um produto farmacêutico, em qualquer dose, e que não necessariamente apresenta relação causal com o tratamento. O EA pode ser definido como leve quando não houver limitações das atividades usuais. Moderado, quando há algumas limitações das atividades usuais e graves quando há incapacidade para executar as atividades usuais.

A relação entre o tratamento do estudo e um EA deveria ser determinada pelo pesquisador com base nas definições de EA não relacionado, possivelmente relacionado e provavelmente relacionado.

Todos os EAS(efeitos adversos sérios) considerados ou não relacionados ao estudo, deveriam ser imediatamente comunicados a empresa patrocinadora(dentro de 24h). Seriam registrados todos os EAS que ocorrerem após a assinatura do TCLE, mesmo que o sujeito não tenha recebido o produto sob pesquisa por ocasião dos eventos. Os relatos de EAS ao CEP deveriam ser realizados de acordo com os procedimentos operacionais e políticas padrão do CEP. Deveria ser fornecida a empresa patrocinadora documentação adequada demonstrando que o CEP foi devidamente notificado.

EAS assim são definidos: que provoquem morte; constitua uma ameaça a vida; requeira hospitalização; ou prolongamento da hospitalização em curso; cause uma incapacidade ou deficiência persistente ou significativa; provoque anomalia congênita ou defeito de nascimento, represente um evento médico importante e significativo, o qual, segundo julgamento médico apropriado, poderá por o sujeito em risco ou exigir intervenção médica ou cirúrgica para evitar um dos outros resultados acima citados.

### **Cronologia**

A cronologia apresentada traz de uma forma organizada a ordem e data dos acontecimentos do projeto de pesquisa que foi estudado, ou seja, a pesquisa de uma nova forma de aplicação de um fármaco para afecções respiratórias decorrentes de uma doença genética detectada na infância.

Em 2004, o estudo é dado início nos Estados Unidos, a partir da realização de um seguro de US\$ 5.000.000, sendo este aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em abril de 2005.

No Brasil, especificamente no centro de pesquisa estudado, o mesmo deu entrada em julho de 2005, com aprovação em outubro de 2005, estando liberado pela CONEP em novembro do mesmo ano após duas análises.

Em janeiro de 2006 houve edição de novo protocolo com alteração de itens para a coleta e edição da nova brochura do pesquisador sem alterações consideráveis. Em junho de 2007 foi editada nova brochura com informações relevantes a cerca da suspensão parcial do estudo que teria ocorrido em setembro de 2006.

Durante o estudo foram apresentados 3 TCLE diferentes, decorrentes de mudanças solicitadas pelo CEP responsável e pela mudança de protocolo da empresa administradora da pesquisa.

Houve mudança da empresa que administra a pesquisa no Brasil (*CRO – Central Research Organization*) no início de 2006, assim como a patrocinadora do estudo que incorporou a indústria farmacêutica iniciante.

Em setembro de 2006 o CEP recebeu a denúncia de que uma das crianças que descontinuaram o estudo, nesse centro de pesquisa estudado, havia tido reação adversa ao medicamento em teste. Foi solicitado ao pesquisador que apresentasse relatório do caso e o evento foi classificado como não relacionado ao estudo em 19 de dezembro de 2006.

O estudo foi suspenso parcialmente em setembro de 2006 pela patrocinadora, sendo encerrado em fevereiro de 2008, por orientação do FDA, devido à degradação química gerada pelo placebo utilizado no estudo.

Nesse centro participaram do estudo 5 sujeitos, sendo que 2 estavam na pesquisa na data do encerramento do estudo e 3 haviam sido descontinuados precocemente.

### **Os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE) utilizados na pesquisa realizada**

- Versão de anuência 1.0 de 4 de março de 2005
- 1° TCLE: versão 1.0 de 4 de março de 2005
- 2° TCLE: versão 1.0 de 4 de março de 2005 – 3ª revisão de 06/02/2006
- 3° TCLE: versão 2.0 de 18 de abril de 2006.

A Versão de anuência e o 1° TCLE conforme parecer da CONEP diz que O TCLE está dividido em dois documentos: um de explicação e outro de autorização e assinatura e foi solicitado unir os dois documentos em um só. Após isso feito foram apresentados os demais

TCLE que não trouxeram significativas mudanças no teor. Ao mesmo tempo, foram melhor explanados os procedimentos, assim como as devidas mudanças de protocolos no decorrer do estudo

No 1º TCLE apresentado para análise pela CONEP, solicitou-se além da união dos dois documentos( anuência e TCLE) que no item relativo a danos fosse retirada a palavra “razoáveis” quando se refere aos cuidados médicos e o acréscimo que em caso de danos recorrentes do estudo, além de tratamento adequado, o sujeito da pesquisa terá direito à indenização, o que foi realizado na versão posterior.

No que se refere ao 2º TCLE (versão 1.0 de 4 de março de 2005 – 3ª revisão de 06 de fevereiro de 2006) apesar de terem sido apresentadas de forma sucinta as alterações propostas, o CEP solicitou que fossem apresentadas as justificativas que motivaram as referidas alterações, bem como, fossem dados esclarecimentos sobre a frase: “ Este escarro poderá ser induzido pelo médico, com uso de alguma solução se ele achar necessário”. Assim também, o CEP solicitou que fosse incluído item no TCLE prevendo o ressarcimento de gastos advindos de transporte e estadia, aos sujeitos da pesquisa para a consulta de triagem, uma vez que implicará no deslocamento dos mesmos, de suas cidades de origem para a cidade da pesquisa, ou para o hospital centro da pesquisa, quando residentes na mesma cidade.

E em 02 de junho de 2006 o pesquisador envia ao CEP o 3º TCLE versão 2.0 de 18 de abril de 2006, apresentando as solicitações feitas pelo CEP, porém sobre a indução do escarro, a resposta somente foi dada após carta enviada ao pesquisador, sendo respondida em 23 de junho de 2006 referindo-se que o mesmo será feito como já é de rotina nos centros de internação, com solução salina hipertônica, a qual não traz nenhum risco ao paciente, ou caso não seja possível a coleta será executada diretamente com uma espátula com algodão(*swab*).

Todos os TCLE apresentados são extensos, e variaram de 17 a 21 páginas. A forma de apresentação aos sujeitos de pesquisa decorreria com a entrega e explicação do mesmo por um profissional responsável e participante no estudo, aos responsáveis legais pelas crianças e às crianças estudadas quando possível para assinarem também a anuência ao TCLE.

Em todas as versões de TCLE apresentadas ao CEP foram realizados questionamentos de ordens diversas, e detalhadas, o que demandou tempo e atenção dos pareceristas e avaliadores do CEP, sendo cumpridas pelo pesquisador para posterior aprovação.

Se tivéssemos utilizado o Índice de Legibilidade de Flesch – Kincaid e Índice de Facilidade de Leitura de Flesch que são instrumentos para avaliar a compreensão e facilidade de leitura dos TCLE, certamente encontraríamos números que decifram a difícil compreensão

dos TCLE pelo grande número de palavras e folhas constantes, assim como a interpretação da leitura que pode ser considerada difícil pelos mesmos motivos <sup>11,12</sup>.

### **Das reações adversas ocorridas no estudo**

Durante a ocorrência do estudo foram relatadas quatro reações adversas. Duas das reações adversas apresentadas foram relatadas pelos investigadores como reação adversa séria, uma reação relatada como não associada à medicação do estudo e outra reação adversa relatada não foi expressa sua relação pelo investigador responsável.

Uma das reações adversas ocorridas foi relatada no Brasil, uma nos Estados Unidos e duas na Sérvia.

Das reações apresentadas foram declaradas:

- Exacerbação da infecção pulmonar; apresentando sintomas de declínio da função pulmonar, tosse produtiva, hipóxia e dispnéia. Associada a medicação do estudo.

- Exacerbação pulmonar; apresentando sintomas de dispnéia, cianose, e tosse produtiva. Associada a medicação do estudo.

- Broncopneumonia com derrame pleural a esquerda, com cultura de escarro positiva a *Pseudomonas Au* e *Staphylococcus aureus*. Considerado quadro de pneumonia incomum a doença de base. Não associada à medicação do estudo.

- Endobronquite; apresentando sintomas de dor abdominal, hipoglicemia, tosse, fadiga. Não foi expressa sua relação pelo investigador responsável

### **Dos relatórios de violação de protocolo**

A violação de protocolo é caracterizada por qualquer ação, seja por parte dos sujeitos do estudo ou dos pesquisadores, que descumpra as normativas adotadas no protocolo de estudo da pesquisa.

Quaisquer ações devem ser comunicadas para que não impeçam o bom andamento e padronização do estudo que deve manter os parâmetros de pesquisa iguais nos 54 centro onde ocorre a pesquisa concomitantemente.

Quando a violação é detectada, essa deveria ser comunicada a empresa que administra a pesquisa e ao CEP e as providências necessárias serem tomadas, desde o simples reparo da ação errônea realizada até a exclusão do paciente do estudo, quando de faz necessário para não alterar o protocolo de pesquisa implementado.

No centro de pesquisa estudado foram relatadas três violações de protocolo no decorrer do estudo: uma na qual o foi coletado sangue do paciente anteriormente a assinatura

do TCLE. Outra onde dois pacientes foram excluídos do estudo, um por não relatar o Efeito Adverso, dentro das 24h previstas para tal e outro por fazer uso de 2 doses do medicamento no período da manhã no 29º dia do terceiro ciclo do estudo.

## **REFLEXÕES ÉTICAS SOBRE PESQUISAS MULTICÊNTRICAS E VULNERABILIDADE**

Pode-se notar que no desenvolver do projeto de pesquisa analisado, o CEP manteve como posicionamento os preceitos éticos da legislação vigente no país. Seguiu veemente a Resolução 196/96 do CNS, com a ressalva de ter se precipitado no envio da primeira comunicação do estudo à CONEP, sem parecer consubstanciado do CEP e a Folha de Rosto com campo sem preenchimento.

Quanto à empresa patrocinadora e gestora do estudo, apesar do comprometimento dado por escrito de todas as regulamentações vigentes no país e em nível internacional, ficam algumas pendências relacionadas às questões éticas abordadas no estudo.

É consenso de diversos autores abordados nesse trabalho que todos os indivíduos devem ser tratados como agentes autônomos e que as pessoas com autonomia reduzida, no momento de fornecer seu consentimento, devem ser protegidas; casos que também são referendados pela Resolução 196/96 do CNS.

Levanta-se a questão do TCLE, que se apresenta em grande volume, nas suas diferentes versões de 17 a 21 páginas, o que gera para o sujeito da pesquisa a dificuldade de verificar ou encontrar achados que o façam não concordar em participar da pesquisa, além da dificuldade para compreensão, leitura, assim como a interpretação dos mesmos. Se fizéssemos uma avaliação baseada no Índice de Legibilidade de Flesch – Kincaid e Índice de Facilidade de Leitura de Flesch <sup>11</sup> que são instrumentos para avaliar a compreensão e facilidade de leitura dos TCLE, certamente encontraríamos números não favoráveis aos modelos de TCLE apresentados no estudo, isso por todos os motivos apresentados.

Para promover a autonomia dos sujeitos, perante um projeto de pesquisa ligado a um centro de tratamento de uma doença específica, não basta somente o aporte financeiro da empresa farmacêutica que propõe o estudo, mas também, é necessário o respeito aos preceitos éticos dos profissionais envolvidos, além do comprometimento destes com os sujeitos de pesquisa.

É difícil nesses casos dicotomizar as questões relacionadas à autonomia do sujeito e a

vulnerabilidade em que se encontram no momento da pesquisa, além disso, separar o fato de esses sujeitos serem crianças.

A autonomia dos sujeitos de pesquisa muitas vezes se vê subjugada frente aos profissionais que acompanham o estudo, que são as pessoas possuidoras do conhecimento a respeito da doença e possuem o poder de determinar uma condição melhor de vida sem afecções decorrentes da doença e até mesmo a cura de determinadas afecções.

A vulnerabilidade aparece frente a essa situação de uma maneira clara quando os sujeitos acabam se tornando reféns de toda a tecnologia e poder dos profissionais que os cuidam. Tratando-se de países em desenvolvimento, como é o caso do Brasil, em muitas situações a maneira de se conseguir uma forma melhor de tratamento ou cuidado para a doença é através da participação de um grupo de estudo ou sendo sujeito de pesquisa.

A situação de vulnerabilidade em que se encontram os sujeitos com doenças, aptos a participar dos estudos, os deixa ainda mais vulneráveis se pensarmos que em muitos casos para se conseguir um bom local de internação ou um bom atendimento da equipe de saúde, esses sujeitos somente terão essa possibilidade quando estiverem recrutados para terem seu corpo como objeto de pesquisa.

Para realizar pesquisas em crianças é necessário que se tenha uma justificativa especial, o que no caso de pesquisa com medicamentos não fica muito difícil elaborar essa justificativa, visto a enorme potencialidade que o ser humano tem de escrever frases, contos e livros de maneira criativa e convincente em todas as áreas de atuação. Cabe lembrar que além de as crianças não serem adultos em miniaturas, seu organismo reage de inúmeras maneiras diferentes que no adulto, os deixando muito mais vulneráveis e com autonomia reduzida em relação ao sujeito de maior idade. Contudo, é importante também conhecermos a forma de atuação dos medicamentos nessa parcela de seres humanos tão especiais que está em fase de desenvolvimento, mas essa deve ser feita com cautela muito maior que nos adultos, produzindo testes rígidos anteriormente em modelos de laboratório; ou em animais quando for a necessidade do produto, para que o ser humano criança nesse momento da vida não seja alvo de estudos mal conduzidos que deixe seqüelas ou que os leve até o óbito como em alguns casos já relatados. Tem-se como exemplo recente, a denúncia trazida pela revista *Argentina Noticias*<sup>13</sup>, que relata a morte de 13 crianças que participaram de um protocolo de pesquisa sobre uma vacina para pneumonia e otite patrocinado pela multinacional Glaxo Smith Kline. O que não fica relatado nem esclarecido na justificativa do estudo é que os médicos, bioquímicos, enfermeiras que participam do estudo recebem uma alta remuneração por cada paciente inserido na pesquisa. No caso da vacina para pneumonia o valor é de 400 dólares por

paciente. O salário de um bioquímico em Santiago Del Estero é de 333 dólares mensais, enquanto que o do mesmo profissional que trabalhou para essa pesquisa atinge 1500 dólares .

Outro ponto a ser questionado, é o número de pesquisas que se referem verdadeiramente a medicamentos de inovação. Muitas de pesquisas feitas; como já alertado por Márcia Angell <sup>10</sup>, não passam de medicamentos de cópia ou mudança, simplesmente, da cor ou do nome para que possam ganhar mais tempo na concessão de patentes e direitos de venda. Ter uma boa base de referencial de estudo e de medicamentos similares facilitaria e muito a quem julga e autoriza a realização desses projetos a poder decifrar e desvendar quais são os medicamentos que realmente são inovadores e não cópias ou similares de medicamentos já existentes.

Outro ponto a ser questionado é o número de empresas que tem se especializado em trabalhos de pesquisa: as chamadas CRO (*Central Research Organization*) ou em português “Organizações para Pesquisa por Contrato”. Essas empresas terceirizam todo o trabalho de pesquisa proposto pelas empresas multinacionais e gerenciam profissionais e instituições nos mais diversos países, nos quais são desenvolvidos os estudos. As CRO possuem um papel importante nesses estudos: elas estão presentes no país onde o estudo se realiza, fazem a intermediação entre pesquisadores e sujeitos, além de adequar processos e situações da pesquisa as legislações locais. Ter procedimentos éticos para a condução adequada desses estudos e para a condução dos profissionais que para elas trabalham é essencial para que uma CRO seja considerada apta ou de boa índole ao trabalho que se propõe. O que lamentavelmente nem sempre acontece podendo tomar como exemplo vários estudos denunciados na mídia internacionalmente nos últimos anos, tais como o de transmissão vertical HIV mãe- filho na África realizado em 99-2000 ou o estudo mais recente para descoberta de um novo vetor de transmissão da malária realizado no Estado do Amapá em 2005.

Contudo é importante antes mesmo das CRO; e das multinacionais patrocinadoras dos estudos, que os profissionais envolvidos apenas sigam seus códigos de ética profissional, zelando sempre pela saúde e qualidade na prestação do atendimento ao paciente ou sujeito de pesquisa, especialmente se o torna vulnerável pelas diversas situações em que se encontra. Conhecer a Resolução 196/96 e os códigos de ética profissional, e cumpri-los a regra, é essencial para um bom trabalho de desenvolvimento da saúde, o que garantiria um bom e adequado serviço a todos os que dele necessitam, mesmo em condições físicas e estruturais que conhecemos, e que em um país de extensão continental como o nosso nem sempre é capaz encontrar a mesma estrutura em todas as regiões.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O artigo apresentado analisou a partir da bioética, um caso de pesquisa multicêntrica que envolve medicamento e terapêutica em crianças e adolescentes, organizada por empresa multinacional, através do projeto apresentado e dos pareceres elaborados por um CEP.

Questiona-se em relação à empresa patrocinadora quanto à questão de suspensão do estudo em 22 de janeiro de 2008, somente após recomendação do FDA. Desde 20 de setembro de 2006 a entrada de novos pacientes foi suspensa, permanecendo o estudo em suspensão parcial com a alegação de alteração química ocorrida no placebo, que pode exibir propriedades broncoconstritoras em animais de laboratório, e não havia dados publicados sobre a segurança da inalação em humanos. Será que a empresa não tomou conhecimento desses estudos antes do início do projeto que previa a inalação de um pó químico? Ressalta-se que a empresa preocupa-se em seguir normas e padrões éticos da pesquisa, através de resoluções internacionais, americanas e do país onde ocorre a pesquisa, no nosso caso a Resolução 196/96. Deve estar fundamentada na experimentação prévia realizada em laboratórios, animais ou em outros fatos científicos; será que foi esquecida essa informação ou passou despercebida por todos os órgãos reguladores e pesquisadores?

A alegação e justificativa de adesão no tratamento para a adequação do medicamento em estudo para um novo meio de administração é louvável, visto que a adesão em tratamentos crônicos é um importante fator para o sucesso, especialmente em doenças onde o número de procedimentos e medicamentos é grande. Ao mesmo tempo será que é suficiente para colocar em risco seres humanos vulneráveis pela doença, e ainda crianças? Resta o questionamento e a associação pode ser feita com o número de relatos de reações adversas.

O número de reações adversas que chegaram ao conhecimento do CEP foram quatro, relatados nos cinquenta e quatro centros onde a pesquisa estava em realização. Duas das reações adversas apresentadas foram relatadas pelos investigadores como reação adversa séria, uma reação relatada como não associada à medicação do estudo e outra reação adversa relatada não foi expressa sua relação pelo investigador responsável.

Como o CEP recebeu em setembro de 2006 a denúncia de que uma das crianças que descontinuaram o estudo no centro de pesquisa estudado havia tido reação adversa ao medicamento em teste, e após foi solicitado ao pesquisador que apresentasse relatório do caso com a classificação do evento, não há informações que o mesmo caso possa ter acontecido em

outros centros de estudo. Levanta-se o questionamento se o mesmo não possa haver ocorrido em outros centros de pesquisa e os efeitos adversos não classificados como tal, visto a questão da alteração química do placebo?

A Resolução 196/96 trás a luz a importância do CEP, que de caráter multidisciplinar e com representantes de todas as áreas de estudo e da sociedade possam julgar projetos de ampla importância, levantando as questões éticas envolvidas de uma forma sempre a garantir os preceitos bioéticos dos sujeitos pesquisados.

Pressupõe-se que a pesquisa científica deve ser sempre incentivada, desde que esteja adequada em relação aos critérios éticos e metodológicos aceitos pela própria comunidade de pesquisadores e pela sociedade em geral. É necessário que os cientistas, frente a seus dilemas, sintam-se apoiados por legislações e discussões estabelecidas anteriormente.

A Bioética bem como os códigos de ética existentes não visam a restringir iniciativas de estudos e de ações envolvendo seres humanos. Estes documentos, reflexões e artigos visam a problematizar ações na área da saúde, promovendo a formação de uma rede de serviços e estudos. A Bioética alicerçada nas pesquisas com crianças e adolescentes busca resguardar de maneira prioritária o bem-estar dos participantes da pesquisa. Paralelamente, deve ser capaz de oferecer segurança aos pesquisadores que trabalham com populações vulneráveis.

Contudo, a pesquisa em seres humanos é tema de extrema importância não só para a Saúde Pública, mas para toda a sociedade, a qual possui o direito de conhecer o que acontece durante o desenvolvimento dos “novos medicamentos”. A necessidade de revelar o caminho que passa pelo desenvolvimento científico e tecnológico e o mercantilismo industrial, tendo como objeto de consumo a saúde do ser humano, é extrema. E por isso, contar com resoluções e organismos de controle social como os CEPs, que possuem representantes da comunidade, é fundamental para evitarmos que a saúde da população não seja conduzida por bons caminhos.

## REFERÊNCIAS

- 1 . Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde; v. II; 2006.

2 . Silva NL; Lisboa C; Koller SH. Bioética na Pesquisa com Crianças e Adolescentes em Situação de Risco: dilemas sobre o consentimento e a confidencialidade. DST - J bras Doenças Sex Transm 2005; 3(17 vol): 201-206.

3 . Com Ciência. Pesquisas clínicas com crianças causam impasses éticos. <http://www.comciencia.br/reportagens/2005/12/07.shtml> (Acessado em: 14 de maio de 2006).

4. Caponi, S. A biopolítica da população e a experimentação com seres humanos. Ciência & Saúde Coletiva 2004; 2(9 vol): 445-455.

5. Presidência da República – Casa Civil – Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.069 de 13 de Julho de 1990. <http://www.planalto.gov.br/ccivil/Leis/L8069.htm> (Acessado em: 02 abril 2007).

6 . Pessini L; Barchiofontaine CP. Problemas atuais de bioética. 7 ed. São Paulo: Editora Loyola; 2005.

7 . Portal Médico. Autonomia reduzida e vulnerabilidade: liberdade de decisão, diferença e desigualdade. GUIMARAES MCS; NOVAES S C. <http://www.portalmedico.org.br/revista/bio1v7/autonomia.htm> (Acessado em: 03 de agosto de 2007).

8 . Bioética: Bioética e interdisciplinariedade, Goldim, JR. <http://www.ufrgs.br/hcpa/bioetica> (Acessado em: 02 de agosto de 2007).

9 . Ferreira LAM. A bioética e o Estatuto da Criança e do Adolescente [Artigo do Curso de Pós Graduação Lato Sensu em Interesses Difusos e Coletivos - Módulo Estatuto da Criança e do Adolescente]. Presidente Prudente: Escola Superior do Ministério Público, São Paulo; 2004.

10 . Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito. Rio de Janeiro: Editora Record; 2007.

11 . Bioética: Índices de Legibilidade de Flesch – Kincaid e de Facilidade de Leitura de Flesch. Goldim, JR. <http://www.bioetica.ufrgs.br> (Acessado em: 02 de maio de 2008).

12 . Biondo-Simões MLP, Martynetz J, Ueda FMK, Olandoski M. Compreensão do termo de consentimento informado. Rev Col Bras Cir [periódico na Internet]. 2007; 34(1). Disponível em URL: <http://scielo.br/rcbc> (Acessado em 02 de maio de 2008).

13 . VILLOSIO M F. Entre la salud y el negocio. Noticias de la Semana 2008; ano 31: 1648, 86-89, 26 jul.

**PARTE III - ANEXOS**

Anexo A – e-mail de recebimento do artigo da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina da ACM

From: [cientifico@acm.org.br](mailto:cientifico@acm.org.br)  
To: [jtibola@hotmail.com](mailto:jtibola@hotmail.com)  
Subject: ARTIGO - Revista Arquivos Catarinenses de Medicina  
Date: Thu, 26 Nov 2009 13:41:01 -0300



Boa tarde Juliano,

Recebemos o seu artigo intitulado "A pesquisa de medicamento, multicêntrica internacional em crianças e adolescentes, um estudo de caso a partir da bioética.". Este será enviado ao comitê de avaliação da Revista Arquivos Catarinenses de Medicina da ACM afins de publicação. Assim que obtivermos alguma resposta por parte do avaliador entraremos em contato.

Att.

**Naiara Amália da Silva**  
Depto. Científico – ACM  
Tel.: (48) 3231-0330

Florianópolis, 26 de novembro de 2009.