

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Mestrado em Bioética

Claudionei Cella Pauli

**ANÁLISE, À LUZ DA BIOÉTICA, DO PERFIL DAS PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS DE AUTORES BRASILEIROS, ANTES E APÓS A
HOMOLOGAÇÃO DAS DIRETRIZES ÉTICAS REFERENTES À
PESQUISA CLÍNICA (ENSAIOS) NO BRASIL
("Revisado")**

São Paulo
2013

Claudionei Cella Pauli

**ANÁLISE, À LUZ DA BIOÉTICA, DO PERFIL DAS PUBLICAÇÕES
CIENTÍFICAS DE AUTORES BRASILEIROS, ANTES E APÓS A
HOMOLOGAÇÃO DAS DIRETRIZES ÉTICAS REFERENTES À
PESQUISA CLÍNICA (ENSAIOS) NO BRASIL
("Revisado")**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Bioética do Centro Universitário São Camilo, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Bioética.

Orientador: Prof. Dr. William Saad Hossne
Coorientadora: Profa. Dra. Sonia Vieira

**São Paulo
2013**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani

Pauli, Claudionei Cella

Análise, à luz da bioética, do perfil das publicações científicas de autores brasileiros, antes e após a homologação das diretrizes éticas referentes à pesquisa clínica (ensaios) no Brasil / Claudionei Cella Pauli. – rev. atual. -- São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2013.
133p.

Orientação de William Saad Hossne e Sonia Vieira

Dissertação de Mestrado em Bioética, Centro Universitário São Camilo, 2013.

1. Bioética 2. Ética nos ensaios clínicos 3. Publicações científicas
I. Hossne, William Saad II. Vieira, Sonia III. Centro Universitário São Camilo IV. Título.

Para Mariana, Sônia e Rosalina.

Recordar, em uma página, tantas pessoas que contribuíram, de uma forma ou de outra, com este trabalho e expressar tantos motivos pelos quais agradeço é um grande desafio. Peço vênia se não contemplar a todos ou se não agradecer por tudo, bem como se vou além do âmbito acadêmico.

Agradeço:

Ao Deus de Jesus Cristo;

Aos *meus familiares*, pelo afeto, apoio e auxílio;

Ao meu pai, *Evaldo Pauli*, falecido durante o Curso de Mestrado, pelos bons exemplos, em meio às suas virtudes e limitações;

Ao *Prof. Pe. Leo Pessini* e, em seu nome, à União Social Camiliana, pela oportunidade;

Ao *Prof. Dr. William Saad Hossne*, pelas orientações, pelos ensinamentos, pela amizade, por ensinar Bioética e viver bioeticamente e, sobretudo, pelo inestimável e incansável esforço pela ética nas pesquisas em seres humanos;

A *Profa. Dra. Sonia Vieira*, pela coorientação e pelo cuidado e incentivo em prol da qualidade das publicações científicas;

A todos os *Professores e Professoras do Mestrado* em Bioética;

Aos amigos *Henderson, Pollyana, Ana e Luiz*, pela convivência e, em seus nomes, aos demais *colegas da 7ª Turma* do Mestrado em Bioética;

Aos *colaboradores da Secretaria do Mestrado* em Bioética e da *Biblioteca* do Centro Universitário São Camilo, pela paciência, dedicação e auxílio;

A *todos os amigos*, próximos e distantes, em especial *alunos* para os quais lecionei e leciono e *professores e amigos* com os quais trabalhei e trabalho, pela paciência, compreensão e pelos ensinamentos da convivência.

“A experimentação já produziu vítimas. Isso precisa ser lembrado, para tornar patente a responsabilidade do pesquisador e a necessidade de discutir o assunto. Só assim poder-se-á resgatar o sofrimento daqueles que foram prejudicados pela experimentação”.

“Conduzir experimentos científicos sem qualquer restrição pode levar à perda gradativa de valores e referenciais. O pesquisador passa a encarar a pesquisa não como um trabalho que tem, em princípio, a finalidade de melhorar a qualidade da vida e contribuir para o progresso da ciência, mas como fonte de recursos materiais e possibilidade de publicações”.

Sonia Vieira e William Saad Hossne

Pauli, Claudionei Cella. **Análise, à luz da bioética, do perfil das publicações científicas de autores brasileiros, antes e após a homologação das diretrizes éticas referentes à pesquisa clínica (ensaios) no Brasil.** Dissertação (Mestrado em Bioética) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2013.

A pesquisa em seres humanos possui uma história marcada por avanços e, também, abusos. Para evitar os abusos e garantir a eticidade destes estudos, surgiram documentos com o objetivo de normatizar as pesquisas em seres humanos. Destacam-se o Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e, no âmbito nacional, as Resoluções 01/88 e 196/96 e suas Resoluções complementares. Dentro da pesquisa em seres humanos, na área médica, têm importância crescente as pesquisas clínicas ou ensaios clínicos. Este trabalho tem como objetivos traçar o perfil das publicações científicas de autores brasileiros antes e após a homologação das diretrizes éticas referentes à pesquisa clínica (ensaios) no Brasil, procurando perceber a qualidade das informações oferecidas ao leitor e a influência dos documentos que normatizam a ética na pesquisa em seres humanos no perfil destas publicações. Se as publicações científicas se destinam ao leitor e à comunidade científica, elas fornecem a estes os dados exigidos nos referidos documentos para que possam fazer sua análise crítica das pesquisas relatadas, em especial do ponto de vista da ética? A amostra provém de levantamento bibliográfico nas bases de dados Lilacs e PubMed e é formada por publicações científicas dos anos de 1987, 1996 e 2005 que relatam ensaios clínicos. A partir das exigências éticas, presentes nos documentos, foi elaborado um roteiro para coleta de dados. Os resultados indicam que, embora a qualidade das informações das publicações científicas de 2005, destacadas por serem mais recentes e estarem submetidas à Resolução que está em vigor atualmente, melhoraram em alguns aspectos, permanecem escassas nas publicações as exigências éticas presentes nos documentos. Conclui-se que o leitor e a comunidade científica não estão recebendo as informações necessárias e suficientes para que possam realizar suas análises e avaliações sobre as pesquisas relatadas, em especial do ponto de vista da ética. A implantação do sistema CEP/CONEP, exigência da Resolução 196/96, mudou o perfil das pesquisas em seres humanos no Brasil, e o leitor, ao encontrar em 90,1% das publicações de 2005 a informação de que a pesquisa relatada foi aprovada pelo CEP, pode supor que foram seguidas as demais exigências éticas presentes nesta Resolução e nas suas resoluções complementares. Porém, a confiança que o leitor deposita no trabalho do CEP não invalida sua expectativa e seu direito de encontrar nos artigos as informações necessárias e suficientes, para que ele possa realizar sua análise crítica.

Palavras-chave: Bioética. Ética nos ensaios clínicos. Publicações científicas.

Pauli, Claudinei Cella. **Analysis, in light of bioethics, the profile of scientific publications by Brazilian authors, before and after the approval of the ethical guidelines pertaining to clinical research (tests) in Brazil.** Dissertação (Mestrado em Bioética) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2013.

The research in humans being has a history marked by advances and also abuses. To prevent abuse and ensure the ethicality of these studies, documents have emerged with the aim of regulating research on humans. Noteworthy are the Nuremberg Code, the Declaration of Helsinki and, at the national level, the Resolutions 01/88 and 196/96 and its complementary Resolutions. Within the research on human beings, in medical field, it has increased the importance of clinical research or clinical trials. This paper aims to outline the profile of scientific publications by Brazilian authors before and after the approval of the ethical guidelines pertaining to clinical research in Brazil, attempting to perceive the quality of information offered to the reader and the influence of the documents that regulates ethics in the clinical researches with human beings in the profile of these publications. If the scientific publications are intended for the reader and to the scientific community, do they provide these data required in these documents so that they can make a critical analysis of the research reported, especially from the point of view of ethics? The sample comes from the bibliographic databases PubMed and Lilacs and consists of scientific publications of the years 1987, 1996 and 2005 reporting clinical trials. From the ethical requirements in the documents was drawn up a roadmap for data collection. The results indicate that, although the quality of information from scientific publications in 2005, highlighted by being more recent and by being approved through the resolution that is currently in effect, the publications improved in some respects, remaining scarce the ethical requirements in the documents. We conclude that the reader and the scientific community are not receiving the necessary and sufficient information to enable them to perform their analyzes and reviews of the research reported, especially from the point of view of ethics. The deployment of the CEP / CONEP required by Resolution 196/96 changed the profile of research in humans in Brazil, and the reader, by finding in 90.1% of the publications from 2005 the information that the reported research was approved by CEP, can assume that it also followed the ethical demanding by this Resolution and its complementary resolutions. However, the confidence that the reader puts in the work of the CEP does not invalidate its expectation and its right to find in the articles the items on which we reflect, so the reader can perform its critical analysis.

Keywords: Bioethics. Ethics at clinical researches. Scientific publications.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Amostra	30
Tabela 2 – Número de artigos para análise	32
Tabela 3 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1987 – revista científica em que foram publicados.....	36
Tabela 4 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 – revista científica em que foram publicados.....	37
Tabela 5 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 – revista científica em que foram publicados.....	37
Tabela 6 – Distribuição de frequências dos artigos – número de autores	38
Tabela 7 – Distribuição de frequências dos artigos – número de sujeitos participantes	40
Tabela 8 – Distribuição de frequências dos artigos de 2005 – patologia	42
Tabela 9 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – patrocinador	45
Tabela 10 – Distribuição de frequências dos artigos – formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor.....	48
Tabela 11 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – características dos sujeitos participantes da pesquisa	52
Tabela 12 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – aprovação pelo Comitê de Ética	55

SUMÁRIO

Resumo	
Abstract	
Lista de Tabelas	
1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Pesquisa em seres humanos: contextualização histórica	10
1.2 Diretrizes e Normas internacionais sobre pesquisas em seres humanos	15
1.3 As Resoluções brasileiras para pesquisa em seres humanos	20
2 JUSTIFICATIVA	24
3 OBJETIVOS	25
3.1 Objetivo Geral	25
3.2 Objetivos Específicos	25
4 MATERIAL E MÉTODO	26
4.1 Delineamento	26
4.2 Amostra	28
4.3 Roteiro para a coleta de dados	32
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	36
5.1 Periódicos.....	36
5.2 Número de autores.....	38
5.3 Número de sujeitos participantes	40
5.4 Patologia ou área de estudo.....	42
5.5 Pesquisa nacional ou multinacional e local (ou Instituição) onde ocorreu a pesquisa	43
5.6 Patrocinador	45
5.7 Formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor	46
5.8 Fase da pesquisa	49
5.9 Fase pré-clínica, espécie e número de animais utilizados	49
5.10 Fases anteriores.....	51
5.11 Descrição dos sujeitos participantes da pesquisa	52
5.12 Aprovação da pesquisa por Comitê de Ética.....	54
5.13 Anuência do sujeito participante da pesquisa ou do seu responsável	57
5.14 Uso de placebo	60
5.15 Efeitos adversos.....	61

5.16 Desistência.....	63
5.17 Acompanhamento depois do término e retorno dos resultados aos sujeitos da pesquisa	64
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
REFERÊNCIAS.....	73
ARTIGOS QUE COMPOEM O <i>CORPUS</i> DA PESQUISA	76
APÊNDICE A - Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 – periódicos em que foram publicados.....	93
APÊNDICE B – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 – periódicos em que foram publicados (nomes por extenso).....	93
APÊNDICE C – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1987 – patologia	94
APÊNDICE D – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 – patologia	95
APÊNDICE E – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 – patologia	96
ANEXO A – Código de Nuremberg	
ANEXO B – Declaração de Helsinque (1983)	
ANEXO C – Resolução 01/88 de 13 de junho de 1988	
ANEXO D – Resolução 196, de 10 de outubro de 1996	
ANEXO E – Resolução 251, de 07 de agosto de 1997	

1 INTRODUÇÃO

Há pouco tempo, foi proposta uma revisão da Resolução 196 de 10 de outubro de 1996¹ (BRASIL, 1996) que contém as diretrizes e normas regulamentadoras da pesquisa em seres humanos no Brasil. No período de 12 de setembro a 10 de novembro de 2011, foi realizada uma consulta pública, com esta finalidade. Foram enviadas sugestões que o ENCEP – Encontro Nacional dos Comitês de Ética em Pesquisa – analisou e que resultaram num texto² que foi submetido ao Conselho Nacional de Saúde. Este texto, até o momento (junho de 2013), aguarda definição por parte do referido Conselho. Destaca-se que a proposta de revisão já estava contemplada no “Preâmbulo” da própria Resolução 196/96, onde consta: “o caráter contextual das considerações aqui desenvolvidas implica em revisões periódicas desta Resolução, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética.” (BRASIL, 1996).

Neste contexto, propõe-se uma revisão bibliográfica para analisar, à luz da Bioética, o perfil das publicações científicas de autores brasileiros, antes e após a homologação das diretrizes éticas referentes à pesquisa clínica (ensaios) no Brasil. Para melhor situarmos esta temática, será realizada, inicialmente, uma contextualização histórica da pesquisa em seres humanos, seguida de uma revisão dos principais documentos internacionais e nacionais que procuram estabelecer diretrizes éticas para tais pesquisas, com atenção especial para aqueles que servirão de referencial para a presente análise.

1.1 Pesquisa em seres humanos: contextualização histórica

A pesquisa está inserida no âmbito da ciência, entendida em seu sentido geral. Observar e experimentar têm sido duas ações que acompanham a ciência, em

¹ Doravante referida como Resolução 196/96. As eventuais ênfases ou destaques dados a esta Resolução ao longo da Dissertação e, em especial, na parte de “Resultados e Discussão”, deve-se ao fato de ser o documento que atualmente regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil. A Resolução 196/96 consta, na íntegra, no Anexo D da presente Dissertação.

² O texto encontra-se disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

especial a ciência clássica, como partes importantes do método que permite enunciar, formular e comprovar hipóteses e, portanto, são caminhos que conduzem à verdade, objetivo maior da ciência (CHAUÍ, 1994). Após diferentes revoluções científicas (HOSSNE, 2005a) e novas compreensões a respeito da verdade científica, a observação e a experimentação continuam presentes no fazer ciência da atualidade.

Estas duas ações, observar e experimentar, também se fazem presentes na medicina grega (JAEGER, 1995), bem como, seguindo nossa temática central, no desenvolvimento e no teste de fármacos e medicamentos, em laboratório, em animais e em seres humanos. Conforme recordam Vieira e Hossne, “desde tempos imemoriais *experimentam-se* tratamentos novos em pacientes que apresentam sintomas incomuns ou não respondem aos tratamentos convencionais.” (1987, p. 09, grifo nosso). As experimentações com seres humanos estariam presentes já no Código de Hamurabi, que surgiu na Babilônia, provavelmente entre os séculos XVIII e XVII a.C., sendo o mais antigo código de leis de que se tem notícia (VIEIRA; HOSSNE, 1987).

A experimentação em seres humanos é necessária, visto que os efeitos de um tratamento sobre o homem só pode ser observado no próprio homem. Porém, ela causa, por vezes, reações emocionais, talvez por causa dos abusos que ocorreram ao longo do tempo. Estas experimentações podem ser conduzidas com pacientes voluntários ou indivíduos normais. É relevante observar, seguindo Luiz Antônio Bento (2011, p. 27), que “a condição de voluntário dos sujeitos de pesquisa não exime o pesquisador da responsabilidade por todos os efeitos decorrentes da pesquisa.”. Tal responsabilidade, de acordo com a Resolução 196/96, é indelegável e intransferível (BRASIL, 1996). Em outras situações, embora seja pouco comum, a pesquisa pode ser de autoexperimentação, conforme demonstram relatos históricos (BEECHER, 1966; VIEIRA; HOSSNE, 1987).

Como as demais obras humanas, a experimentação em seres humanos pode ter pontos positivos e, também, limitações. Ela proporcionou benefícios para humanidade, melhorando sua qualidade de vida. Por outro lado, ocasionou, em especial por causa dos abusos cometidos, a morte de muitos seres humanos, tratados não como pessoas, mas apenas como objetos de pesquisa, no sentido negativo do termo, ou, em outras palavras, tratados como cobaias. Acompanhando Vieira e Hossne (1987 e 1998), cujas obras são indicadas para aprofundamento

desta temática, pelo fato de descreverem com riqueza de detalhes e de maneira fundamentada, apresenta-se alguns experimentos com seres humanos que produziram triunfos e abusos. Salienta-se que os casos serão descritos em linhas gerais porque se trata de uma contextualização, não sendo tais casos a temática central da presente Dissertação.

Do ponto de vista dos avanços, que nem sempre foram imediatamente aceitos, destacam-se, por exemplo:

- a) *prevenção do escorbuto*: fruto de experiências realizadas durante uma viagem marítima em 1601, comandada por James Lancaster. O objetivo era verificar se o suco de limão prevenia o escorbuto. Apenas os tripulantes de um dos cinco navios da esquadra recebiam, todos os dias, três colheres de suco de limão. Quando a esquadra atingiu o cabo da Boa Esperança, foi necessário que um grupo desses tripulantes fosse transferido para os outros navios, nos quais o número de marinheiros com escorbuto era maior. Outro experimento para verificar se as frutas cítricas curavam o escorbuto foi realizado pelo médico James Lind, numa viagem marítima de 1747. Esses dados foram aplicados apenas posteriormente, em 1795, quando a marinha britânica passou a usar regularmente frutas cítricas em suas viagens, terminando com os problemas causados pela doença;
- b) *vacina contra a varíola*: tem suas raízes com os antigos chineses, que procuravam colocar crostas de pústulas de varíola em pessoas sadias como método preventivo, semelhante ao que era realizado no chamado “método grego”, que consistia em fazer desenhos cruciformes no queixo e na bochecha das pessoas, com uma agulha molhada no líquido das lesões. Esta técnica foi retomada pelo médico inglês Edward Jenner que, em 1796 experimentou o método em seres humanos, inoculando a varíola bovina em um menino que, em seguida, foi inoculado com varíola humana por duas vezes e não contraiu a doença;
- c) *vacina contra a raiva*: desenvolvida por Pasteur e colaboradores entre 1880 e 1885, quando, após experiências realizadas em animais, experimentaram a vacina contra a raiva (contendo o vírus atenuado) em um menino e, posteriormente, em outros seres humanos, obtendo êxito;

- d) *descoberta da insulina*: ocorreu após um estudo realizado por Frederick Banting e seus auxiliares, em cães, que serviu como referência para o tratamento de pacientes, em 1922, sendo que o primeiro paciente tratado foi um menino de 14 anos;
- e) *estudo sobre a febre amarela*: envolveu várias pesquisas, que ocorreram inicialmente em Cuba, conduzidas pelo médico Carlos Juan Finlay. Posteriormente, envolveu outros pesquisadores, incluindo americanos, pois, na época, em 1900, Cuba estava sob o domínio dos Estados Unidos. Durante as pesquisas, várias pessoas, incluindo os próprios pesquisadores, foram submetidas a picadas de um mosquito que se julgava ser o agente transmissor da febre amarela, com o objetivo de comprovar esta hipótese. Além disso, com o objetivo de saber se a febre amarela era contagiosa, ou se aqueles que participavam das pesquisas eram imunes à doença, várias pessoas ficaram no mesmo ambiente ou usaram as roupas de pessoas que contraíram a doença. A descoberta do médico cubano, de que a febre amarela tinha como agente transmissor um mosquito, rejeitada durante alguns anos, foi comprovada e, posteriormente, foi desenvolvida a vacina.

Emílio Ribas, médico e pesquisador brasileiro, convencido da exatidão científica dos métodos e das deduções das pesquisas realizadas em Cuba pelo Dr. Finlay, e com a justificativa de que alguns médicos ainda consideravam possível haver outros meios de infecção da doença, decidiu repetir algumas destas experiências, o que ocorreu na cidade de São Paulo, no Hospital do Isolamento³ (hoje Hospital Emílio Ribas), com a participação de Adolfo Lutz, também médico e pesquisador brasileiro.

³ Chama atenção a descrição de um destes experimentos, realizado por Emílio Ribas, presente na obra de Vieira e Hossne: “Em abril de 1903, preparou-se, no mesmo hospital [Hospital do Isolamento], um quarto devidamente isolado do exterior. Ali foram colocados três italianos, recém-chegados ao Brasil. Foram dadas a eles as roupas de cama e as próprias roupas sujas de pessoas que haviam morrido de febre amarela. Também se espalhou pelo assoalho e pelas roupas que os italianos vestiam, sangue vomitado, fezes e urina de doentes.” (1987, p. 23, acréscimo nosso).

Do ponto de vista dos abusos, destacam-se, por exemplo:

- a) *inoculação da sífilis*⁴: os experimentos foram realizados pelo médico Dr. William Wallace que, para verificar se a sífilis secundária era contagiosa, inoculou sífilis em cinco pessoas saudáveis, com idades variando entre 19 e 35 anos. Todos tiveram sífilis. Conforme relatos do pesquisador, realizados em suas conferências, estas foram apenas algumas das várias inoculações de sífilis realizadas por ele, todas com “sucesso”.
- b) *estudo sobre a prevenção da escarlatina*: o relato foi apresentado em 1887, pelo médico americano Dr. Stickler. Depois de observar que as pessoas que haviam contraído febre aftosa e outras doenças similares de animais se tornariam imunes à escarlatina, Dr. Stickler inoculou 20 crianças com sangue de cavalos e vacas doentes, além de colocá-las em camas que haviam sido usadas por pacientes com escarlatina e realizar transfusões de sangue de pacientes com escarlatina para as crianças. Algumas delas tiveram a doença na sua forma leve.

Além dos dois relatos acima, merecem destaque, como abusos, as experiências nos *Campos de Concentração* durante o Nazismo e três casos ocorridos nos Estados Unidos (o *estudo sobre sífilis*, realizado na cidade de Tuskegee, o *estudo sobre células cancerosas*, realizado cidade de Nova Iorque e o *estudo sobre hepatite*, realizado na cidade de Willowbrook), que serão descritos na

⁴ Sobre a inoculação da sífilis, chama a atenção o relato dos resultados das experiências realizadas pelo médico Dr. Waller, publicado após as conferências do Dr. William Wallace. A descrição, que é uma tradução literal de parte do trabalho de Waller, é citada a partir da obra de Vieira e Hossne (1987): “Primeiro experimento: Durst, um menino de 12 anos, com número de registro 1396, sofria de dores de cabeça há alguns anos. Em outros aspectos era bastante saudável. (...) Como a doença exigia permanência do menino no hospital por vários meses e como ele não havia sofrido a sífilis no passado, eu o considerei adequado para a inoculação, que teve lugar a 6 de agosto. Foi feita uma incisão na coxa direita e foi introduzido, na ferida recente que sangrava levemente, pus de um paciente sífilítico. (...) Mais ou menos no começo de outubro a criança desenvolveu a erupção sífilítica típica.

Segundo experimento: Friedrich, 15 anos, número de registro 5676, sofreu nos sete últimos anos de lúpus. Até então o paciente não havia tido sífilis e era, portanto elegível para inoculação. Isso foi feito em 27 de julho. Eu introduzi o sangue de uma mulher sífilítica em incisões que fiz na coxa esquerda do menino e envolvi a ferida com bandagem embebida no mesmo sangue. Mais ou menos pelo começo de outubro o sucesso da inoculação estava fora de dúvida. Mostrei ambos os pacientes ao diretor do hospital, aos médicos-chefes do hospital, a vários médicos da cidade, a vários professores, a quase todos os médicos do hospital e muitos estrangeiros. Eles confirmaram unanimemente a precisão do meu diagnóstico de sífilis e se declararam prontos, se necessário, a testemunhar voluntariamente sobre a realidade das minhas inoculações.” (p. 45-46).

sequência, pois tiveram influência na elaboração de códigos, declarações e normas éticas e bioéticas sobre pesquisa em seres humanos. Aliás, é pertinente a observação de que vários documentos que regulamentam a pesquisa em seres humanos surgiram após a divulgação e a repercussão de abusos ocorridos neste tipo de pesquisa.

1.2 Diretrizes e Normas internacionais sobre pesquisas em seres humanos

Nos *Campos de Concentração*, os prisioneiros foram submetidos a diversas experiências para que se observasse a tolerância e a sobrevivência do ser humano em grandes altitudes, as formas eficientes de tratar as pessoas em estado de hipotermia, a eficiência de drogas usadas no tratamento da malária e o efeito de diversos tipos de venenos (HOSSNE, 2005b). Estes experimentos, após a derrota dos nazistas, foram considerados “crimes contra a humanidade” e todos os que, na Alemanha, entre setembro de 1939 e abril de 1945, estavam envolvidos no planejamento e na condução de experimentos em seres humanos sem o consentimento dos sujeitos participantes, foram julgados no Tribunal Militar de Nuremberg.

Naquela ocasião, uma equipe de médicos norte-americanos foi encarregada de estabelecer um conjunto de regras para servir como referência para os juízes no julgamento dos crimes praticados em nome da ciência. As dez regras formuladas deram origem ao Código de Nuremberg (1947⁵), considerado o primeiro documento internacional para normatizar e orientar a pesquisa em seres humanos. Salienta-se, neste documento, a compreensão de que o paciente tem autonomia e deve dar seu consentimento, considerado indispensável, para ser incluído numa pesquisa. Firma-se, assim, o referencial⁶ da autonomia.

O Código de Nuremberg (1947), porém, não foi seguido ou colocado em prática em vários países, geralmente, segundo Hossne, “[...] sob o argumento de

⁵ Na Dissertação, será utilizada a tradução do Código de Nuremberg (1947) disponível no site <www.bioetica.org.br>, de responsabilidade do CREMESP – Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. O Código de Nuremberg consta, na íntegra, no Anexo A da presente Dissertação.

⁶ Utiliza-se o termo “referencial” e não “princípio” em concordância com a Teoria dos Referenciais, proposta por William Saad Hossne (2006a).

que a obtenção do consentimento do sujeito representaria um ‘entrave burocrático’ – e, além do mais, era um código para médicos nazistas e não para médicos dotados de ‘ética virtuosa’.” (2004, p. 8). Em um artigo, publicado em 1966, Beecher (1966) apresenta 22 casos de publicações que relatavam pesquisas em seres humanos consideradas não éticas ou eticamente questionáveis, mostrando que o abuso nestas pesquisas não era exclusividade dos médicos nazistas. Esta e outras publicações anteriores de Beecher, bem como publicações de outros autores, refletem o estado turbulento da pesquisa em seres humanos nas décadas posteriores ao Código de Nuremberg, demonstrando que ele nem sempre teve influência na prática. Estas publicações também contribuíram para o surgimento de novas normas para a pesquisa em seres humanos (HARKNESS; LEDERER; VIKLER, 2001; MARTIN, 2006). É neste contexto que, em 1964, a Associação Médica Mundial, reunida na 18ª Assembleia Médica Mundial, na cidade de Helsinque, redige a Declaração de Helsinque, estabelecendo os princípios gerais que devem ser seguidos na pesquisa médica envolvendo seres humanos.

Essa declaração reconheceu, pela primeira vez, que existem experimentos feitos em benefício do paciente e da ciência; também reconheceu, pela primeira vez, ser legítimo aceitar o consentimento dado por um representante, quando o experimento for feito com crianças ou pessoas que não têm capacidade para dar consentimento. (VIEIRA; HOSSNE, 1998, p. 37).

A Declaração de Helsinque foi revisada em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 e 2008. Atualmente (junho de 2013), esta Declaração está em consulta pública, objetivando nova revisão.

Cabe salientar que tanto o Código de Nuremberg como a Declaração de Helsinque (1983⁷) apresentam outros aspectos éticos relevantes para serem observados na pesquisa em seres humanos, como, por exemplo, a prescrição de que esta experimentação seja precedida por testes *in vitro* e por experimentações em animais, que o experimento seja conduzido por pessoas “cientificamente

⁷ No decorrer da Dissertação, sempre que a Declaração de Helsinque for citada sem o acréscimo de data, faz-se referência à versão 1983. A escolha desta versão se justifica porque este Documento servirá como base para a análise das publicações de 1987, conforme constará na parte “Material e Método”. Utiliza-se a tradução deste documento, de 1983, disponível no site <www.bioetica.ufrgs.br>, de responsabilidade do Professor Dr. José Roberto Goldim. A Declaração de Helsinque, versão de 1983, consta, na íntegra, no Anexo B da presente Dissertação.

qualificadas” e, acrescenta a Declaração de Helsinque, “[...] sob a supervisão de um médico com competência clínica.” (1983). Estas e outras normas presentes na Declaração de Helsinque (1983) serão destacadas e comentadas quando da análise das publicações científicas.

Conforme mencionado, além das pesquisas nos Campos de Concentração, outros três casos de abusos na pesquisa em seres humanos, que ocorreram nos Estados Unidos, merecem destaque.

O *estudo sobre a sífilis*, realizado na cidade de Tuskegee, no estado norte-americano do Alabama, iniciou em 1932. Alguns médicos decidiram estudar a história natural da sífilis, pois suspeitavam que algumas complicações atribuídas à doença eram efeitos colaterais do tratamento que, na época, consistia em injeções de drogas que continham metais pesados. Para a realização do estudo, 408 pacientes foram mantidos sem tratamento e 192 pacientes, presumivelmente sem sífilis, foram usados como grupo controle. Na descrição de Vieira e Hossne, “os pacientes eram negros e pobres. Não foram avisados de que estavam sendo submetidos a uma experiência; ao contrário, informaram-lhes de que alguns dos procedimentos feitos no interesse do estudo eram ‘um tratamento especial gratuito’.” (1998, p. 31). Vários trabalhos foram publicados, percebeu-se que a mortalidade entre os pacientes não tratados era maior e o estudo continuou por 40 anos, até ser denunciado em 1972, quando foi suspenso.

O *estudo sobre células cancerosas* ocorreu em 1963, no Hospital Judeu de Doenças Crônicas, em Nova Iorque. Para saber se a demora na rejeição do implante de células cancerosas vivas era explicada pela presença do câncer no organismo ou era manifestação do estado de debilidade do paciente, foram injetadas células cancerosas vivas em pacientes hospitalizados com doenças crônicas.

Os pesquisadores acreditavam que a rejeição de células cancerosas, nos pacientes com doenças crônicas, seria tão rápida como a que ocorre em pessoas saudáveis. Essa hipótese, segundo os pesquisadores, era suficiente para justificar o experimento. (VIEIRA; HOSSNE, 1987, p. 48).

Por fim, o *estudo sobre hepatite*, que ocorreu entre 1950 e 1970, no Hospital Estadual de Willowbrook. Durante o estudo, crianças com deficiência mental foram deliberadamente infectadas pelos pesquisadores com o vírus da hepatite, com objetivo de conhecer melhor a doença e testar o efeito da gamaglobulina na

prevenção e na possível melhora da evolução da doença. A pesquisa foi justificada porque, segundo os pesquisadores, a maioria das crianças adquiria a doença após a internação. “Então, argumentavam os pesquisadores, era melhor para as crianças serem infeccionadas em condições controladas, num programa de pesquisa que previa o melhor tratamento possível para a hepatite.” (VIEIRA; HOSSNE, 1998, p. 47-48).

Estes três relatos norte-americanos, além de outros não citados, são relevantes porque, por meio da mídia, tornaram-se conhecidos e geraram um clamor popular, motivando, em 1974, a constituição, por parte do Governo e do Congresso dos Estados Unidos, da Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental. Esta Comissão tinha como funções principais: identificar princípios éticos básicos que deveriam nortear a pesquisa envolvendo seres humanos e desenvolver diretrizes para assegurar que as pesquisas fossem conduzidas de acordo com estes princípios. Depois de quase quatro anos, em 1978, o resultado foi publicado e ficou conhecido como Relatório Belmont, por ter sido elaborado no Centro de Convenções Belmont, em Elkridge. Neste Relatório, são reafirmados como princípios básicos: o respeito às pessoas, a beneficência e a justiça (RELATÓRIO BELMONT, In: PESSINI; BARCHIFONTAINE, 2007).

Os relatos descritos indicam que, nem o Código de Nuremberg e nem a Declaração de Helsinque conseguiram impedir os abusos nas pesquisas em seres humanos. Talvez por serem documentos internacionais e, portanto, afirmações de princípios, sem poder de implantar uma resolução ou ter um sistema de acompanhamento. Tornam-se apenas diretrizes que orientam o pesquisador (HOSSNE, 2005b).

Além das Declarações citadas, é relevante mencionar outros documentos que visam regulamentar a pesquisa em seres humanos, salientando, contudo, que não serão utilizados como referência para as análises realizadas na presente Dissertação.

Em 1982, o Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS), redigiu uma *Proposta de diretrizes internacionais para pesquisa biomédica envolvendo seres humanos*, tendo como um dos objetivos mostrar como os princípios da Declaração de Helsinque poderiam ser efetivamente aplicados, em especial nos

países em desenvolvimento. Com o tempo, surgiram diversas sugestões de comentários e emendas para esta *Proposta*. Os avanços e progressos nas biotecnologias e nas ciências médicas fizeram emergir questões que não haviam sido previstas nem na Declaração de Helsinque e nem na *Proposta* inicial. Em 1993, ocorre uma revisão das diretrizes propostas em 1982 (PESSINI; BARCHIFONTAINE, 2007; MARTIN, 2006). Desta revisão, origina-se o documento: Diretrizes Internacionais para Pesquisas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS, 1993). Estas Diretrizes também foram revistas em 2002. Salienta-se, como importante neste documento, o reconhecimento da necessidade de revisão e aprovação do protocolo de pesquisa por uma comissão de revisão e ética (CIOMS, 2002; VIEIRA; HOSSNE, 1998).

Igualmente relevante é a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (UNESCO, 2005), adotada por aclamação, em 19 de Outubro de 2005, pela 33ª Sessão da Conferência Geral da UNESCO – Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Do terceiro ao vigésimo primeiro artigo, destacam-se princípios fundamentais da pesquisa com seres humanos e da aplicação destes princípios apresentados, como, por exemplo, dignidade humana e direitos humanos, benefício e dano, autonomia e responsabilidade individual, consentimento, respeito pela vulnerabilidade humana e pela integridade individual, igualdade, justiça e equidade.

Percebe-se, pelos relatos de avanços e abusos citados, que, antes da publicação dos documentos, a prática da ética nas pesquisas dependia quase que exclusivamente da ética do pesquisador. Ela determinava o que ele deveria ou não realizar (HOSSNE, 2005b). Para evitar abusos e, em geral, depois da divulgação destes abusos, surgiram Códigos e Declarações. Porém, estes documentos nem sempre foram colocados em prática pelos pesquisadores.

Embora não tenham força de lei, o que é adequado em termos de ética, com o tempo estes documentos conseguiram influenciar a política de distribuição de verbas das financiadoras de pesquisas internacionais e a legislação de cada país (VIEIRA; HOSSNE, 1998). Esta influência pode ser percebida, também, nas Resoluções brasileiras que normatizam a pesquisa em seres humanos, sobre as quais refletiremos na sequência.

1.3 As Resoluções brasileiras para pesquisa em seres humanos

Na perspectiva da preocupação com a ética na pesquisa em seres humanos, em âmbito nacional, destacam-se as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde: 01, de 13 de junho de 1988⁸ (BRASIL, 1988) e 196/96 (BRASIL, 1996) e suas Resoluções complementares.

No contexto de elaboração do Código de Ética Médica do Conselho Federal de Medicina (CFM, 1988), em 1988, que dedica um capítulo para o tema da “Pesquisa Médica”, o Conselho Nacional de Saúde publicou a Resolução 01/88 (MARTIN, 2006), com XV capítulos e 101 artigos. Nesta proposta de normatizar a pesquisa na área da saúde, salienta-se, dentre outros aspectos que serão abordados durante a reflexão sobre os resultados da presente pesquisa, o respeito pela dignidade do ser humano, o Consentimento Pós-Infirmação e a formação de Comitê de Ética com pelo menos um membro não pertencente ao quadro de pesquisadores da Instituição onde se realiza a pesquisa (BRASIL, 1988).

Embora significativa, por ser a primeira Resolução brasileira sobre o tema, na prática, conforme diferentes comentadores e, em especial, conforme um estudo publicado em 1995 (FRANCESCONI et al.), esta Resolução teve pouca influência. Apesar das limitações deste estudo (reconhecidas pelos próprios autores na “Discussão” dos resultados) que realizou um levantamento em 26 hospitais brasileiros e com 37 pesquisadores, destaca-se que 11 dos 26 hospitais não tinham Comitê de Ética em Pesquisa. Dentre os 15 que possuíam tal Comitê, 7 não cumpriam as Normas de Pesquisa em Saúde (Resolução 01/88), do Conselho Nacional de Saúde. Dos 26 pesquisadores que afirmaram contar com Comitê de Ética em pesquisa em suas Instituições, apenas 10 indicaram este Comitê como avaliador do seu trabalho.

Além da falta de operacionalização, os avanços científicos e tecnológicos apresentam novos desafios de natureza ética, sendo relevante uma revisão da Resolução 01/88 (HOSSNE, 2006b; MARTIN, 2006). O Conselho Nacional de Saúde, diante desta realidade, criou um Grupo Executivo de Trabalho para revisá-la e propor uma nova Resolução. Em 1996, no dia 10 de Outubro, foi aprovada pelo

⁸ Doravante referida como Resolução 01/88. Esta Resolução consta, na íntegra, no Anexo C da presente Dissertação.

Conselho Nacional de Saúde, e homologada pelo Ministro da Saúde, a Resolução, a 196/96.

Em um texto de 1988, William Saad Hossne, coordenador do Grupo de Trabalho, expõe os referenciais e alguns dados históricos, bem como os principais aspectos da Resolução 196/96. Enfatiza que ela não pretende ser um código ou uma lei, mas um documento que, para ser compreendido e aplicado, necessita de reflexão ética. A Resolução foi construída numa perspectiva Bioética, com ênfase na multidisciplinaridade e na transdisciplinaridade, que aparece desde a composição do Grupo de Trabalho até a composição dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP). Houve um esforço para que a nova Resolução fosse construída na perspectiva do diálogo e da participação da sociedade e seus diversos representantes. Na perspectiva Bioética, destaca-se a presença de diversos referenciais bioéticos, como a não maleficência, a beneficência, a autonomia e a justiça (HOSSNE, 2006b).

Dentre os vários aspectos éticos da Resolução 196/96, que serão abordados quando da discussão dos resultados da presente pesquisa, merecem destaque: a implementação do sistema conhecido como CEP/CONEP, que estabelece que todo projeto de pesquisa em seres humanos deve ser aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), que trabalha em parceria com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); a previsão de Resoluções complementares sobre temas específicos que, posteriormente, deram origem às seguintes Resoluções: 251/97⁹, com normas para pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos; 292/99, com normas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira; 303/2000, com normas complementares para a área de reprodução humana; 304/2000, com normas complementares para a área de pesquisas em povos indígenas; 340/2000, com diretrizes para análise ética e tramitação dos projetos de pesquisa da área temática especial de genética humana; 346/2005, com diretrizes para projetos multicêntricos; 347/2005, revogada pela Resolução 441/2011, com diretrizes para análise ética de projetos de pesquisa que envolva armazenamento de materiais ou uso de materiais armazenados em pesquisas anteriores.

⁹ A Resolução 251/97, por servir como referência para a análise das publicações científicas, consta, na íntegra, no Apêndice E da presente Dissertação. As demais Resoluções complementares citadas podem ser consultadas no site do Conselho Nacional de Saúde: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_11.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

A parte referente à “Operacionalização”, presente na Resolução 196/96, o esforço e o empenho, bem como a participação de vários setores da sociedade, logo surtiram efeito e, em 1999, já era possível fazer um balanço positivo da sua implementação. Salienta-se a criação de 255 CEPs no país e a agilidade, em especial da CONEP, na aprovação dos projetos de pesquisa apresentados, visto que 94% dos projetos receberam o parecer dentro do prazo regular de dois meses (FREITAS; LÔBO, 2006).

Um aspecto atual relacionado à pesquisa em seres humanos no Brasil que merece destaque, e foi influenciado pelo sistema CEP/CONEP e, por consequência, pela Resolução 196/96, é a Plataforma Brasil¹⁰, desenvolvida para substituir o SISNEP - Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos. Esta Plataforma, lançada em setembro de 2011, é uma ferramenta online de registro de pesquisas envolvendo seres humanos, voltada para o público em geral e para auxiliar as atividades do Sistema CEP/CONEP. Com esta ferramenta, a sociedade pode ter acesso aos dados das pesquisas aprovadas por este Sistema. Cabe recordar, porém, que a criação de um banco de dados aparece como exigência da Resolução 196/96, sendo esta criação uma competência da CONEP/MS, conforme preconiza o item VIII.4 (Atribuições da CONEP), letra “g” (BRASIL, 1996).

A contextualização realizada permite perceber que a elaboração dos documentos que regulamentam a pesquisa em seres humanos tem uma história e um contexto. Embora as condições históricas, econômicas, sociais, políticas e de outra natureza, possam ter exercido influência na elaboração e, também, no cumprimento ou não desses documentos, salienta-se que, em geral, estas exigências não serão temas de reflexão na presente Dissertação. Ou seja, será realizada uma análise sem buscar nestes fatos, bem como, por exemplo, nas exigências editoriais, a explicação ou justificativa para que os itens que serão analisados tenham ou não sido levados em consideração nas pesquisas em seres humanos e, conseqüentemente, estejam ou não presentes nas publicações científicas.

¹⁰ Disponível em: <<http://aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/login.jsf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

Por fim, ainda numa perspectiva de contextualização, salienta-se que a Bioética, na presente Dissertação, é compreendida na perspectiva formulada por Van Rensselaer Potter (1971). Visando alertar os pesquisadores, em especial os da área biomédica, quanto ao eventual uso eticamente inadequado dos avanços da biologia molecular, Potter propôs uma Bioética não apenas restrita à Medicina ou às Ciências Biomédicas, mas que levasse em consideração as ciências humanas, sociais e o meio-ambiente, construindo, assim, uma “ponte para o futuro”, como sugere o título da sua obra. Compreende-se, também, a Bioética conforme proposta por William Saad Hossne (2006a), não pautada em princípios, mas em referenciais. Bioética cujo exercício, segundo o mesmo autor,

[...] exige pois liberdade e opção. E esse exercício deve ser realizado sem coação, sem coerção e sem preconceito. A Bioética exige também humildade para se respeitar a divergência, e grandeza para reformulação, quando ocorre a demonstração de ter sido equivocada a opção. Condição *sine qua non* exigida pela Bioética, enquanto tal, diz respeito à visão pluralista e interdisciplinar dos dilemas éticos nas ciências da vida, da saúde e do meio ambiente. Em outras palavras, a análise do dilema pressupõe sempre, em Bioética, não apenas a participação multi mas interdisciplinar (isto é, incorporação em cada disciplina a visão das outras) (HOSSNE, 2000, grifo do autor).

Após a contextualização da pesquisa em seres humanos e dos principais documentos, nacionais e internacionais, que regulamentam estas pesquisas, passa-se a apresentar a justificativa do presente trabalho.

2 JUSTIFICATIVA

As normas presentes nos documentos comentados estabelecem algumas exigências éticas que devem estar contidas nos protocolos de pesquisa. Com base no cumprimento destas exigências, os órgãos de controle refletem sobre a proposta e a julgam, garantindo a proteção do sujeito participante da pesquisa e a validade dos resultados. Assim, acredita-se que os Comitês de Ética em Pesquisa devem receber informações que permitem avaliar de maneira adequada os projetos de pesquisa tanto do ponto de vista ético como do científico.

Os resultados da pesquisa se tornam públicos por meio das publicações científicas. Considera-se que a informação sobre o cumprimento das normas éticas na pesquisa, não é importante apenas para os Comitês, o pesquisador e o sujeito da pesquisa, mas, também, para o leitor das publicações científicas e para a comunidade científica. Sendo que estas publicações são relatos das pesquisas, com seus diversos momentos, personagens e descobertas, compreende-se que os documentos citados, em especial as Resoluções 01/88 e 196/96 (e suas Resoluções complementares), além de exercer influência no planejamento e na realização das pesquisas, também podem influenciar no perfil das publicações.

Se a publicação científica se destina, como deve se destinar, ao leitor, esta publicação deveria contemplar os aspectos científicos e éticos das Resoluções, apresentando ao leitor os elementos necessários para que ele possa realizar sua análise crítica. É possível perguntar: o leitor e a comunidade científica estão recebendo das publicações científicas as informações necessárias e suficientes para que possam realizar a devida avaliação das pesquisas relatadas, em especial do ponto de vista ético?

3 OBJETIVOS

Tomando como referência o Código de Nuremberg (1947), a Declaração de Helsinque (1983) e as Resoluções brasileiras 01/88, 196/96 (e suas complementares, em especial a Resolução nº 251/97), do Conselho Nacional de Saúde, o presente trabalho tem por objetivos:

3.1 Objetivo Geral

Analisar, à luz da Bioética, o perfil das publicações científicas (dos anos de 1987, 1996 e 2005, de autores brasileiros) antes e após a homologação das diretrizes éticas referentes à pesquisa clínica (ensaios) no Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

Refletir sobre os seguintes aspectos:

- a) Se as publicações científicas obedecem às diretrizes acima mencionadas, em especial do ponto de vista da ética;
- b) Se o leitor das publicações encontra dados adequados para sua análise crítica;
- c) Se as diretrizes aperfeiçoam, isto é, se influenciam na qualidade das informações presentes nas publicações científicas e interferem no perfil destas publicações.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Delineamento

Na presente Dissertação, realizaremos um estudo descritivo a partir de uma pesquisa documental, tendo como objetivo a análise e compreensão da amostra estudada e focalizando aspectos qualitativos. Para tal, selecionaremos as publicações científicas (dos anos de 1987, 1996 e 2005, de autores brasileiros) que relatam pesquisa clínica (ensaios) antes e após a homologação das diretrizes éticas brasileiras que regulamentam tais pesquisas.

Em termos de conceituação, conforme a Resolução 196/96, define-se pesquisa em seres humanos como: “[...] pesquisa que, individual ou coletivamente, envolva o ser humano, de forma direta ou indireta, em sua totalidade ou partes dele, incluindo o manejo de informações ou materiais.” (BRASIL, 1996). Percebe-se pela definição, e também pelo contexto histórico descrito anteriormente, que a pesquisa em seres humanos é um tema amplo. Dentro das pesquisas em seres humanos, na área médica, têm importância crescente as pesquisas clínicas ou ensaios clínicos (*clinical trial*, na língua inglesa), definidas na Resolução 251/97, como:

[...] pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas ou testes diagnósticos – Refere-se às pesquisas com estes tipos de produtos em fase I, II ou III, ou não registrados no país, ainda que fase IV quando a pesquisa for referente ao seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas quando da autorização do registro, incluindo seu emprego em combinações, bem como os estudos de biodisponibilidade e ou bioequivalência. (BRASIL, 1997).

Classicamente, os ensaios clínicos são divididos em cinco fases, sendo uma fase pré-clínica e quatro fases clínicas (conhecidas como Fase I, Fase II, Fase III e Fase IV). Na fase pré-clínica é realizada a síntese de novas drogas e experimentos em animais, com o objetivo de estudar o metabolismo, a eficácia e a toxicidade.

Na Fase I, quando são realizados os primeiros ensaios em seres humanos, o objetivo é estudar a segurança do novo medicamento, estabelecendo o perfil farmacocinético e farmacodinâmico da substância. De acordo com a Resolução 251/97, estes termos são definidos como:

e - Farmacocinética

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

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

f - Farmacodinâmica

São todas as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico. Do ponto de vista prático, é o estudo dos efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação. (BRASIL, 1997).

Na fase II, procura-se demonstrar a segurança a curto prazo do fármaco em pacientes. Estabelecidas as regras de dose-resposta, passa-se para a próxima fase, com um estudo ampliado. Na fase III, compara-se o efeito do novo medicamento com outros tratamentos conhecidos. Nesta fase se estabelecem os riscos-benefícios e as reações adversas mais frequentes. Na fase IV, são realizadas pesquisas depois da comercialização do produto, visando confirmar as reações adversas já conhecidas, bem como perceber o surgimento de novas reações adversas. Também é possível identificar novas indicações, métodos de administração ou combinações (BRASIL, 1987; VIEIRA; HOSSNE, 1998).

No presente trabalho será utilizado o termo ensaio clínico para designar os ensaios em seres humanos que envolvem fármacos, medicamentos e vacinas, e, com base neste conceito, serão selecionadas as publicações científicas que serão analisadas. Em outros termos, serão analisadas as publicações científicas de 1987, 1996 e 2005, de autores brasileiros (ou com autores brasileiros), nacionais ou multinacionais, que relatam ensaios clínicos em seres humanos realizados no Brasil.

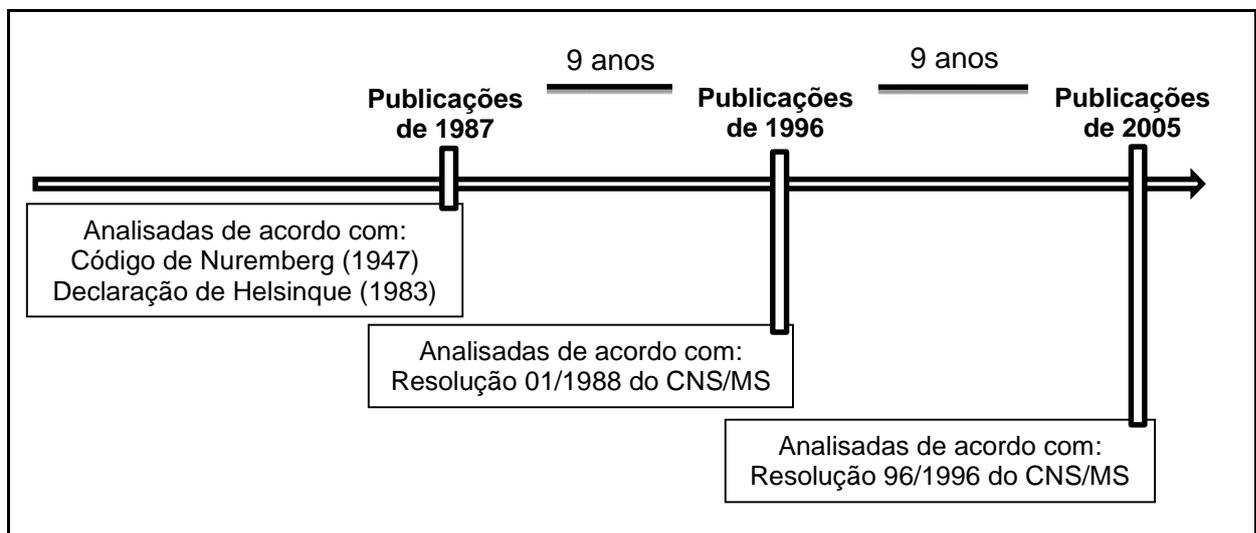
O critério para a escolha destas datas foi os anos de promulgação das diretrizes éticas referentes à pesquisa em seres humanos no Brasil, ou seja, 1988 e 1996. Assim, será analisado o perfil das publicações científicas antes da Resolução 01/88 (*ano de 1987*), antes da Resolução 196/96 (*ano de 1996* – pois a Resolução foi homologada em outubro – **nove anos depois** da resolução 01/88) e **nove anos depois** da Resolução 196/96 (*ano de 2005*).

As publicações destes anos tinham como referência os seguintes documentos, que serão utilizadas para a análise:

- a) **Ano de 1987** (antes da Resolução 01/88): as pesquisas e, por consequência, as publicações científicas, deveriam obedecer ao Código de Nuremberg (1947) e à Declaração de Helsinque (1983);
- b) **Ano de 1996** (antes da resolução 196/96 – visto que a resolução foi promulgada apenas no mês de outubro deste ano): as pesquisas e, por consequência, as publicações científicas, deveriam obedecer à Resolução 01/88;
- c) **Ano de 2005**: as pesquisas e, por consequência, as publicações científicas, deveriam obedecer à Resolução 196/96 e suas Resoluções complementares;

No Esquema 1 é apresentado os anos nos quais foram escolhidas as publicações científicas e os documentos que servirão como referência para as análises.

Esquema 1 – Esquema da escolha das publicações científicas



4.2 Amostra

A amostra provém de levantamento bibliográfico realizado em duas bases de dados on-line: Lilacs e PubMed. A opção por estas duas bases de dados, deve-se a importância de ambas na literatura na área da saúde e ao fato de uma (Lilacs) abranger especialmente o Brasil, a América Latina e o Caribe, e a outra (PubMed)

ter abrangência mundial. Contudo, embora tenha abrangência mundial, a PubMed, por vezes, não indexa artigos que são indexados pela Lilacs, como será possível observar.

Na base de dados Lilacs foi realizada uma busca por artigos publicados em 1987, 1996 e 2005, por meio do item “pesquisa via formulário iAH”, da seguinte maneira:

- a) No primeiro “campo”, para a opção “país e ano de publicação”, foi digitado: *Brasil/1987, Brasil/1996* ou *Brasil/2005*, conforme fosse o caso;
- b) No segundo “campo”, para a opção “tipo de publicação”, foi digitado: *Ensaio Clínico or Ensaio Clínico Controlado or Ensaio Clínico Controlado Aleatório or Ensaio Clínico Fase I or Ensaio Clínico Fase II or Ensaio Clínico Fase III or Ensaio Clínico Fase IV or Estudo Multicêntrico or Metanálise*.

Na base de dados PubMed, também foram buscados artigos publicados em 1987, 1996 e 2005. A pesquisa foi realizada no modo “Avançado” (Advanced), da seguinte maneira:

- a) Selecionou-se o item “Afiliação” (Affiliation) e foram digitadas as expressões *Brazil or Brasil or Braz or Bras*;
- b) Depois, selecionou-se o item “Ano de Publicação” (Date – Publication) e foram digitados os anos, ou seja, *1987 “to” 1987, 1996 “to” 1996* e *2005 “to” 2005*;
- c) Selecionou-se sempre alguns limitadores (Additional Filters): no item “espécie” (Species), *espécie humana* (Humans); no item “tipos de artigos” (Article types), selecionou-se *ensaio clínico* (Clinical Trial), *ensaio clínico fase I* (Clinical Trial, Phase I), *ensaio clínico fase II* (Clinical Trial, Phase II), *ensaio clínico fase III* (Clinical Trial, Phase III), *ensaio clínico fase IV* (Clinical Trial, Phase IV), *ensaio clínico controlado* (Controlled Clinical Trial), *meta-análise* (Meta-Analysis), *estudo multicêntrico* (Multicenter Study), *ensaio clínico controlado aleatório* (Randomized Controlled Trial), que são os tipos de pesquisa em seres humanos mais utilizados.

Foram lidos título e resumo de todos os artigos obtidos e foram selecionados aqueles identificados como “clinical trial” e que correspondiam ao objeto de análise

da presente Dissertação: de autores brasileiros, que relatam ensaio clínico com fármacos ou medicamentos em seres humanos realizados no Brasil. Os artigos referentes à apresentação de casos, embora rotulados como “clinical trial”, bem como os artigos publicados com apenas uma página e os que não correspondiam ao objeto mencionado foram excluídos após a leitura dos resumos ou, quando necessário e possível, na íntegra.

Com relação ao ano de 1987, foram encontrados 17 publicações na Lilacs e 14 publicações na PubMed. Um artigo aparecia nas duas pesquisas e foi, portanto, considerado uma única vez. Restaram 30 artigos científicos. Depois de lidos títulos e resumos (quando disponíveis), foram selecionados 17 artigos da Lilacs e 10 da PubMed, num total de 27 artigos.

Com relação ao ano de 1996, foram encontrados 43 publicações na Lilacs e 103 publicações na PubMed. Dois artigos apareciam nas duas pesquisas e foram, portanto, considerados uma única vez. Restaram 144 artigos científicos. Realizada a leitura dos títulos e dos resumos (quando disponíveis), foram selecionados 10 artigos da Lilacs e 45 artigos da PubMed, num total de 55 artigos.

Com relação ao ano de 2005, foram encontrados 118 artigos na Lilacs e 481 publicações na PubMed. Estavam duplicados 44 artigos. Restaram 555 artigos e foram selecionados, depois de lidos títulos e resumos (quando disponíveis), 21 da Lilacs e 142 da PubMed, num total de 163 artigos. Salienta-se que 2 artigos da PubMed foram excluídos: um porque, embora tivesse um dos autores brasileiros, não foi possível identificar se a pesquisa relatada, que era multicêntrica, ocorreu também no Brasil e, portanto, se foi submetida à Resolução 196/96; outro porque, embora sejam citados na parte de “Agradecimentos” os nomes de pesquisadores brasileiros que participaram do estudo, estes não aparecem como autores da publicação.

A distribuição dos artigos amostrados é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Amostra

Ano de Publicação	Artigos da Lilacs	Artigos da PubMed	Total de artigos encontrados (sem os duplicados)	Artigos Selecionados
1987	17	14	30	27
1996	43	103	144	55
2005	118	481	555	163

Em seguida, foram escolhidos os artigos para análise utilizando, como primeiro critério, *o fato de serem de livre acesso na internet*, porque o objetivo é analisar o perfil das publicações na visão do leitor das publicações e a internet caracteriza-se, na atualidade, como um dos principais meios de pesquisa. Encontramos:

- a) De 1987, **4** artigos;
- b) De 1996, **16** artigos;
- c) De 2005, **91** artigos;

Percebe-se que o número de artigos foi maior em 2005. Em sua maioria, os artigos de 1987 e 1996 não foram digitalizados, estando disponíveis apenas para compra (quando geralmente são escaneados) ou nas bibliotecas.

Considerando satisfatório o número de artigos referentes ao ano de 2005, visto que o presente trabalho é descritivo, e considerando relativamente baixo o número de artigos referentes aos anos de 1987 e 1996, foi adicionado, para estes dois anos, um segundo critério para escolher os artigos que seriam analisados: *estarem disponíveis para consulta na biblioteca da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Campus Vila Clementino/São Paulo*. Foi escolhida esta biblioteca porque a Lilacs, uma das bases de dados utilizadas nesta pesquisa, faz parte da Bireme – Biblioteca Regional de Medicinal –, atual Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde, que, por sua vez, surgiu a partir da Escola Paulista de Medicina, atual UNIFESP.

Em resumo, os critérios para escolha dos artigos que serão analisados são:

- a) Os artigos serem de livre acesso na internet;
- b) Os artigos estarem disponíveis na biblioteca da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Campus Vila Clementino/São Paulo.

O número de artigos para análise, após a aplicação destes critérios, é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2 – Número de artigos para análise

Ano de Publicação	Artigos Selecionados	Encontrados		Artigos que serão analisados
		Internet	UNIFESP	
1987	27	4	16	20
1996	55	16	31	47
2005	163	91	0	91

Salienta-se que não foram buscados artigos de 2005 na biblioteca da UNIFESP por já haver descrição do perfil das publicações científicas com base nos dados da Internet.

Tendo descrito a amostra, apresenta-se, na sequência, o roteiro que será utilizado para a coleta de dados dos artigos que serão analisados.

4.3 Roteiro para a coleta de dados

Com base nos documentos citados anteriormente, foi elaborado um roteiro para coleta de dados, com o qual fosse possível analisar, à luz da Bioética, o perfil das publicações científicas, tendo em vista os objetivos do presente trabalho.

O roteiro contempla itens que permitem uma caracterização da amostra, possibilitando traçar o seu perfil, bem como itens de natureza tecnocientífica e, sobretudo, ética, em sua maioria, previstos nas normas e diretrizes éticas que servem como referência para a presente análise. Em outros termos, os itens selecionados e apresentados abaixo, se baseiam, em sua maioria, no que se exige em cada um dos documentos tomados como marcos para o presente trabalho.

Os artigos foram analisados por meio de um roteiro contendo os seguintes itens:

Coletados nas publicações dos três anos:

- Título
- Periódico (nacional ou estrangeiro)
- Número de autores
- Número de sujeitos participantes
- Patologia ou área de estudo

- Pesquisa nacional ou multinacional
- Local (ou Instituição)
- Patrocinador

Publicações científicas:

- a) de 1987 – dados selecionados, em sua maioria, segundo o Código de Nuremberg (1947) e a Declaração de Helsinque (1983):
1. Formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor
 2. Fase da pesquisa
 3. Foi realizada ou é mencionada a fase pré-clínica? Espécie e número de animais utilizados
 4. Fases anteriores
 5. Descrição dos “participantes do experimento”
 6. Aprovação por “Comitê Independente”
 7. “Consentimento Voluntário” ou “Consentimento Informado”
 8. Uso de placebo
 9. Efeitos adversos
 10. Desistência
 11. Relata o que aconteceu com os sujeitos da pesquisa depois de seu término?
 12. Refere retorno dos resultados aos “participantes do experimento”?
- b) de 1996 – dados selecionados, em sua maioria, segundo a Resolução 01/88, do Conselho Nacional de Saúde:
1. Formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor
 2. Fase da pesquisa
 3. Foi realizada ou é mencionada a fase pré-clínica? Espécie e número de animais utilizados
 4. Fases anteriores
 5. Descreve os “indivíduos objetos da pesquisa”
 6. Aprovação por “Comitê de Ética”
 7. “Consentimento Pós-Informação”
 8. Uso de placebo

9. Efeitos adversos
 10. Desistência
 11. Relata o que aconteceu com estes indivíduos após a realização da pesquisa?
 12. Refere retorno dos resultados aos “indivíduos objetos da pesquisa”?
- c) de 2005 – dados selecionados segundo a Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde:
1. Formação profissional do pesquisador responsável ou primeiro autor
 2. Fase da Pesquisa
 3. Foi realizada, é mencionada ou descrita a fase pré-clínica? Espécie e número de animais utilizados
 4. Fases anteriores
 5. Descreve os “sujeitos da pesquisa”
 6. Aprovação pelo “Comitê de Ética em Pesquisa”
 7. “Consentimento livre e esclarecido”
 8. Uso de placebo. O uso foi justificado?
 9. Efeitos adversos e assistência prestada
 10. Desistência
 11. Relata o que aconteceu com estes indivíduos após a realização da pesquisa?
 12. Utilização dos resultados da pesquisa: refere retorno dos resultados aos sujeitos da pesquisa?

Embora os itens coletados sejam similares para os três anos, optou-se por apresentá-los em separado, visando manter os termos presentes nos documentos. Conforme salientado, os itens para a coleta de dados foram selecionados nos documentos que servem como referência para a realização da análise. Contudo, alguns destes aspectos não são contemplados em todos os documentos.

O Quadro 1 apresenta a presença ou não de algumas destas exigências nos documentos.

Quadro 1 – Presença da exigência dos dados coletados nos documentos

Itens selecionados	Código de Nuremberg ou Declaração de Helsinque	Resolução 01/88	Resolução 196/96 e 251/97
Local (ou Instituição)	Não	Sim	Sim
Patrocinador	Não	Não	Sim
Formação do pesquisador principal ou primeiro autor	Sim	Sim	Sim
Fase da Pesquisa	Não	Sim	Sim
Fase pré-clínica	Sim	Sim	Sim
Fases anteriores	Não	Sim	Sim
Descrição dos sujeitos participantes	Sim	Sim	Sim
Aprovação por Comitê de Ética	Sim	Sim	Sim
Anuência do sujeito participante da pesquisa ou seu representante legal	Sim	Sim	Sim
Uso de placebo	Não	Sim	Sim
Efeitos adversos	Sim	Sim	Sim
Desistência	Sim	Sim	Sim
Acompanhamento após o término da pesquisa	Não	Não	Sim
Retorno dos resultados aos sujeitos da pesquisa	Não	Não	Sim

Optamos por coletar dos artigos de 1987 e 1996 inclusive alguns dados que não eram exigidos pelos documentos vigentes na época da publicação para contribuir com a análise, na medida em que permitem verificar o perfil destas publicações e possibilitam uma melhor comparação entre os três anos, e porque considera-se a presença destes dados relevantes para que o leitor da publicação possa fazer sua análise crítica, em especial do ponto de vista da ética.

Após a apresentação do roteiro para coleta de dados, passa-se a apresentação e a discussão dos resultados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Periódicos

Do ano de 1987 foram analisados 20 artigos, 17 publicados em periódicos nacionais (85%) e 3 no exterior (15%). Estes artigos estão presentes em 14 periódicos, sendo 11 nacionais (79%) e 3 estrangeiros (21%). Os periódicos estrangeiros são dos Estados Unidos, da Suíça e da Inglaterra. Os nomes dos periódicos e a frequência dos artigos científicos encontram-se na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1987 – periódicos em que foram publicados

Nome do Periódico	f	p
Arquivos Brasileiros de Medicina	4	20
A Folha Médica	2	10
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2	10
Jornal Brasileiro de Psiquiatria	2	10
Bulletin of the World Health Organization	1	5
Contraception	1	5
Jornal Brasileiro de Ginecologia	1	5
Pediatria Moderna	1	5
Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia	1	5
Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas	1	5
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	1	5
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	1	5
Revista Paulista de Pediatria	1	5
Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene	1	5
Total	20	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Do ano de 1996 foram analisados 47 artigos, 15 publicados em periódicos nacionais (32%) e 32 no exterior (68%). Estes artigos estão presentes em 39 periódicos, sendo 14 nacionais (35,8%) e 25 estrangeiros (53,2%). Dos periódicos estrangeiros, 10 são dos Estados Unidos (40%), 6 são da Inglaterra (24%), 4 da Alemanha (16%), 2 da Suíça (8%), 2 da Holanda (8%), e 1 da Itália (4%). Os nomes dos periódicos com maior número de artigos de 1996 encontram-se na Tabela 4. A tabela completa, com o nome de todos os periódicos, e a frequência dos artigos, encontra-se no Apêndice A.

Tabela 4 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 – periódicos em que foram publicados

Nome do Periódico	f	p
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	3	6,4
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	2	4,4
Anesthesia and Analgesia	2	4,4
Contraception	2	4,4
International Clinical Psychopharmacology	2	4,4
Regional Anesthesia	2	4,4
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2	4,4

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Dos 91 artigos de 2005, 30 foram publicados em periódicos nacionais (33%) e 61 no exterior (67%). Estes artigos estão presentes em 67 periódicos, sendo 16 nacionais (24%) e 51 estrangeiros (76%). Dos periódicos estrangeiros, 22 são dos Estados Unidos (43%), 12 da Inglaterra (23%), 6 da Alemanha (12%), 2 (4%) da Holanda e do Japão e 1 (2%) do Canadá, China, Dinamarca, Índia, Itália, Nova Zelândia e Suíça. Os nomes dos periódicos com maior número de artigos de 2005 encontram-se na Tabela 5. A tabela completa, com o nome de todos os periódicos e a frequência dos artigos, encontra-se no Apêndice B.

Tabela 5 – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 – periódicos em que foram publicados

Nome do Periódico	f	p
Arquivos de Neuro-psiquiatria	5	6,5
Arquivos de Gastroenterologia	3	4,3
Brazilian Journal of Medical and Biological Research	3	4,3
Chest	3	4,3
Human Reproduction	3	4,3
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	3	4,3
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2	2,1
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	2	2,1
Brazilian Journal of Infectious Diseases	2	2,1
Clinical Transplantation	2	2,1
European Journal of Clinical Nutrition	2	2,1
Fertility and Sterility	2	2,1
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	2	2,1
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)	2	2,1
Revista da Associação Médica Brasileira	2	2,1
São Paulo Medical Journal	2	2,1

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Na comparação entre os anos, percebe-se que aumentou o número de periódicos estrangeiros nos quais os artigos foram publicados, bem como a variedade de países, o que permite supor que o resultado das pesquisas realizadas no Brasil progressivamente encontra maior receptividade em outros países. Cabe destacar, porém, que neste intervalo de tempo provavelmente também aumentou o número de periódicos no mundo.

5.2 Número de autores

A distribuição de frequências dos artigos quanto ao número de autores, nos três anos pesquisados, encontra-se expressa na Tabela 6.

Tabela 6 – Distribuição de frequências dos artigos – número de autores

Número de autores	Artigos de 1987		Artigos de 1996		Artigos de 2005	
	f	p	f	p	f	p
Um	5	25	-	-	1	1,1
Dois	2	10	3	6,5	6	6,6
Três	3	15	7	14,8	10	11,1
Quatro	1	5	6	12,6	12	13,2
Cinco	1	5	7	14,8	15	16,5
Seis	3	15	7	14,8	12	13,2
Sete	2	10	5	10,5	10	11,1
Oito	-	-	3	6,5	12	13,2
Nove	1	5	2	4,2	3	3,3
Dez	-	-	3	6,5	2	2,1
Onze	-	-	-	-	1	1,1
Doze	-	-	-	-	2	2,1
Treze	1	5	1	2,2	-	-
Quatorze	-	-	-	-	2	2,1
Dezesseis	1	5	1	2,2	-	-
Dezessete	-	-	-	-	1	1,1
Dezenove	-	-	-	-	1	1,1
Vinte e oito	-	-	-	-	1	1,1
Trinta e dois	-	-	1	2,2	-	-
Cento e oitenta e três	-	-	1	2,2	-	-
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Dos 20 artigos analisados de 1987, havia desde artigos com 1 só autor (25%) até artigos com 16 autores (5%). Foram mais frequentes artigos com 1, 3 e 6 autores.

Dos 47 artigos de 1996, havia desde artigos com 2 autores (6,5%) até artigo com 183 autores (2,2%). Foram mais frequentes artigos que têm entre 3 e 7 autores (67,5%). Destaque-se que o artigo com 32 autores tem 1 Coordenador, 1 Colaborador e 30 pessoas que são chamados de “participantes”. O artigo com 183 autores foi realizado por um “grupo colaborativo”.

Dos 91 artigos de 2005, havia desde artigo com 1 autor (1,1%) até artigo com 28 autores (1,1%). Foram mais frequentes artigos que têm entre 3 e 8 autores (78,3%). Destaque-se que os artigos com 17 e 28 autores foram realizados com a participação de grupo de pesquisadores.

Percebe-se o pouco número de artigos com 1 autor, exceto em 1987, o que se explica pelo fato dos ensaios clínicos, por vezes, envolverem mais de um centro. Chama a atenção o elevado número de artigos com mais de 5 autores, 40% em 1987, 51,3% em 1996 e 51,5% em 2005. Seriam estes realmente coautores da pesquisa ou apenas “fornecedores” de sujeitos participantes?

Nos ano de 1987, foram encontrados 3 artigos (15%) com participação de pesquisador vinculado à Instituição estrangeira e, em 2 destes artigos, este pesquisador era o primeiro autor da publicação. Dos artigos de 1996, 10 (21,3%) contam com participação de pesquisadores vinculados a Instituição estrangeira e, em todos, o primeiro autor é vinculado à Instituição brasileira. Dos artigos de 2005, 9 (9,9%) têm pesquisadores vinculados à Instituição estrangeira e, em 1 destes artigos, este pesquisador era o primeiro autor da publicação.

Percebe-se, também, comparando os três anos, uma diminuição da participação de pesquisadores vinculados a Instituições estrangeiras nas publicações analisadas, bem como uma diminuição do número destes pesquisadores como primeiro autor. Salienta-se que os “descritores” utilizados durante a busca na base de dados podem ter influenciado no número de artigos com pesquisadores vinculados à Instituição estrangeira, uma vez que a busca visava, em especial, as publicações de autores brasileiros.

5.3 Número de sujeitos participantes

A distribuição de frequências dos artigos, dos três anos, conforme o número de sujeitos participantes encontra-se na Tabela 7.

Tabela 7 – Distribuição de frequências dos artigos – número de sujeitos participantes

Número de sujeitos participantes	Artigos de 1987		Artigos de 1996		Artigos de 2005	
	f	p	f	p	f	p
de 08 a 19	2	10	12	25,6	12	13,2
de 20 a 39	1	5	8	16,9	30	32,9
de 40 a 59	4	20	8	16,9	14	15,4
de 60 a 79	3	15	5	10,6	13	14,3
de 80 a 99	2	10	2	4,2	5	5,4
de 100 a 199	4	20	5	10,6	10	11,1
de 200 a 299	1	5	1	2,2	3	1,1
308	1	5	-	-	-	-
348	-	-	1	2,2	-	-
de 400 a 419	-	-	-	-	2	2,1
540	-	-	1	2,2	-	-
de 800 a 819	-	-	2	4,2	-	-
1009	-	-	1	2,2	-	-
1087	-	-	-	-	1	1,1
1803	-	-	1	2,2	-	-
2224	1	5	-	-	-	-
2754	-	-	-	-	1	1,1
6025	-	-	-	-	1	1,1
348139	-	-	-	-	1	1,1
Inconsistência na informação	1	5	-	-	-	-
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Do ano de 1987, havia desde artigos com um mínimo de 08 a 19 (10%) até artigo com o máximo de 2224 (5%) sujeitos participantes. Foram mais frequentes artigos com um número de 40 a 59 (20%) e 100 a 199 (20%) sujeitos participantes.

De 1996, havia desde artigos com um mínimo de 08 a 19 (25,6%) até artigo com um máximo de 1803 (2,2%) sujeitos participantes. Foram mais frequentes artigos com um número de 08 a 59 participantes (59,4%)

Do ano de 2005, havia desde artigos com um mínimo de 08 a 19 (13,2%) até artigo com um máximo de 348.139 (1,1%) sujeitos participantes. Foram mais frequentes os artigos com um número de 08 a 79 participantes (75,8%). Destaque-se que o artigo com 348.139 participantes relata uma pesquisa para analisar o efeito da revacinação com BCG na incidência de tuberculose em crianças em idade escolar. A pesquisa foi realizada por meio de amostragem por conglomerados que, no caso, eram escolas.

Percebe-se na Tabela 7, que 1 artigo de 1987 não expôs com clareza o número de participantes. Neste artigo, no item “Material e Método”, constam 11 participantes. Porém, no item “Resultados”, consta que, “dos 10 pacientes do grupo I, 7 permaneceram até o final do tratamento” e, ao se referir ao grupo II, consta que “4 pacientes foram selecionados dos 6 que iniciaram o tratamento”. Ou seja, o número de participantes informado inicialmente foi 11, mas, podendo ser 16 se forem considerados aqueles que iniciaram o tratamento e foram excluídos ou desistiram.

Aliás, um aspecto semelhante a este foi percebido em diversos artigos, dos três anos analisados. Por vezes, o número de participantes presentes no “Resumo” diverge do número apresentado na parte geralmente denominada de “Material e Método”. Em geral, no “Resumo” aparece apenas o número dos sujeitos participantes que concluíram o estudo e foram considerados para análise e não consta o número dos que iniciaram a pesquisa e foram excluídos ou abandonaram. Durante a coleta de dados, quando houve esta divergência, foi considerado o número descrito no item “Material e Método”.

Acredita-se que aqueles que foram excluídos ou abandonaram a pesquisa também deveriam constar como participantes e, de alguma maneira, aparecer no “Resumo”, pois, quem tem disponível apenas este item da publicação (o que é comum nas bases de dados), nestes casos, não tem acesso ao número total de participantes, o que pode ser um dado relevante para calcular o tamanho da amostra. O fato dos artigos não descreverem de maneira clara qual é a fase da pesquisa que estão relatando, como será observado posteriormente, também dificulta uma análise por parte do leitor com relação ao número adequado de participantes, visto que, por exemplo, recomenda-se que a pesquisa na Fase I seja realizada em poucos voluntários e na Fase III com maior número, conforme preceitua, por exemplo, a Resolução 251/97, no item II.2 (BRASIL, 1997)

5.4 Patologia ou área de estudo

Na coleta de dados dos artigos de 1987, a patologia que aparece em maior número de artigos foi a Odontalgia (15%). Apareceram 2 vezes cada (10%) Esquistossomose, Malária e Transtorno de Ansiedade. Referência a todas as patologias, incluindo aquelas que apareceram 1 vez, pode ser consultada numa tabela completa no Apêndice C.

Com relação aos artigos de 1996, a Malária foi a patologia que aparece com mais frequência, em 3 artigos (6,5%). Analgesia pós-operatória, hipertensão arterial, implante contraceptivo, lúpus eritematoso e efeito de medicamento em voluntários saudáveis, apareceram 2 vezes (4,2%) cada. Referência a todas as patologias, incluindo aquelas que apareceram 1 vez, pode ser consultada numa tabela completa no Apêndice D.

Nos artigos de 2005, as patologias que apareceram com maior frequência, podem ser observadas na Tabela 8. Referência a todas as patologias, incluindo aquelas que apareceram 1 vez, pode ser consultada numa tabela completa no Apêndice E.

Tabela 8 – Distribuição de frequências dos artigos de 2005 – patologia

Patologia	f	p
Bioequivalência e Farmacocinética de medicamento (sujeitos saudáveis)	4	4,3
Câncer de mama	3	3,3
Hipertensão	3	3,3
Transplante renal	3	3,3
Dependência química (cocaína)	2	2,2
Efeito de medicamento sobre a aprendizagem motora (sujeitos saudáveis)	2	2,2
Enxaqueca	2	2,2
Epilepsia	2	2,2
Glaucoma	2	2,2
HIV	2	2,2
Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	2	2,2
Nefropatia induzida por contraste	2	2,2
Obesidade	2	2,2
Terapia de reposição de estrogênio	2	2,2

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Pode-se observar que os artigos dos anos estudados referem patologias que contemplam vários aparelhos e sistemas. Não há uma linha de pesquisa que possa ser claramente identificada. Diante desta variedade, pode-se supor que os patrocinadores exercem influência na definição das patologias, isto é, as pesquisas são direcionadas para áreas em que, provavelmente, o interesse do laboratório está voltado para determinado medicamento ou patologia. Em outras palavras, nem sempre é o pesquisador que proporia o projeto, mas este seria a ele ofertado.

5.5 Pesquisa nacional ou multinacional e local (ou Instituição) onde ocorreu a pesquisa

Com relação ao ano de 1987, dos 20 artigos analisados, 13 (65%) relatam pesquisas realizadas no Brasil (nacionais) e 1 (5%) relata pesquisa que ocorreu no Brasil e em outros países (multinacional). Em 6 artigos (30%) não há descrição clara do local ou dos locais onde a pesquisa foi realizada. Talvez fosse possível tentar deduzir pelo vínculo institucional dos pesquisadores. Porém, por vezes, os pesquisadores eram vinculados a mais de uma Instituição, motivo pelo qual os consideramos em aberto.

No ano de 1996, dos 47 artigos analisados, 32 (68%) relatam pesquisas nacionais e 2 (4,2%) relatam pesquisas multinacionais. Em 13 artigos (27,8%) não há descrição clara do local ou dos locais onde a pesquisa ocorreu e foram considerados em aberto.

No ano de 2005, dos 91 artigos analisados, 86 (94,6%) relatam pesquisas nacionais e 2 (2,1%) relatam pesquisas multinacionais. Em alguns artigos, a compreensão de que relatam pesquisas nacionais ocorreu porque consta de maneira clara que obedeceram às Resoluções brasileiras ou consta o nome da Instituição cujo Comitê de Ética aprovou a realização da pesquisa. Em 2 artigos (2,1%) não há descrição clara do lugar (ou dos lugares) onde ocorreu a pesquisa e foram considerados em aberto, com relação a serem nacionais ou multinacionais. Não se categorizou 1 artigo (1,2%), pois a pesquisa relatada ocorreu em três países, mas no artigo consta que será relatado apenas os resultados ocorridos no Brasil, podendo, portanto, ser incluído tanto em nacional (pelo relato) como em multinacional (pela pesquisa).

Da análise realizada, destaca-se o pequeno número de pesquisas multinacionais no ano de 2005. Talvez isto se explique pelos “descritores” utilizados durante o levantamento bibliográfico nas bases de dados, que visavam buscar publicações envolvendo pesquisadores brasileiros e realizadas também no Brasil.

Com relação ao local ou a Instituição, o Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinque (1983) não apresentam exigências, o que não permite uma avaliação das publicações de 1987, nesta perspectiva. Já os artigos de 1996 e 2005 podem ser avaliados, pois, as Resoluções 01/88 e 196/96 contemplam o local da realização da pesquisa.

A Resolução 01/88, previa, no seu artigo 5º, que a pesquisa deveria ser realizada “[...] sob a responsabilidade de uma instituição de atenção à saúde e que conte com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do indivíduo da pesquisa;” e, em seu artigo 9º, consta que “é responsabilidade da instituição de atenção à saúde proporcionar assistência médica ao indivíduo que sofra algum dano, se este estiver relacionado diretamente com a pesquisa, sem prejuízo da indenização que lhe corresponda.” (BRASIL, 1988).

A Resolução 196/96, no item II, “Termos e Definições”, define Instituição de pesquisa como “[...] organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada na qual são realizadas investigações científicas.” (BRASIL, 1996). Esta Instituição é vista como corresponsável, junto com o pesquisador e o eventual patrocinador, para dar assistência integral quando ocorram complicações e danos decorrentes dos riscos previstos na pesquisa. Além disso, de acordo com o item VI da mesma Resolução, no Protocolo de Pesquisa, deve-se apresentar:

- h)** local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa;
- i)** demonstrativo da existência de infra-estrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição; (BRASIL, 1996).

A partir dos dados coletados, percebe-se que há significativa melhora na qualidade das informações dos artigos de 2005 com relação à apresentação do local da pesquisa, visto que a porcentagem de artigos nos quais não foi possível identificar de maneira clara o local é de 2,1%, enquanto que é de 27,8% em 1996 e 30% em 1987.

Mesmo com a melhora na presença do local ou Instituição, percebe-se que alguns artigos de 2005 carecem de uma linguagem mais precisa ao especificar o local onde a pesquisa foi realizada. Por vezes, a informação sobre o local é geral, utilizando termos como, por exemplo, “na periferia de Fortaleza”, “da cidade de Bauru”, “em 4 hospitais brasileiros”, “escolas de Manaus e Salvador”, “clínica em Batatais”, “68 locais de 17 países”.

Pode-se supor que o pesquisador evite descrever o local com receio de que o sujeito participante da pesquisa possa ser identificado e, por vezes, estigmatizado, o que contraria as normas éticas presentes nos documentos. Porém, sendo gerais, as informações sobre o local dificultam ao leitor das publicações a realização de um julgamento do ponto de vista da ética, no sentido de saber se a pesquisa foi realizada em local adequado, que assumiu responsabilidades com relação ao sujeito participante da pesquisa, conforme sugere a Resolução 196/96.

Os artigos, nos quais aparece o local onde as pesquisas foram realizadas, permitem a percepção de que São Paulo é o Estado com mais centros de pesquisa (mesmo sem considerar, por exemplo, quando existem vários centros de uma pesquisa no mesmo Estado) seguido do Rio de Janeiro e, em 2005, do Rio Grande do Sul.

5.6 Patrocinador

A Tabela 9 apresenta uma comparação entre os três anos com relação à presença ou não de Patrocinador.

Tabela 9 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – patrocinador

Patrocinador	Artigos de 1987		Artigos de 1996		Artigos de 2005	
	f	p	f	p	f	p
Sim	7	35	23	48,9	50	60,4
Não	0	0	1	2,2	5	5,5
Não Informado	13	65	23	48,9	36	43,9
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Percebe-se que é elevado, nos três anos, o número de publicações que não informam se a pesquisa foi ou não patrocinada. No Código de Nuremberg (1947), na Declaração de Helsinque (1983) e na Resolução 01/88 não constam orientações sobre patrocínio nas pesquisas científicas. Já na Resolução 196/96 encontra-se de maneira clara a definição de patrocinador como “[...] pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa.” (BRASIL, 1996).

Considera-se relevante que as publicações ofereçam ao leitor esta informação, para que este possa realizar uma avaliação ética adequada, em especial com relação à existência de conflitos de interesse. A própria Resolução 196/96 também destaca como uma das exigências para a realização de pesquisa em seres humanos “[...] a inexistência de conflito de interesses entre o pesquisador e os sujeitos da pesquisa ou patrocinador do projeto;” (BRASIL, 1996), bem como deixa claro que o patrocinador deve assumir, junto com o pesquisador e a Instituição responsável, a responsabilidade de dar assistência integral aos sujeitos participantes da pesquisa diante das complicações e danos que ocorram e que sejam decorrentes de riscos previstos. Estas exigências são reafirmadas na Resolução 251/97, complementar a Resolução 196/96, e que trata especificamente da pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, na qual se acrescenta que “o pesquisador deve receber do patrocinador todos os dados referentes ao fármaco.” (Brasil, 1997).

5.7 Formação profissional¹¹ do pesquisador principal ou primeiro autor

Os documentos que utilizamos como referência para as análises enfatizam a importância do pesquisador principal, estabelecendo suas competências e responsabilidades. O Código de Nuremberg salienta que “o dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele” (1947). A Resolução 196/96 cita sete vezes a expressão “pesquisador responsável” e apresenta, também, suas competências e responsabilidades, tanto na elaboração

¹¹ Visto que as publicações analisadas relatam pesquisas com ensaios clínicos, optou-se por não considerar “Professor” como formação profissional, e identificar profissões na área da pesquisa com fármacos e medicamentos ou na área da saúde.

como na condução da pesquisa. Compete a ele, por exemplo, elaborar o termo de consentimento livre e esclarecido, a obrigação de suspender a pesquisa ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante, e apresentar, no Protocolo da Pesquisa, um termo se comprometendo a cumprir as exigências da Resolução 196/96 (BRASIL, 1996).

No Código de Nuremberg (1947) e na Declaração de Helsinque (1983) consta que o experimento deve ser conduzido por “pessoas cientificamente qualificadas”, embora não especifiquem o significado deste termo. Diante da amplitude do termo, optou-se por coletar dos artigos a informação sobre a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor. Dos artigos de 1987, 3 (15%) informam a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor. Em 1 artigo (5%) seria possível deduzir a formação profissional, na medida em que ele informa que o autor era “Membro da Academia Nacional de Medicina”. Em 16 artigos (80%) não consta a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor, embora apresentem dados sobre a formação acadêmica. Em 2 destes artigos, não consta nenhuma informação (acadêmica ou profissional) sobre o pesquisador principal ou primeiro autor.

A Declaração de Helsinque acrescenta que, além de ser conduzida por pessoas com qualificação científica, a pesquisa deve ser conduzida “[...] sob a supervisão de um médico com competência clínica.” (DECLARAÇÃO, 1983). Dos artigos de 1987, 9 (45%) não relatam se houve este acompanhamento; 10 (50%) ou informam o acompanhamento por um médico, ou um dos autores é identificado como médico; em 1 (5%) seria possível deduzir que houve este acompanhamento na medida em que consta que o autor era “Membro da Academia Nacional de Medicina”.

A Resolução 01/88 normatiza que a pesquisa deve ser realizada por profissionais da área da saúde e, no artigo 95, determina que estes profissionais sejam: médicos, odontólogos, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos, biólogos, enfermeiras, psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, médicos-veterinários, ortopédicos e outros que venham ser estabelecidos em lei (BRASIL, 1988).

Dos artigos de 1996, 11 (23,4%) apresentam a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor, sendo a Medicina a profissão destes pesquisadores. Em 1 destes artigos a formação foi identificada pela abreviatura

“MD”, no endereço para a correspondência. Em 4 artigos encontra-se a abreviatura “Dr.” na correspondência, o que poderia indicar que sejam Médicos. Porém, como, no Brasil, esta abreviatura é usada na referência a vários profissionais, consideramos que estes artigos não informam a formação profissional do pesquisador. No total, 36 artigos (76,6%) não indicam a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor.

A Resolução 196/96, embora não especifique diretamente qual deva ser a formação profissional do pesquisador principal, normatiza que deve haver adequação entre a competência do pesquisador e o projeto proposto, e que seja enviado um “Curriculum Vitae” dos pesquisadores junto com o Protocolo de Pesquisa.

Dos artigos de 2005, 19 (20,9%) apresentam a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor, sendo 18 Médicos e 1 Odontólogo. Em 1 destes artigos a formação profissional foi identificada pela abreviatura “MD” no endereço para correspondência. Em 13 artigos encontramos a abreviatura “Dr.” ou “Dra.” no endereço para a correspondência e, pelo motivo alegado anteriormente, foram considerados no número de artigos que não informam a formação profissional do pesquisador. No total, 72 artigos (79,1%) não apresentam a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor.

O número de artigos que apresentam ou não a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor, encontra-se na Tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição de frequências dos artigos – formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor

	Artigos de 1987		Artigos de 1996		Artigos de 2005	
	f	p	f	p	f	p
Sim	3	15	11	23,4	19	20,9
Não	16	80	36	76,6	72	79,1
Em aberto	1	5	-	-	-	-
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Pode-se perceber que, nos três anos, é baixo o número de artigos nos quais é possível identificar a formação profissional do pesquisador principal ou primeiro

autor. Para uma melhor avaliação por parte do leitor, esta informação é significativa, pois ela contribui para que ele possa perceber se houve adequação entre a competência do pesquisador responsável ou primeiro autor e a pesquisa relatada. É bem provável que estas informações estejam referidas no protocolo submetido à análise do Comitê de Ética em Pesquisa, mas o leitor, a quem se destina a publicação, fica privado de fazer sua análise sobre tais dados.

5.8 Fase da pesquisa

São poucos os artigos que referem à fase da pesquisa que é relatada: 1 (5%) do ano de 1987, 3 (6,5%) de 1996, e 1 (1,1%) de 2005.

No Código de Nuremberg e na Declaração de Helsinque não consta que deva ser referida a fase da pesquisa. As Resoluções brasileiras, por sua vez, trazem esta exigência. A Resolução 01/88, além de descrever as fases da pesquisa, normatiza que, no Protocolo experimental, apareça a caracterização do estudo quanto à fase (BRASIL, 1988). A Resolução 251/97, complementar à Resolução 196/96, descreve cada uma das fases da pesquisa clínica e solicita que a fase da pesquisa apareça no Protocolo de Pesquisa (BRASIL, 1997).

Percebe-se que, também neste item, o leitor fica privado de informações relevantes e, infelizmente, as Resoluções, embora provavelmente influenciem os Protocolos de Pesquisa, não influenciaram significativamente as publicações.

5.9 Fase pré-clínica, espécie e número de animais utilizados

Com relação à apresentação da fase pré-clínica, 6 artigos (30%) de 1987 referem ou descrevem a fase pré-clínica. Os animais mais utilizados são ratos e camundongos. Nenhum dos 6 artigos apresenta número nem o sexo dos animais utilizados.

De 1996, 20 artigos (42,5%) apresentam alguma informação sobre a fase pré-clínica. Em 4 destes artigos não consta a espécie dos animais utilizados e, nos demais, os ratos aparecem com maior frequência. É possível observar um acréscimo de espécies de animais, quando se compara com 1987, pois, passam a ser usados,

também: cães, porcos, macacos e coelhos. Por vezes, no texto, não aparece de maneira clara a indicação da espécie, sendo esta encontrada nas referências. Nenhum dos 20 artigos apresenta o número e sexo dos animais utilizados.

Dos artigos de 2005, 23 (25,3%) relatam a fase pré-clínica. Em 4 destes artigos não consta a espécie dos animais utilizados e, nos demais, utiliza-se mais os ratos e os camundongos. Também nos artigos de 2005 consta uma variedade de espécies de animais. Porém, nenhum dos 23 artigos apresenta o número nem o sexo dos animais utilizados.

Cabe salientar, que a exigência de que seja realizada a fase pré-clínica pode ser encontrada já no Código de Nuremberg e é confirmada pela Declaração de Helsinque. A Resolução 01/88 também acrescenta a exigência de que “os estudos pré-clínicos devem ser realizados em 03 (três) espécies de mamíferos, sendo pelo menos uma, não roedor. Os animais devem pertencer a linhagens bem definidas, evitando-se cepas com características genéticas especiais.” (BRASIL, 1988). Além disso, a pesquisa pré-clínica deve usar igual número de machos e fêmeas. Estes aspectos são confirmados pelas Resoluções 196/96 e 251/97. Em nenhum dos artigos analisados o leitor encontra esta informação.

A constatação da existência de poucas informações sobre a fase pré-clínica está de acordo e também foi identificada em duas Dissertações de Mestrado anteriores: uma na qual são analisadas 96 publicações científicas que relatam pesquisas clínicas na fase III, publicadas no ano de 2005, onde se conclui que “no que se refere à fase pré-clínica chama a atenção a falta de informação quanto às espécies animais utilizadas, quanto aos testes de toxicidade e quanto ao uso de modelos experimentais de patologia ou uso de animais ‘normais’” (MIRANDA, 2006, p. 42); outra na qual são analisadas 61 publicações científicas que relatam pesquisas na fase I, publicadas no ano de 2007, onde se conclui que,

quanto às informações sobre a fase pré-clínica presente nas publicações de fase I observamos que são escassas ou inexistentes, como, por exemplo, dos 59% das publicações que descrevem a fase pré-clínica no corpo do texto, em aproximadamente um terço (21,5%) os dados foram insuficientes para a avaliação dessa fase.

A metade das publicações (52,5%) citou a espécie do animal utilizada na fase pré-clínica, mas nenhuma citou a quantidade nem o sexo. (BRICK, 2008, p. 68).

5.10 Fases anteriores

Percebe-se que a maior parte das publicações refere e comenta pesquisas anteriores, porém, sem especificar, no texto ou nas referências, se estas pesquisas são fases anteriores da pesquisa que está sendo relatada. É possível observar uma melhora na qualidade da descrição de pesquisas anteriores nas publicações de 2005, possivelmente fruto das exigências da Resolução 196/96 e suas complementares. Porém, apenas 1 artigo (5%) de 1987, 2 artigos (4,2%) em 1996 e 7 artigos (7,7%) de 2005 comentam ou referem pesquisas de fase(s) anterior(es) àquela que está sendo relatada. Destaque-se que o artigo de 1987 e o artigo de 2005, nos quais é possível identificar a fase da pesquisa relatada, apresentam as fases anteriores. Dos 3 artigos de 1996 nos quais é possível identificar a fase da pesquisa relatada, apenas 2 relatam as fases anteriores.

A exigência da realização de pesquisas anteriores consta, mesmo que de maneira indireta, no Código de Nuremberg, onde se normatiza que: “o experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, **os resultados já conhecidos** justificam a condição do experimento.” (1947, grifo nosso). Esta exigência é reafirmada pela Declaração de Helsinque. Porém, estes documentos não exigem a informação das fases anteriores da pesquisa.

As Resoluções brasileiras, por sua vez, contemplam este aspecto. A Resolução 01/88 normatiza que, no protocolo experimental, devem-se descrever as características da substância apresentada e constar informações sobre as fases anteriores da pesquisa (BRASIL, 1988). A Resolução 251/97, no item IV, letra “a”, normatiza que, no Protocolo de Pesquisa, deve-se demonstrar que fases anteriores da pesquisa que se pretende realizar já foram cumpridas, e, na letra “k”, acrescenta-se que, no mesmo Protocolo, deve-se apresentar “[...] informações clínicas detalhadas obtidas durante as fases prévias, relacionadas à segurança, farmacodinâmica, eficácia, dose-resposta, observadas em estudos no ser humano, seja voluntários sadios ou pacientes.” (BRASIL, 1997).

5.11 Descrição dos sujeitos participantes da pesquisa

Com relação aos participantes da pesquisa, existe diferença na terminologia empregada pelos documentos. O Código de Nuremberg (na tradução que está sendo utilizada) usa as expressões: “pessoas que serão submetidas ao experimento” e “participante do experimento”. A Declaração de Helsinque (também na tradução utilizada) usa os termos “indivíduo submetido à pesquisa” e “participantes”. Na Resolução 01/88, o termo principal é “indivíduo **objeto** da pesquisa” (grifo nosso). Na Resolução 196/96, usa-se o termo “**sujeito** da pesquisa” (grifo nosso). Compreende-se que o termo “sujeito” expressa melhor que o termo “objeto” aquele que participa da pesquisa, e, em português, este termo tem uma dimensão passiva (estar sujeito a) e uma dimensão ativa (ser sujeito de).

As características dos sujeitos participantes da pesquisa podem ser observadas na Tabela 11.

Tabela 11 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – características dos sujeitos participantes da pesquisa

Gênero	f	p	f	p	f	p
masculino	2	10	8	17	5	5,5
feminino	2	10	11	23,5	13	14,3
ambos	13	65	22	46,9	68	74,7
Não cita	3	15	6	12,6	5	5,5
Total	20	100	47	100	91	100

Idade	f	p	f	p	f	p
criança / adolescente (até 18 anos)	3	15	4	8,6	14	15,4
adulto (de 18 à 65 anos)	5	25	16	34	28	30,7
Idoso (acima de 65 anos)	1	5	2	4,2	-	-
criança / adolescente / adulto	6	30	2	4,2	11	12,1
criança / adolescente / adulto / idoso	-	-	2	4,2	1	1,1
adulto / idoso	1	5	7	14,8	15	16,5
apenas idade média	2	10	11	23,5	22	24,2
não cita	2	10	3	6,5	-	-
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Com exceção dos artigos que não citam gênero ou idade, e dos artigos que apresentam apenas a idade média, os demais artigos apresentam uma descrição

satisfatória dos sujeitos participantes da pesquisa. Nos três anos, o termo mais utilizado, tanto em português como em inglês, para referir-se a esses sujeitos é “pacientes” (patients). Contudo, nos artigos de 1996 e 2005 constam também com frequência outros termos como “sujeitos” (subjects), “voluntários” (volunteers) e “participantes” (participants).

Nos três anos, a maior parte das pesquisas é realizada em pessoas de ambos os sexos. Pesquisas realizadas apenas com pessoas do gênero masculino ou feminino geralmente são justificadas pela patologia estudada ou pelo objetivo do projeto. Os dados levantados no presente trabalho indicam que diminuiu a frequência de publicações que não indicam o gênero dos sujeitos participantes, em 2005, comparando com 1987 e 1996, o que pode ser visto como uma melhora na qualidade das informações fornecidas ao leitor.

Com relação à idade, 55% dos artigos de 1987 relatam pesquisas realizadas apenas em adultos ou com crianças, adolescentes e adultos. De 1996, aparece com maior frequência (34%) artigos que relatam pesquisas realizadas em adultos ou que citam apenas a idade média dos sujeitos participantes (23,5%), não sendo possível identificar a idade mínima e máxima. Algo semelhante ao que ocorre com os artigos de 2005, nos quais a maior parte (30,7%) relata pesquisas realizadas em adultos ou cita apenas a idade média dos sujeitos participantes (24,2), não sendo possível identificar a idade mínima e máxima. No ano de 2005, nenhum artigo deixou de citar a idade, mesmo que média, dos participantes. Considera-se relevante que a pesquisa indique de maneira clara a idade dos sujeitos participantes.

É, também, significativo o número de pesquisas envolvendo apenas crianças no ano de 2005 (15,4%). Em geral, poucas pesquisas são realizadas em crianças (em especial com recém-nascidos) ou em idosos, possivelmente devido aos riscos envolvidos ou, no caso dos idosos, a existência de mais de uma enfermidade. Porém, na prática, após a entrada do medicamento no mercado, ele passa a ser prescrito e administrado para faixas etárias que não tiveram representantes nas pesquisas. Um estudo anterior, por exemplo, que aborda a caracterização de registro de medicamentos de uso pediátrico no Brasil, conclui que “os neonatos brasileiros estão expostos a medicamentos **não licenciados** e a medicamentos **sem indicação**. [...] 58% dos itens de medicamentos prescritos não eram licenciados para uso neonatal [...]” (DALLA COSTA, 2007, p. 93, grifos da autora).

Salienta-se que a descrição dos sujeitos participante da pesquisa é, também, relevante para que o leitor possa avaliar se estes são capazes (ética e legalmente) de dar o seu consentimento. Além disso, os documentos utilizados estabelecem algumas exigências específicas, que dependem, justamente, do tipo de sujeito da pesquisa. A Resolução 196/96, por exemplo, chama atenção para as pesquisas realizadas em grupos vulneráveis, legalmente incapazes de fornecer o consentimento livre, mulheres em idade fértil, grávidas, presidiários, internos em centros de readaptação, casas-abrigos, asilos, entre outros. Assim, a descrição dos sujeitos da pesquisa, se possível com riqueza de detalhes, porém, com o cuidado de não identificá-los, além de contribuir para a avaliação da validade da pesquisa, contribuiu para a análise por parte do leitor do ponto de vista da ética.

5.12 Aprovação da pesquisa por Comitê de Ética

Embora no Código de Nuremberg não conste a necessidade de aprovação da pesquisa por um Comitê de Ética antes do início da pesquisa, esta orientação consta na Declaração de Helsinque, na sua segunda versão, em 1975, e é mantida na versão de 1983, que está sendo utilizada na presente análise. Nesta versão, afirma-se que:

o planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um **comitê independente** (DECLARAÇÃO, 1983, grifo nosso).

Nas Resoluções brasileiras, também consta esta exigência. A Resolução 01/88 traz como uma das normas para o desenvolvimento de pesquisas em seres humanos “contar com o parecer favorável do **Comitê de Ética** e de Segurança Biológica, quando for o caso;” (BRASIL, 1988, grifo nosso). Cabe ressaltar que este Comitê de Ética deveria pertencer a uma instituição de atenção à saúde devidamente credenciada pelo Conselho Nacional de Saúde. Contudo, conforme a Resolução, “os serviços com pós-graduação, **aprovados pelo Ministério da Educação são naturalmente credenciados**, independendo de requerimento ao Conselho Nacional de Saúde, desde que estejam classificados com Grau A pela

CAPES/Ministério da Educação.” (BRASIL, 1988, grifo nosso). Na Resolução 196/96 consta que “toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um **Comitê de Ética em Pesquisa.**” (BRASIL, 1996; grifo nosso).

Com relação aos Comitês de Ética, nas resoluções brasileiras também é possível identificar definição, normas para a composição e atribuições. Neste aspecto, merece destaque o caráter bioético da Resolução 196/96, ao incluir na composição dos Comitês de Ética em Pesquisa “[...] a participação de profissionais da área de saúde, das ciências exatas, sociais e humanas, incluindo, por exemplo, juristas, teólogos, sociólogos, filósofos, bioeticistas e, pelo menos, um membro da sociedade representando os usuários da instituição.” (BRASIL, 1996). Além disso, afirma-se o caráter multi e transdisciplinar, na medida em que não deve haver mais que metade de seus membros pertencentes à mesma categoria profissional, bem como contar com pessoas de ambos os sexos.

A norma de que o início da pesquisa foi aprovado por um Comitê de Ética consta como exigência nos documentos acima citados, conforme descrito. Dos artigos analisados, 10% de 1987, 53,2% de 1996 e 90,1% de 2005 trazem esta informação. A distribuição de frequência dos artigos quanto à aprovação pelo Comitê de Ética, pode ser observada na Tabela 12.

Tabela 12 – Distribuição de frequências dos artigos científicos – aprovação pelo Comitê de Ética

Aprovação pelo Comitê de Ética	f	p	f	p	f	p
Sim	2	10	25	53,2	82	90,1
Não informa	18	90	22	46,8	9	9,9
Total	20	100	47	100	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

Nenhum artigo de 1996 informa se a Instituição cujo Comitê de Ética aprovou a Pesquisa era cadastrada junto ao Conselho Nacional de Saúde, ou aprovada pelo Ministério da Educação e classificada com Grau A pela CAPES, conforme normatizava a Resolução 01/88.

Das publicações de 2005, 2 não informam de maneira direta que a pesquisa relatada foi aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa. Contudo, este dado pode

ser deduzida na medida em que a publicação informa que a pesquisa foi realizada seguindo a Resolução 196/96 e, de acordo com esta Resolução, para uma pesquisa ser iniciada, deve, necessariamente, ser aprovada por um Comitê de Ética em Pesquisa ou pela CONEP.

A análise da Tabela 13 mostra significativo aumento na qualidade das informações oferecidas ao leitor pelas publicações de 2005, quando 90,1% dos artigos informam a aprovação da pesquisa por parte de um Comitê de Ética. Como foi descrito, esta era uma exigência contemplada pela Declaração de Helsinque e, portanto, deveria ser seguida pelas pesquisas relatadas em todos os artigos analisados. Por ser uma exigência presente nos documentos citados, pode-se supor que os pesquisadores tenham submetido seus protocolos de pesquisa para serem aprovados pelos Comitês de Ética. Contudo, em especial nos anos de 1987 e 1996, o leitor nem sempre tem acesso a esta informação.

Reitera-se que a presença desta informação nas publicações é de fundamental importância, em especial nos artigos publicados após a Resolução 196/96. De acordo com esta Resolução, o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) tem múnus público e, ao aprovar o início de uma pesquisa, torna-se corresponsável por ela, junto com o pesquisador, a Instituição e, quando existir, o Patrocinador. Uma pesquisa só pode ser iniciada quando apresenta ao CEP os requisitos exigidos no Protocolo de Pesquisa, descritos no capítulo VI da Resolução 196/96 (BRASIL, 1996). Assim, quando o leitor encontra numa publicação a informação de que a pesquisa relatada foi submetida ao CEP e teve seu início aprovado, pode supor que as demais exigências éticas foram observadas, embora nem sempre encontre na mesma publicação informações sobre o cumprimento destas exigências, como os resultados da presente Dissertação estão indicando. Contudo, a confiança que o leitor do artigo deposita no trabalho do CEP não invalida seu direito de encontrar nos artigos os itens refletidos, para que ele possa realizar sua análise crítica.

Alguns artigos, após afirmar que a pesquisa relatada foi aprovada por um Comitê de Ética, indicam qual foi o documento obedecido. Por exemplo, em 1 artigo de 1996 consta que a pesquisa foi aprovada pelo “Conselho Regional de Medicina” (Regional Medical Council) indicando que esta aprovação está de acordo com as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (“WHO guidelines for biomedical

research”), obedecidas durante a pesquisa. Ou seja, apesar da pesquisa ocorrer no Brasil, não há neste artigo a informação de que foi seguida a Resolução 01/88.

Aliás, sobre este aspecto é importante ressaltar que poucos artigos mencionam o documento ético que serviu como referência para a pesquisa relatada. Do ano de 1987, apenas 1 artigo informa que obedeceu à Declaração de Helsinque. Do ano de 1996: 2 artigos informam que obedeceram à Declaração de Helsinque; 1 as diretrizes da Organização Mundial da Saúde (“WHO guidelines for biomedical research”). Do ano de 2005: 5 artigos informam que obedeceram à Declaração de Helsinque; 3 a Resolução 196/96; 2 a Resolução 196/96 e a Declaração de Helsinque; 2 a Declaração de Helsinque e as normas da FDA (que normatizam a pesquisa envolvendo seres humanos nos Estados Unidos); 2 a Declaração de Helsinque e Boas Práticas de Pesquisas Clínicas (que normatiza a pesquisa envolvendo seres humanos no MERCOSUL); 1 a Resolução 196/96, a Resolução 251/97, Boas Práticas de Pesquisas Clínicas, e a Declaração de Helsinque (com o detalhe de ter informado o ano de 1965, ou seja, ano da primeira versão desta Declaração).

Sabe-se que, na atualidade, toda pesquisa realizada envolvendo seres humanos realizada no Brasil, mesmo que seja multinacional, deve seguir a Resolução 196/96 e suas complementares. Porém, como foi possível observar, por vezes, as publicações trazem a informação de que a pesquisa relatada obedeceu a documentos estrangeiros, mas, geralmente, não informa que foram obedecidas as Resoluções nacionais.

5.13 Anuência do sujeito participante da pesquisa ou do seu responsável

A autorização da participação dos sujeitos nas pesquisas recebe nomes diferentes nos documentos que estão sendo utilizados nesta Dissertação. O Código de Nuremberg, primeiro documento internacional e afirmar o referencial da autonomia de quem participa de uma pesquisa, na tradução que está sendo utilizada, usa o termo “consentimento voluntário”. A Declaração de Helsinque (1983), na tradução que está sendo utilizada, usa o termo “consentimento informado”. A Resolução 01/88 usa o termo “Consentimento Pós-Informação”. A Resolução 196/96 usa a expressão “Consentimento livre e esclarecido”.

Salienta-se que a Resolução 196/96 dedica o item IV para este tema, exigindo que o esclarecimento do sujeito participante se faça em linguagem acessível, e que o termo de consentimento livre e esclarecido seja elaborado pelo pesquisador responsável, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, assinado pelo sujeito da pesquisa ou seu representante legal e elaborado em duas vias, uma das quais seja entregue ao sujeito de pesquisa ou seu representante legal (BRASIL, 1996).

Sobre o “Consentimento livre e esclarecido”, considera-se relevante citar uma reflexão realizada por Leo Pessini e William Saad Hossne, que, como já mencionado, coordenou o “Grupo de Trabalho” encarregado de revisar a Resolução 01/88 e que propôs a Resolução 196/96:

Esclarecer é muito mais do que informar. Para o autêntico exercício da autodeterminação (em respeito ao referencial bioético da autonomia), o ser humano deve ter plenas condições para tanto, incluindo-se o adequado esclarecimento. O consentimento deve ser “livre” como demonstração inequívoca de respeito à liberdade do sujeito da pesquisa. O termo de consentimento, sobretudo quando denominado “informado”, é tido, não raras vezes, como documento de “isenção de responsabilidade”, seja do pesquisador, seja da Instituição, seja do patrocinador. O sujeito foi informado (não necessariamente esclarecido) e assinou o termo de consentimento porque quis – isso poria a salvo qualquer outra responsabilidade?

Na Resolução 196/96, o termo de consentimento não é peça de “isenção de responsabilidade”, mas sim peça, principalmente, de proteção à dignidade do ser humano, seja ele o sujeito da pesquisa (antes de mais nada), seja ele o pesquisador. A denominação “livre e esclarecido” embute, ainda, outros compromissos e referenciais bioéticos, além da autonomia. O termo de consentimento livre e esclarecido, além de ser expressão da liberdade e da autonomia, é também expressão de proteção à vulnerabilidade, de respeito à alteridade e da solidariedade, minimizando a maleficência e buscando a beneficência (riscos x benefícios). (PESSINI; HOSSNE, 2009, p. 155).

Com relação aos artigos de 1987, em 8 (40%) consta que foi obtido o “consentimento voluntário” e em 12 (60%) não consta esta informação. Em 2 artigos o consentimento foi verbal, o que, mesmo que de maneira indireta, era permitido pela Declaração de Helsinque, na qual consta que “o médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e **preferentemente** por escrito.” (DECLARAÇÃO, 1983, grifo nosso). Em 3 artigos não consta a expressão “consentimento voluntário”, mas, termos como “os pacientes que **concordaram** com as condições do experimento” ou “os pacientes deram a sua **anuência**” (grifo nosso).

Dos artigos de 1996, em 29 (61,7%) consta que o “Consentimento Pós-Infomação” foi obtido e em 18 (38,3) não consta este dado. Destaque-se 1 artigo deste ano que relata uma pesquisa cujos participantes, foram recrutados entre estudantes universitários que participaram do estudo como **voluntários pagos**. Contudo, a Resolução 01/88 normatizava, em seu artigo 21:

os indivíduos deverão ser ressarcidos das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa e poderão ser indenizados na proporção do termo dispendido. A importância da indenização não poderá ser de tal monta a interferir com a autonomia da decisão do indivíduo ou responsável. Qualquer forma de remuneração não deve gerar conflitos de interesse aos pesquisadores, estando, nestes casos, condicionada à avaliação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde. (BRASIL, 1988).

A pesquisa, segundo o artigo, foi aprovada pelo Comitê de Ética local e os participantes assinaram o termo de consentimento. Atualmente, na vigência da Resolução 196/96, pagar voluntários para participar de pesquisa científica é uma prática não permitida no Brasil.

Nos artigos de 2005, em 83 (91,2%) consta que o “consentimento livre e esclarecido” foi obtido. Destaque-se que em 1 destes artigos, que relata uma pesquisa realizada numa escola, envolvendo vacinação, há a informação de que o consentimento informado ativo não foi obtido, porque no tempo do estudo a revacinação BCG era rotineira no Brasil. Consta que o consentimento foi “opt out”, ou seja, os pais receberam por escrito informações sobre a vacina e, a seu critério, tiveram a oportunidade de retirar seus filhos do estudo. Em 8 artigos (8,8%) não há a informação de obtenção do consentimento.

Salienta-se o fato de que os termos específicos de cada documento para se referir ao consentimento dos sujeitos participantes, conforme mencionado anteriormente, nem sempre aparecem nas publicações. Nas publicações científicas em português de 2005, por exemplo, em apenas 3 consta a expressão “consentimento livre e esclarecido”. Deste mesmo ano, nas publicações em inglês, que relatam pesquisas realizadas no Brasil e que, portanto, deveriam seguir a Resolução 196/96 e suas complementares, os termos mais usados são “informed consent”, seguido por “written consent”. Acredita-se que “informed consent” possa ser uma tradução adequada para o termo “consentimento livre e esclarecido”. Porém, seria esta apenas uma questão de tradução, ou o não uso do termo exato,

incluindo as publicações científicas em português, demonstraria ausência de leitura ou conhecimento da terminologia da Resolução 196/96 e suas complementares?

5.14 Uso de placebo

Das publicações analisadas, 12 (60%) de 1987, 19 (40,4%) de 1996 e 35 (38,5%) de 2005 relatam pesquisas nas quais foi usado placebo.

Com relação às publicações de 1987, o Código de Nuremberg (1947) e a Declaração de Helsinque (1983) não apresentam normas diretas quanto ao uso ou não de placebo. Porém, cabe recordar que a Declaração de Helsinque normatiza que, “em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo.” (1983).

Referente às publicações de 1996, a Resolução 01/88 não apresenta de maneira clara nenhuma norma quanto ao não uso do placebo. Exige-se, contudo, que a utilização de placebo conste no “protocolo experimental”. De acordo com a mesma Resolução, conforme o artigo 7º, item III, o uso de placebo caracteriza a pesquisa como “pesquisa com risco maior que o mínimo”, definidas como aquelas pesquisas em que as probabilidades de afetar o indivíduo são significativas (BRASIL, 1988).

Conforme o artigo 31, da Resolução 01/88, quando pesquisas com risco maior que mínimo forem realizadas em mulheres férteis, deve-se assegurar que elas não estejam grávidas e orientá-las para que não engravidem durante a pesquisa (BRASIL, 1988). Dos 10 artigos que usam placebo e nos quais foi possível identificar a participação de mulheres em idade fértil, em 07 não consta a gravidez como critério de exclusão ou se as mulheres foram orientadas a não engravidar. Nas demais pesquisas relatadas em 3 artigos: 1 excluiu mulheres grávidas ou que pudessem engravidar, 1 excluiu mulheres grávidas e orientou as demais a não engravidar e 1 excluiu mulheres grávidas, mas não consta se as demais foram orientadas a não engravidar.

Com relação aos artigos de 2005, a Resolução 196/96 normatiza que toda pesquisa em seres humanos envolve riscos e, por isso, não reflete sobre “risco maior que mínimo”, conforme a Resolução 01/88. Referente ao uso de placebo, a

Resolução 196/96, no item IV.1, letra “e”, tem como norma que no “consentimento livre e esclarecido” seja informada, ao sujeito da pesquisa, a possibilidade da inclusão no grupo placebo. Além disso, o item III.3, letra “f”, estabelece que a pesquisa envolvendo seres humanos deve “ter plenamente justificada, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica;” (BRASIL, 1996).

Salienta-se a relevância desta norma, em especial ao transferir para o pesquisador o dever de justificar o uso do placebo. Ou seja, a Resolução não é contrária e nem estabelece critérios para o uso ou não de placebo, mas convida o pesquisador a assumir a responsabilidade de justificá-la. Esta norma é reafirmada pela Resolução 251/97. A justificativa deve ser aceita pelo CEP que, quando aprova o início da pesquisa, passa a ser corresponsável por ela.

Dos 35 artigos de 2005, envolvendo placebo, embora apresentem uma descrição metodológica, nenhum apresenta, de maneira clara, justificativas éticas em termos de não maleficência para o uso do placebo.

5.15 Efeitos adversos

Como mencionado, as pesquisas em seres humanos envolvem, em maior ou menor grau, riscos. Por vezes, estes riscos se manifestam por meio de efeitos adversos, previsíveis ou não. A preocupação em evitar que estes riscos sejam maiores que os benefícios consta nos documentos utilizados na presente Dissertação. Consta, também, que o sujeito da pesquisa deve ser informado dos riscos esperados e dos possíveis efeitos decorrentes da sua participação. Outro aspecto relevante é que o pesquisador deve interromper a pesquisa quando perceber que os riscos são maiores que os benefícios ou quando a continuação do mesmo resultará em danos graves aos participantes.

Dos artigos analisados, 14 (70%) de 1987, 27 (54,4%) de 1996 e 44 (48,3%) de 2005 relatam a ocorrência de efeitos adversos ou colaterais. Apenas 1 artigo (1,1%) de 2005 informa que não ocorreram efeitos adversos ou colaterais. Talvez, nos demais artigos, a ocorrência desses efeitos fosse possível de ser identificada por leitores especialistas ou conhecedores da patologia ou da área pesquisada, por meio da interpretação dos dados ou resultados descritos. Porém, procurou-se

identificar se o leitor tem acesso a esta informação, no sentido de perceber se constava nos artigos, de maneira clara, a ocorrência ou não de efeitos adversos.

A Resolução 196/96 dedica o capítulo V para abordar a questão dos riscos e, conseqüentemente, dos efeitos adversos. Destaque-se os seguintes itens, que abordam as responsabilidades do pesquisador diante dos riscos e efeitos adversos ou colaterais:

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

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

V.5 - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de **dar assistência integral** às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. (BRASIL, 1996, grifo nosso).

Sobre a questão de efeitos ou eventos adversos, também cabe citar as Resoluções 251/97, 292/99 e 346/05, complementares à Resolução 196/96.

A Resolução complementar 251/97 reitera a responsabilidade do pesquisador de comunicar o Comitê de Ética em Pesquisa os efeitos colaterais ou reações adversas não esperadas. Nesta Resolução, atribui-se a este Comitê a responsabilidade de comunicar à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e à Secretaria de Vigilância Sanitária a ocorrência de eventos adversos graves.

A Resolução 292, de 09 de julho de 1999, que regulamenta “pesquisas coordenadas do exterior ou com a participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior”, normatiza, no item VI, que “durante o decurso da pesquisa os patrocinadores e pesquisadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP, informações relevantes de interesse público, independentemente dos relatórios periódicos previstos.” (BRASIL, 1999). Isto indica, também, a comunicação da ocorrência de efeitos adversos graves.

A Resolução 346, homologada em 13 de janeiro de 2005, regulamenta a tramitação de projetos de pesquisa multicêntricos. Segundo esta Resolução, o CEP do primeiro centro no qual o protocolo de pesquisa foi submetido a análise e que enviou este protocolo para a CONEP, ou o CEP que foi indicado pela CONEP, deve

notificá-la em casos de eventos adversos ocorridos em centros estrangeiros. Além disso, “[...] em caso de evento adverso ocorrido no país, o pesquisador responsável do centro onde ocorreu, após análise, deverá notificar ao CEP e este, em caso de evento adverso sério, à CONEP.” (BRASIL, 2005).

Na análise dos artigos de 2005, nos quais foi possível identificar a ocorrência de efeitos adversos, também se procurou identificar em quais consta que foi prestada assistência ao sujeito participante. Dos 44 artigos, em 12 consta que foi prestada assistência e 1 relata que houve efeitos, mas não foi necessária assistência. Ainda do ano de 2005, 2 artigos foram considerados “em aberto”: um informa que não houve modificação da prescrição devido a efeitos colaterais, mas, não deixa claro se estes efeitos existiram ou não; o outro informa que o efeito ansiolítico do medicamento em estudo foi conseguido sem **quaisquer outros** efeitos secundários clinicamente importantes, mas não expressa se ocorreram estes “outros efeitos” e quais foram.

5.16 Desistência

A desistência dos sujeitos participantes, junto com o consentimento livre, reitera o referencial da autonomia. Os documentos estudados preveem esta possibilidade, que deve ser informada ao sujeito participante quando da obtenção do seu consentimento para participar da pesquisa. A Resolução 196/96 acrescenta que o sujeito tem liberdade para “[...] se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;” (BRASIL, 1996), fato que também era contemplado pela Resolução 01/88.

Do ano de 1987, em 9 (45%), dos 20 artigos, consta a informação de que houve desistência de sujeitos participantes da pesquisa. Do ano de 1996, 12 (25,5%), dos 47 artigos, informam desistência. Um artigo de 1996 foi considerado “em aberto”, pois relata uma pesquisa do efeito de um medicamento em “16 olhos de 14 pacientes”, e afirma que “dois olhos” foram perdidos para acompanhamento, mas, sem deixar claro se foram de um mesmo paciente e se houve desistência ou exclusão. Do ano de 2005, 35 (38,5%), dos 91 artigos analisados, relatam que houve desistência. Deste mesmo ano, 1 artigo foi considerado “em aberto”, pois, afirma que foram incluídos 278 pacientes no estudo e apenas 178 fizeram parte da

avaliação final e, apesar de 100 pacientes (40% dos que iniciaram) não terem concluído o estudo, não informa se estes pacientes desistiram da pesquisa ou se foram excluídos.

5.17 Acompanhamento depois do término e retorno dos resultados aos sujeitos da pesquisa

O Código de Nuremberg e a Declaração de Helsinque não apresentam normas sobre o acompanhamento dos sujeitos participantes da pesquisa depois do término da mesma, nem o retorno dos resultados da pesquisa (seja informativo ou acesso aos benefícios da pesquisa) para os sujeitos participantes. Porém, foi possível encontrar o relato de acompanhamento em 2 artigos (10%) de 1987: um, cuja patologia era o alcoolismo, relata que depois da pesquisa os pacientes permaneceram acompanhados em terapia de grupo; o outro, que tinha como patologia a esquistossomose, informa que depois do fim do experimento as crianças que tinham tomado placebo foram tratadas. Nenhum artigo relata o retorno do resultado da pesquisa para os participantes.

Também a Resolução 01/88 não exige de maneira direta acompanhamento depois do término da pesquisa ou retorno dos resultados aos sujeitos participantes da pesquisa. Por meio de uma interpretação e de maneira indireta, pode-se supor que esta Resolução contemple o acompanhamento depois da pesquisa ao menos com relação aos sujeitos participantes que sofrerem efeitos adversos, ao normatizar que estes devem receber assistência adequada. Nenhum artigo de 1996 refere se houve acompanhamento dos sujeitos participante após o término da pesquisa ou retorno dos resultados da mesma.

A Resolução 196/96, por sua vez, normatiza o acompanhamento depois do término e o retorno dos resultados ao sujeito da pesquisa na parte III, que trata, justamente, dos aspectos éticos das pesquisas em seres humanos. Nesta parte, consta como exigências para estas pesquisas:

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

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

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

p) assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa; (BRASIL, 1996, grifo nosso).

Dos artigos de 2005, apenas 1 (1,1%) relata acompanhamento depois da pesquisa, pois afirma que as mulheres randomizadas para receber “sistema intrauterino liberador de levonorgestrel” foram autorizadas a manter o sistema após a conclusão do estudo e continuaram o acompanhamento regularmente na mesma clínica onde foi implantado o contraceptivo. Destaque-se, também, 1 artigo que, embora não relate acompanhamento depois da pesquisa, incluía *indivíduos saudáveis* que informaram não terem recebido vacinação anterior contra Hepatite B. Neste artigo, consta que para todos os sujeitos *identificados durante a triagem inicial* como infectados com o vírus da Hepatite B foram oferecidos tratamentos em centros de referência e para aqueles que não conseguiram demonstrar soroproteção após a terceira dose da vacina foram oferecidas doses adicionais.

Apenas 1 artigo (1,1%) de 2005, que relata uma pesquisa envolvendo sujeitos de 5 a 20 anos com doença falciforme, informa que os resultados finais foram divulgados para todos os participantes e familiares, que colaboraram com o experimento auxiliando, quando necessário, a preencher um questionário semanal.

Compreende-se que estes aspectos são importantes, na medida em que todos os documentos ressaltam que as pesquisas devem ser realizadas visando benefícios não apenas para o patrocinador, pesquisador ou sujeito participante, mas para toda a sociedade, contemplando, assim, conforme interpretação da Resolução 196/96, no item III, letra “d”, os referenciais de justiça e igualdade (BRASIL, 1996).

Por fim, salienta-se, com relação a “Discussão”, que não foi encontrada nenhuma publicação semelhante com a qual pudéssemos comparar os resultados descritos e discutidos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Inicialmente, é possível concluir com este estudo que:

- Os dados levantados no presente trabalho não indicam aumento percentual de publicações no exterior, mas há indícios, que parecem seguros, de que aumentou o número de periódicos estrangeiros nos quais os artigos foram publicados passando, na amostra estudada, de 21% em 1987 e 53,2% em 1996 para 76% em 2005. Também aumentou o número de países onde estes artigos foram publicados, passando de 3 em 1987 e 6 em 1996 para 12 em 2005;
- Em 1996 e 2005, na comparação com 1987, houve uma diminuição da porcentagem de artigos com apenas 1 autor. Comparando os três anos, houve um aumento na porcentagem de artigos com mais de 5 autores: 40% em 1987, 51,3% em 1996 e 51,5% em 2005. Seriam estes realmente coautores da pesquisa ou apenas “fornecedores” de sujeitos participantes?
- Foram identificadas, nos três anos, poucas publicações que relatam pesquisas multinacionais, possivelmente por influência dos “descritores” utilizados na pesquisa nas bases de dados;

Tendo presente as publicações de 2005, por serem mais recentes e seguirem as Resoluções que estão em vigor, é possível concluir com este estudo que houve melhora na qualidade das informações nos seguintes aspectos:

- *indicação ou descrição do local ou da Instituição onde foi realizada a pesquisa*: o número dos artigos que não trazem este dado diminuiu de 30% em 1987 e 27,8% em 1996 para 2,1% em 2005. Contudo, alguns desses artigos utilizam termos e expressões amplas ou gerais para descrever o local ou a Instituição;
- *descrição dos sujeitos participantes da pesquisa*: diminuiu o número de artigos nos quais não consta esta informação, passando de 15% em 1987 e 12,6% em 1996 para 5,5% em 2005. Todos os artigos de 2005 indicam a idade, mesmo que média, dos sujeitos participantes,

enquanto que, 65% em 1996 e 10% em 1987 não apresentam esta informação;

- *aprovação por Comitê de Ética*: 90,1% dos artigos de 2005 informam que a pesquisa foi aprovada por Comitê de Ética em Pesquisa, enquanto que 53,2% dos artigos de 1996 e 10% dos artigos de 1987 trazem esta informação;
- *anuência do sujeito participante da pesquisa*: em 91,2% dos artigos de 2005 consta que foi obtido o consentimento livre e esclarecido, enquanto consta em 61,7% dos artigos de 1996 a obtenção do consentimento pós-informação e em 40% dos artigos de 1987 a obtenção do consentimento informado.

Tendo presente as publicações de 2005, com o presente estudo, pode-se concluir que não houve melhora significativa na qualidade das informações nos seguintes aspectos:

- *patrocinador*: permanece alta a porcentagem dos artigos que não informam se a pesquisa recebeu ou não patrocínio, sendo 65% em 1987, 48,9% em 1996 e 43,9% em 2005;
- *formação profissional do pesquisador principal ou primeiro autor*: permanece alta a porcentagem dos artigos que não fornecem esta informação, sendo 80% em 1987, 76,6% em 1996 e 79,1% em 2005;
- *fase da pesquisa*: é baixa a porcentagem dos artigos que indicam a fase da pesquisa que estão relatando, sendo 5% em 1987, 6,5% em 1996 e 1,1% em 2005;
- *fase pré-clínica*: é baixa a porcentagem dos artigos nos quais constam informações sobre a fase pré-clínica, sendo 30% em 1987, 20% em 1996 e 25,3% em 2005;
- *fases anteriores da pesquisa*: embora tenha ocorrido uma melhora na qualidade das descrições e comentários sobre pesquisas anteriores àquela que está sendo relatada, continua baixa a porcentagem dos artigos que referem e comentam as fases anteriores, sendo 5% em 1987, 4,2% em 1996 e 7,7% em 2005;

- *justificativa ética para a utilização de placebo*: diminuiu o número de pesquisas realizadas com placebo, passando de 60% em 1987, para 40,4% em 1996 e 38,5% em 2005. Porém, nenhum dos 35 artigos de 2005 informa, de maneira clara, justificativa ética quanto a não-maleficência para a utilização de placebo, conforme determinam as Resoluções 196/96 e 251/97;
- *efeitos adversos e assistência prestada*: diminuiu a porcentagem de artigos nos quais foi possível identificar de maneira clara a existência de efeitos adversos, passando de 70% em 1987 para 54,4% em 1996 e 48,3% em 2005. (Isto se explicaria pelo maior controle sobre os fármacos testados, fruto do aperfeiçoamento das pesquisas nas fases anteriores? Ou esta diminuição pode ser explicada pela falta do relato de eventos adversos por parte das publicações?). Dos 44 artigos de 2005 nos quais foi possível identificar efeitos adversos, 31 não mencionam a assistência prestada aos sujeitos da pesquisa;
- *acompanhamento dos sujeitos participantes após o término da pesquisa*: embora não fosse exigido pelas normas vigentes na época, 2 artigos (10%) de 1987 relatam acompanhamento dos sujeitos participantes da pesquisa após o término da mesma. Apenas 1 artigo (1,1%) de 2005 relata este acompanhamento, exigência da Resolução 196/96;
- *retorno dos resultados das pesquisas*: apenas 1 artigo (1,1%) de 2005 relata retorno dos resultados da pesquisa para os sujeitos participantes, apesar de ser uma das exigências da Resolução 196/96;

Os resultados encontrados indicam que as publicações científicas precisam de mais ajuste e mais aderência às normas nacionais e internacionais. Ou, em outros termos, os documentos influenciam apenas parcialmente na melhora da qualidade das informações e, portanto, no perfil das publicações científicas. Se a publicação científica se destina, como deve se destinar, ao leitor e a comunidade científica, diante do que foi exposto, é possível concluir que ambos não estão recebendo as informações necessárias e suficientes para que possam realizar suas

análises e avaliações críticas sobre as pesquisas realizadas, em especial do ponto de vista da ética.

Conforme bem sugerem Miranda e Hossne,

as publicações científicas, a nosso ver, devem passar por dois momentos de avaliação crítica, à luz da ética e do rigor científico: na pré-publicação e na pós-publicação.

Na pré-publicação a responsabilidade é dada aos Comitês de Ética (na verdade, a avaliação é antes realização do projeto), às agências regulatórias, aos pareceristas dos periódicos, e à editoria da revista.

Na pós-publicação (que na realidade se destina ao leitor e a comunidade) a responsabilidade da avaliação é do leitor, e em última análise, da comunidade científica. Por isso cabe-lhe o direito de exigir a apresentação dos dados necessários e adequados para a sua própria análise crítica. (2010).

Diante deste contexto, seria relevante a atenção dos autores dos artigos científicos e dos editores dos periódicos com relação a presença de informações que permitiriam ao leitor e à comunidade científica reafirmarem a consciência da importância do cumprimento das normas éticas nas pesquisas em seres humanos, devido ao caráter pedagógico que as publicações científicas podem ter, e, em especial, para que possam realizar sua análise crítica das pesquisas relatadas, sobre o ponto de vista da ética.

É significativo ressaltar que algumas publicações mostram a preocupação dos editores em estabelecer políticas mais rígidas para a aceitação de estudos para publicação, em especial diante, por exemplo, de fraudes, publicações redigidas e atribuídas a autores que não participaram da pesquisa, publicações com omissão de dados relevantes que tornam o resultado tendencioso, entre outras (MIRANDA; HOSSNE, 2010). Algumas dessas normas que vem sendo propostas pelos editores (GRAF, Chris et al., 2007), contudo, coincidem com normas éticas exigidas pela Resolução 196/96, como, por exemplo, informar quem financiou o trabalho e assegurar a confidencialidade e privacidade do sujeito participante da pesquisa, entre outras. Outro fator que comprova esta preocupação por parte dos editores é formação de organizações, como *Committe on Publication Ethica - COPE*¹², criada

¹² Disponível em: <<http://www.publicationethics.org.uk>>. Acesso em: 01 jun. 2013. Destaca-se, desta organização, por exemplo, "Code of conduct and best practice guidelines for jornal editors", disponível em: <http://publicationethics.org/files/Code_of_conduct_for_journal_editors.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

em 1997, e *Council of Science Editors - CSE*¹³, criada em 2000, que também contribuem com diversas publicações e normas objetivando melhorar a qualidade das publicações científicas.

Finalizando, sabe-se, como foi indicado no decorrer da Dissertação, que a implantação do sistema CEP/CONEP, exigência da Resolução 196/96, mudou o perfil das pesquisas em seres humanos no Brasil, que passaram a cumprir as exigências éticas, visto que seu início está associado à aprovação pelo CEP e esta, por sua vez, ao cumprimento das exigências, estabelecidas pelas Resoluções, e que devem constar no Protocolo de Pesquisa. O leitor, ao encontrar em 90,1% das publicações de 2005 a informação de que a pesquisa relatada foi aprovada pelo CEP, pode supor, confiando na seriedade do trabalho do CEP, que foram seguidas as demais exigências éticas presentes nas Resoluções. Porém, a confiança que o leitor deposita no trabalho do CEP não invalida seu direito de encontrar nos artigos as informações necessárias e suficientes que lhe permitam realizar sua análise crítica.

¹³ Disponível em: <<http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=1>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

REFERÊNCIAS

BEECHER, Henry K. Ethics and clinical research. *New England Journal of Medicine*, Londres, 274(24): 1354-60. 1966. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v. 79, n. 4, p. 367-372, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v79n4/v79n4a13.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BENTO, Luiz Antônio. **Bioética e pesquisa em seres humanos**. São Paulo: Paulinas, 2011. 101p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 01, de 13 de junho de 1988. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_88.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1996. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Resolução nº 251, de 07 de Agosto de 1997. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1997. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Resolução nº 292, de 09 de Julho de 1999. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 1999. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_99.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Resolução nº 346, de 13 de Janeiro de 2005. Brasília: Conselho Nacional de Saúde, 2005. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_05.htm>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BRICK, Vanessa de Souza. **Pesquisa clínica com novos fármacos (fase I): perfil das publicações científicas – aspectos bioéticos**. 2008. 140f. Dissertação (Mestrado em Bioética) - Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2008. Disponível em: <<http://201.87.122.183/pix/text/92661.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CHAUÍ, M. **Convite à filosofia**. São Paulo: Ática, 1994. 567p.

CÓDIGO de Nuremberg. 1947. Disponível em: <<http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=DiretrizesDeclaracoesIntegra&id=2>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CIOMS - Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. **Diretrizes éticas internacionais para a pesquisa biomédica em seres humanos**. São Paulo: Loyola; Centro Universitário São Camilo, 2004. 151p.

CFM - Conselho Federal de Medicina. **Código de ética médica**: Resolução CFM nº 1.246/88, de 08 de janeiro de 1988. Brasília: Conselho Federal de Medicina, 1988. Disponível em: <http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=10&Itemid=123>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DALLA COSTA, Ester Masse Okamoto. **Caracterização do registro de medicamentos de uso pediátrico no Brasil**: regulação e ética. 2007. 148f. Dissertação (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Saúde Pública – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9139/tde-17112009.../et1.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DECLARAÇÃO de Helsinque. 1983. Disponível em: <<http://www.bioetica.ufrgs.br/helsin3.htm>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

GRAF Chris et al. Best practice guidelines on publication ethics: a publisher's perspective. **International Journal of Clinical Practice Supplement**, Oxford, v. 152, p. 1-26, jan. 2007. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2006.01230.x/pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

HARKNESS, J; LEDERER, SE; VIKLER, D. Laying ethical foundations for clinical research. **Bulletin of the World Health Organization**, Genebra, v. 79, n. 4, p. 365-366, jan. 2001. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/bwho/v79n4/v79n4a12.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FRANCISCONI, Carlos Fernando et al. Comitês de ética em pesquisa levantamento de 26 hospitais brasileiros. **Revista Bioética**, Brasília, v.3, n.1, nov. 2009. Disponível em: http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/431/499>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FREITAS, Corina Bontempo de; LÔBO, Miriam de Oliveira. CONEP faz balanço positivo. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Capacitação para comitês de ética em pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. v.1 Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v1.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

HOSSNE, William Saad. A ética e as revoluções científicas. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Cadernos de ética em pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2005a. v.16. Disponível em: < http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/materiaeducativo/cadernos/caderno16.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. **Bioética**. 2000. Disponível em: <<http://www.comciencia.br/reportagens/genoma/genoma9.htm>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Bioética: princípios ou referenciais? **Revista Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 673-676, out./dez. 2006a. Disponível em: <http://www.saocamilo-sp.br/pdf/mundo_saude/41/20_bioetica_principio.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Desafio e perspectiva da ética em pesquisa. In: CICLO DE DEBATES “BIOÉTICA E PESQUISA”. Rio de Janeiro: UFRJ, 2005b. Palestra. Disponível em: <http://www.ghente.org/etica/palestra_willian_saad.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

_____. Diretrizes CIOMS/OMS no contexto da ética na pesquisa com seres humanos. In: CONSELHO DE ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS DE CIÊNCIAS MÉDICAS. **Diretrizes éticas internacionais para a pesquisa biomédica em seres humanos**. São Paulo: Loyola; Centro Universitário São Camilo, 2004. 151p.

_____. Pesquisa envolvendo seres humanos. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Capacitação para comitês de ética em pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006b. v.1, p. 115-117. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v1.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

JAEGER, W. **Paidéia**. a formação do homem grego. São Paulo: Martins Fontes, 1996. 1413p.

MARTIN, Leonard M. Ética em pesquisa: uma perspectiva brasileira. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Capacitação para comitês de ética em pesquisa**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. v.1, p. 129-144 Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v1.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MIRANDA, Elvira Barbosa; HOSSNE, William Saad. Ensaios clínicos (fase III) – perfil das publicações científicas: aspectos bioéticos. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 8, n. 2, 2010. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n2/a010.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MIRANDA, Elvira Barbosa. **Perfil de publicações científicas (ano 2005) referentes às pesquisas clínicas (Fase III) à luz da Bioética**. 2006. 99f. Dissertação (Mestrado em Bioética) – Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2006. Disponível em: <<http://201.87.122.183/pix/text/88178.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PESSINI, Leocir; BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de. **Problemas atuais de Bioética**. São Paulo: Loyola; Centro Universitário São Camilo, 2007. 584p.

PESSINI, Leocir; HOSSNE, William Saad. Consentimento? Por que livre e esclarecido? [Editorial]. **Revista Bioethikós**, São Paulo, v. 3, n.2, p. 155, jul./dez. 2009. Disponível em: <<http://www.saocamilo-sp.br/novo/publicacoes/publicacaoEditorial.php?ID=71&rev=b>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

POTTER, Van Rensselaer. **Bioethics: bridge to the future**. New Jersey: Prentice Hall, 1971. 205p.

RELATÓRIO Belmont. In: PESSINI, Leocir, BARCHIFONTAINE, Christian de Paul de. **Problemas atuais de Bioética**. São Paulo: Loyola; Centro Universitário São Camilo, 2007. p. 615-627.

UNESCO. **Declaração universal sobre bioética e Direitos Humanos**. 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_univ_bioetica_dir_hum.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

VIEIRA, Sonia; HOSSNE, William Saad. **Experimentação com seres humanos**. São Paulo: Moderna, 1987.160p.

_____. **Pesquisa médica: a ética e a metodologia**. São Paulo: Pioneira, 1998. 161 p.

ARTIGOS QUE COMPÕEM O *CORPUS* DA PESQUISA

Ano de 1987

NASPITZ, Charles K. et al. Estudo duplo-cego, multicêntrico, comparativo entre dextroclorfeniramina e astemizol no tratamento de crianças com rinite alérgica perene. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 77-92, jun. 1987.

MURAHOVSKI, Jayme et al. Tratamento da ferropenia e da anemia ferropênica com o complexo de hidróxido de ferro polimaltosado por via oral, de crianças em fase de recuperação de infecções respiratórias: ensaio duplo-cego, comparativo com sulfato ferroso. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 5, n. 18, p. 97-104, set. 1987.

THOMÉ, Ricardo et al. Estudo clínico duplo-cego, comparativo, avaliando o efeito analgésico da propifenazona, placebo e a associação ácido acetilsalicílico/paracetamol/cafeína no pós-operatório de cirurgias odontológicas. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 6, p. 437-440, nov./dez. 1987.

BORAKS, Silvio. Flurbiprofen em dose baixa comparado à dipirona ácido acetilsalicílico e placebo no tratamento da dor pós-extração dentária. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 6, p. 424-430, nov./dez. 1987.

PRZEPIORKA, Theodor et. al. Estudo duplo-cego sobre a eficácia e a tolerabilidade da alpioprida (RIV 2093) no tratamento das enxaquecas. **A Folha Médica**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 4, out. 1987.

SILVA, Jorge Alberto Costa; RUSCHEL, Sandra Inês. Estudo comparativo duplo-cego da buspirona versus bromazepam em pacientes ambulatoriais com sintomas de ansiedade. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 253-258, jul./ago. 1987.

BARBIERI, Aldo Lelis. Estudo duplo-cego comparativo entre cetoprofenato de sódio (gotas) e placebo em amidalites agudas de pacientes pediátricos. **Pediatria Moderna**, São Paulo, v. 22, n. 8, p. 292-296, set. 1987.

DONADIO, Nilson. Estudo duplo-cego entre a floctafenina, ácido mefenâmico, diclofenac e piroxicam em pacientes com dismenorreia primária. **Jornal Brasileiro de Ginecologia**, Rio de Janeiro, v. 97, n. 8, p. 435-439.

DEITOS, T. Fátima H.; HAAS, Ernani; MARKS, Anderson. Estudo comparativo da eficácia ansiolítica e da tolerabilidade do clordiazepóxido puro e em associação antidistônica. **A Folha Médica**, Rio de Janeiro, v. 95, n. 2, p. 129-134, ago. 1987.

ZANAGA, Pietro. Estudo comparativo entre flurbiprofen e diflunisal no tratamento de entorses ou distensões agudas envolvendo o tornozelo. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 3, mai./jun. 1987.

MOHALLEN, Kalil Lays et al. A normalização da complacência e da hipertrofia ventricular na hipertensão arterial: estudo duplo-cego com duas associações de betabloqueador e diurético. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 48, n. 6, 346-350, jun. 1987. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/Pdfs/1987/v48n6/4806002.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FONTELES, Manassés Claudino; FORTI, Adriana Costa; FREITAS, Manoel Tertulino de. Probuco em pacientes diabéticos tipo II com hipercolesterolemia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 48, nº 2, p. 129-133, fev. 1987. Disponível em: <<http://www.arquivosonline.com.br/pesquisartigos/Pdfs/1987/v48n2/48020012.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PIEIDADE, Roberto Airthon Marques et al. Estudo da eficácia do cloxazolam versus placebo na terapia de estados ansiosos: estudo duplo-cego controlado. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 3, p. 189-197, mai./jun. 1987.

SANTOS, Wanderley; GREGORI, Carlos. O uso de diazepínico em cirurgias odontológicas. **Revista da Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas**, São Paulo, v. 41, nº 3, p. 162-163, 165-167, 169-171, mai./jun. 1987.

ACIOLI, Álvaro. Eficácia hipnótica e tolerabilidade do triazolam: estudo comparativo com placebo em geriatria. **Arquivos Brasileiros de Medicina**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 2, p. 147-150, mar./abr. 1987.

ZWINGENBERGER, K. et al. Efficacy of oxamniquine, praziquantel and a combination of both drugs in schistosomiasis mansoni in Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 305-311, set./out. 1987. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v29n5/07.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PASSOS, A. D.; OSANAI, C. H.; REYES, S. In vivo resistance of Plasmodium falciparum to 4-aminoquinolines and to a sulfadoxine-pyrimethamine combination. II--The Emperatriz study, Maranhão, 1983-1984. [Article in Portuguese]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 20, n. 2, p. 109-113, abr./jun. 1987.

SIVIN, I. et al. Two years of intrauterine contraception with levonorgestrel and with copper: a randomized comparison of the TCU 380Ag and levonorgestrel 20 mcg/day devices. **Contraception**, Los Altos, v. 35, n. 3, p. 245-255, mar. 1987.

SOUZA, J. M. de et al. A phase II/III double-blind, dose-finding clinical trial of a combination of mefloquine, sulfadoxine, and pyrimethamine (Fansimef) in falciparum malaria. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v. 65, n. 3, p. 357-361, 1987. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2490994/pdf/bullwho00074-0089.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PEDROSO, E. R. et al. Pulmonary schistosomiasis mansoni: post-treatment pulmonary clinical-radiological alterations in patients in the chronic phase: a double-blind study. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, London, v. 81, n. 5, p. 778-781, 1987.

Ano de 1996

OTTAIANO, José Augusto Alves et al. Apraclonidine a 1 por cento em olhos submetidos à trabeculoplastia por laser de argônio. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v. 59, n. 3, p. 299-306, jun. 1996.

SCHWARTSMANN, C. R. et al. Estudo aberto, randomizado, comparativo, para avaliar a eficácia e segurança da enoxaparina comparada à heparina não fracionada na profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes submetidos a artroplastia total do quadril. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 10, p. 797-808, out. 1996.

NAUD, P. et al. Estudo prospectivo controlado comparando lomefloxacina e ampicilina mais probenecide em dose única oral no tratamento de uretrite gonocócica aguda no homem. **DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 19-23, dez. 1996. Disponível em: <<http://www.dst.uff.br/revista08-4-1996/7-Estudo%20prospectivo%20controlado%20comparando%20lomefloxacina%20e%20ampicilina.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ZANELLA, Maria Teresa et al. Comparação entre os efeitos de captopril e da clortalidona sobre a tolerância à glicose e os níveis séricos de insulina em hipertensos essenciais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 67, n. 1, p. 47-52, jul. 1996. Disponível em: <<http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6701/67010010.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MANRIQUE, Ricardo; PAVANELLO, Ricardo; MAGALHÃES, Hélio M. de. Emprego da nimodipina (oxigen) como protetor cerebral na cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea em pacientes idosos. **Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 248-258, ou./dez. 1996. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbccv/v11n4/v11n4a05.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MINITI, Aroldo; MELLO JÚNIOR, João Ferreira de. Azelastina spray nasal no tratamento da rinite alérgica perene: estudo multicêntrico brasileiro. **Revista Brasileira de Medicina – Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 30-35, jan. 1996.

FERNANDES GALDURÓZ, Jose Carlos; CARLINI, Elisaldo de Araújo. The effects of long-term administration of guarana on the cognition of normal, elderly volunteers. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 114, n. 1, p. 1073-1078, jan./fev. 1996. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v114n1/v114n1a02.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ARAUJO FILHO, Edilberto de et al. Estudo prospectivo e randomizado comparando gonadotrofina coriônica humana e progesterona intramuscular para suporte da fase lútea em reprodução assistida. **Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 2, p. 131-137, mar. 1996.

SÁ, Marcos Felipe Silva de. Associação valerato de estradiol/acetato de ciproterona na terapia de reposição hormonal: experiência clínica brasileira: dados preliminares. **Reprodução & Climatério**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 34-37, jan./mar. 1996.

POMPÉIA, S.; GORENSTEIN, C.; CURRAN, H. V. Benzodiazepine effects on memory tests: dependence on retrieval cues? **International Clinical Psychopharmacology**, London, v. 11, n. 4, p. 229-236, dec. 1996.

PAIVA, S. A. et al. Assessment of vitamin A status in chronic obstructive pulmonary disease patients and healthy smokers. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 64, n. 6, p. 928-934, dec. 1996. Disponível em: <<http://ajcn.nutrition.org/content/64/6/928.long>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ANDRADE, A. L. de et al. Randomised trial of efficacy of benznidazole in treatment of early Trypanosoma cruzi infection. **Lancet**, London, v. 348, n. 9039, p. 1407-1413, 23 nov. 1996. Disponível em: <<http://www.ufg.br/this2/uploads/files/58/benzonidazol.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

NÓBREGA, A. C.; CARVALHO, A. C.; BASTOS, B. G. Resting and reflex heart rate responses during cholinergic stimulation with pyridostigmine in humans. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 29, n. 11, p. 1461-1465, nov. 1996.

LAURETTI, G. R.; REIS, M. P. Subarachnoid neostigmine does not affect blood pressure or heart rate during bupivacaine spinal anesthesia. **Regional Anesthesia**, New York, v. 21, n. 6, p. 586-591, nov./dez. 1996.

PEDRINOLA, F. et al. The addition of dexfenfluramine to fluoxetine in the treatment of obesity: a randomized clinical trial. **Obesity Research**, Baton Rouge, v. 4 n. 6, p. 549-554, nov. 1996. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/j.1550-8528.1996.tb00268.x/pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MEIRA, D. A. et al. The use of glucan as immunostimulant in the treatment of paracoccidioidomycosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 55, n. 5, p. 496-503, nov. 1996.

COUTINHO, E. M. et al. Results of a user satisfaction study carried out in women using Uniplant contraceptive implant. **Contraception**, Los Altos, v. 54, n. 5, p. 313-317, nov. 1996.

NICOLAU, J. C. et al. Diltiazem improves left ventricular systolic function following acute myocardial infarction treated with streptokinase. The Calcium Antagonist in Reperfusion Study (CARES) Group. **American Journal of Cardiology**, New York, v. 78, n. 9, p. 1049-1052, 1 nov. 1996.

SANJULIANI, A. F.; ABREU FAGUNDES, V. G. de; FRANCISCHETTI, E. A. Effects of magnesium on blood pressure and intracellular ion levels of Brazilian hypertensive patients. **International journal of cardiology**, Amsterdam, v. 56, n. 2, p. 177-183, 11 out. 1996.

SOUZA, A. F. de et al. Hepatic functional changes induced by the combined use of isoniazid, pyrazinamide and rifampicin in the treatment of pulmonary tuberculosis. [Article in Portuguese]. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 33, n. 4, p. 194-200, out./dez. 1996.

HETEM, L. A. et al. Effect of d-fenfluramine on human experimental anxiety. **Psychopharmacology (Berl)**, Berlin, v. 127, n. 3, p. 276-282, out. 1996. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=15&hid=12&sid=425901a0-3385-4ee1-8dc8-d082cac5cfc2%40sessionmgr10>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MORAES, M. E. et al. Short-term sucralfate administration does not alter the absorption of metronidazole in healthy male volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 34, n. 10, p. 433-437, out. 1996.

MARANHÃO, R. C. et al. Plasma kinetics of a chylomicron-like emulsion in patients with coronary artery disease. **Atherosclerosis**, Amsterdam, v. 126, n. 1, p. 15-25, 27 set. 1996.

ONO, S. K. et al. Clearance of hepatitis C viral RNA in cirrhotic patients with antiviral therapy. **Revista do Hospital das Clínicas**, São Paulo, v. 51, n. 5, p. 180-183, set./out. 1996.

URDANETA, M. et al. Safety evaluation of SPf66 malaria vaccine in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 29, n. 5, p. 497-501, set./out. 1996.

SAMPAIO, E. P. et al. Effect of rhIFN-gamma treatment in multibacillary leprosy patients. **International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases**, Bloomfield, v. 64, n. 3, p. 268-273, set. 1996.

PERRONE, H. C.; TOPOROVSKI, J.; SCHOR, N. Urinary inhibitors of crystallization in hypercalciuric children with hematuria and nephrolithiasis. **Pediatric Nephrology**, Berlin, v. 10, n. 4, p. 435-437, ago. 1996. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=425901a0-3385-4ee1-8dc8-082cac5cfc2%40sessionmgr10&vid=23&hid=12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SCHWARTSMANN, G. et al. Phase II study of pentosan polysulfate (PPS) in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Tumori**, Milano, v. 82, n. 4, p. 360-363, jul./ago. 1996.

HORTA, M. L. et al. Inhibition of epidural morphine-induced pruritus by intravenous droperidol. The effect of increasing the doses of morphine and of droperidol. **Regional Anesthesia**, New York, v. 21, n. 4, p. 312-317, jul./ago. 1996.

VERSIANI, M. et al. The long-term treatment of social phobia with moclobemide. **International Clinical Psychopharmacology**, London, 11 Supplement 3, p. 83-88, jun 1996.

MEINÃO, I. M. et al. Controlled trial with chloroquine diphosphate in systemic lupus erythematosus. **Lupus**, Houndmills, v. 5, n. 3, p. 237-241, jun. 1996.

LAURETTI, G. R. et al. Dose-response study of intrathecal morphine versus intrathecal neostigmine, their combination, or placebo for postoperative analgesia in patients undergoing anterior and posterior vaginoplasty. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 82, n. 6, p. 1182-1187, jun. 1996. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/content/82/6/1182.long>>. Acesso em 01 jun. 2013.

OLIVEIRA, J. E. de et al. Iron fortification of domestic drinking water to prevent anemia among low socioeconomic families in Brazil. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Basingstoke, v. 47, n. 3, p. 213-219, mai. 1996.

CARDOSO, B. da S. et al. An efficacy and tolerance study of oral artesunate alone and in combination with mefloquine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in an endemic area of Pará, Brazil. [Article in Portuguese]. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v. 29, n. 3, p. 251-257, mai./jun. 1996.

BARBOSA, I. et al. Effects of a single contraceptive Silastic implant containing nomegestrol acetate on ovarian function and cervical mucus production during 2 years. **Fertility and Sterility**, New York, v. 65, n. 4, p. 724-729, abr. 1996.

GUERREIRO, M. M. et al. Attention deficit disorder: treatment with methylphenidate. [Article in Portuguese]. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 25-29, mar. 1996. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v54n1/04.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

LARANJEIRA, E.; BUZARD, K. A. Pilocarpine in the management of overcorrection after radial keratotomy. **Journal of Refractive Surgery**, Thorofare, v. 12, n. 3, p. 382-390, mar./abr. 1996. Disponível em: <<http://www.buzard.info/PILO.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CONDINO-NETO, A. et al. The effect of a 1-week administration of cetirizine on the chemotaxis and superoxide anion production of neutrophils from healthy volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 34, n. 3, p. 96-100, mar. 1996.

LAURETTI, G. R.; LIMA, I. C. The effects of intrathecal neostigmine on somatic and visceral pain: improvement by association with a peripheral anticholinergic. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 82, n. 3, p. 617-620, mar. 1996. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/content/82/3/617.long>>. Acesso em: 01 jun. 1996.

POLI, A. et al. Influence of gastric acid secretion blockade and food intake on the bioavailability of a potassium diclofenac suspension in healthy male volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 34, n. 2, p. 76-79, fev. 1996.

COUTINHO, E. M. et al. Multicenter clinical trial on the efficacy and acceptability of a single contraceptive implant of norgestrel acetate, Uniplant. **Contraception**, Los Altos, v. 53, n. 2, p. 121-125.

DUARTE, E. C. et al. Randomized controlled trial of artesunate plus tetracycline versus standard treatment (quinine plus tetracycline) for uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in Brazil. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, Baltimore, v. 54, n. 2, p. 197-202, fev. 1996.

CICONELLI, R. M. et al. A randomized double-blind controlled trial of sulphasalazine combined with pulses of methylprednisolone or placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. **British Journal of Rheumatology**, London, v. 35, n. 2, p. 150-154, fev. 1996. Disponível em: <<http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/35/2/150.long>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

LINHARES, A. C. et al. Immunogenicity, safety and efficacy of tetravalent rhesus-human, reassortant rotavirus vaccine in Belém, Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneve, v. 74, n. 5, p. 491-500, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2486862/pdf/bullwho00403-0042.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MARTINELLI, R. et al. Clinical effects of intermittent, intravenous cyclophosphamide in severe systemic lupus erythematosus. **Nephron**, Basel, v. 74, n. 2, p. 313-317, 1996.

LANCHOTE, V. L.; PING, W.C.; SANTOS, S. R. Influence of renal failure on cytochrome P450 activity in hypertensive patients using a "cocktail" of antipyrine and nifedipine. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v. 50, n. 1-2, p. 83-89, 1996.

[No authors listed]. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, London, v. 103, n. 1, p. 39-47, jan. 1996. Disponível em: <http://www.centrocochranedobrasil.org.br/apl/artigos/artigo_460.pdf>. Acesso em: 01 jun 2013.

Ano de 2005

RIZZO, José A. et al. Sintomas nasais, depuração muco-ciliar nasal e cloreto de benzalcônio. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 240-244, set./out. 2005. Disponível em: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol285/sintomas_nasais.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BIJELLA, Maria Francisca Thereza Borro et al. Fluoride kinetics in saliva after the use of a fluoride-containing chewing gum. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 19, n. 4, p. 256-260, out./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bor/v19n4/a04v19n4.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DULLEY, Fredterico Luiz et al. Liposomal daunorubicin and dexamethasone as a treatment for multiple myeloma: the DD Protocol. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 123, n. 6, p. 266-270, nov./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v123n6/a03v1236.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CANÇADO, Rodolfo Delfini et al. O uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III em pacientes com anemia ferropriva. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, São Paulo, v. 51, n. 6, p. 323-328, nov./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v51n6/27533.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ALVAREZ, Roberto Fiolic et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin in the prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 256-262, out./dez. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v42n4/27549.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SANTORO, Mário Junior. Avaliação de Hedera helix* como expectorante em pacientes com tosse produtiva - estudo multicêntrico com avaliação de 5.850 pacientes. **RBM: Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 62, n. 1/2, p. 47-52, jan./fev. 2005. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2895>. Acesso em: 01 jun. 2013.

KAMIJI, Mayra Mayumi; OLIVEIRA, Ricardo Brandt de. Efeito da administração de vitamina C sobre a colonização do estômago por Helicobacter pylori. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 42, n. 3, p. 167-172, jul./set. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v42n3/25972.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FROTA, Laura Cidrão et al. Helicobacter pylori eradication using tetracycline and furazolidone versus amoxicillin and azithromycin in lansoprazole based triple therapy: an open randomized clinical trial. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 111-115, abr./jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v42n2/a09v42n2.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013

CORRÊA, Livia L. et al. Avaliação do efeito da sibutramina sobre a saciedade por escala visual analógica em adolescentes obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 286-290, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v49n2/a16v49n2.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

GHERPELLI, José Luiz Dias; ESPOSITO, Sandro Blasi. A prospective randomized double blind placebo controlled crossover study of fluoxetine efficacy in the prophylaxis of chronic daily headache in children and adolescents. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 3A, p. 559-563, set. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n3a/a01v633a.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

WECKX, L. L. M. et al. An open multicenter study of the use of gatifloxacin for the treatment of non-complicated acute bacterial rhinosinusitis in adults. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 9, n. 2, p. 162-168, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v9n2/a07v09n2.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

LIMA, Sandro Goncalves de et al. Hipertensão arterial sistêmica no setor de emergência: o uso de medicamentos sintomáticos como alternativa de tratamento. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 85, n. 2, p. 115-123, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v85n2/25314.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MACHADO, Dionis et al. Efeitos do Bromazepam observados pela eletroencefalografia quantitativa (EEGq) durante a prática de datilografia. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 2B, p. 452-458, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n2b/a16v632b.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BASTOS, Victor Hugo et al. Medidas eletroencefalográficas durante a aprendizagem de tarefa motora sob efeito do bromazepam. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 2B, p. 443-451, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n2b/a15v632b.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MONTENEGRO, Mariana et al. Neuromodulatory effects of caffeine and bromazepam on visual event-related potential (P300): a comparative study. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 2B, p. 410-415, jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n2b/a09v632b.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DESLANDES, A. C. et al. Effects of caffeine on the electrophysiological, cognitive and motor responses of the central nervous system. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 7, jul. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v38n7/v38n7a11.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SOUZA, Ana C. T. G; PEREIRA, Carlos A. C. Testes de broncoprovocação com metacolina e com exercício em bicicleta e corrida livre em crianças com asma intermitente. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 81, n. 1, p. 65-72, jan./fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n1/v81n1a13.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

LEWASCHIW, Elaine Milani; PEREIRA, Irla Abadia; AMARAL, José Luiz Gomes do. Ondansetrona oral na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios. **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, São Paulo, v. 51, n. 1, p. 35-40, jan./fev. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v51n1/a17v51n1.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CALVOSO Júnior et al. Efeito do estradiol sobre as respostas cardiopulmonar e metabólica em mulheres normotensas após a menopausa submetidas à cicloergoespiometria. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 84, n. 1, p. 15-19, jan. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v84n1/22999.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

KRYMCHANTOWSKI, A. V. et al. Lysine clonixinate vs naproxen sodium for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, crossover study. **MedGenMed**, New York, v. 7, n. 4, p. 69, 14 de. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1681714/>>. Acesso em 01 jun. 2013.

VOLPATO, M. C. et al. Anesthetic efficacy of bupivacaine solutions in inferior alveolar nerve block. **Anesthesia Progress**, Bronx, v. 52, n. 4, p. 132-135, winter 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1586800/pdf/i0003-3006-52-4-132.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

SANTOS, A. T. et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled study with tranexamic acid of bleeding and fibrinolytic activity after primary coronary artery bypass grafting. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 39, n. 1, p. 63-69, jan. 2006, Epub 15 de. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjmbr/v39n1/5650.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

ALDRIGHI, J. M. et al. Estrogen replacement and exercise capacity in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. **Gynecological Endocrinology**, Carnforth, v. 21, n. 6, p. 324-329, dec. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=01e9f204-b6b5-4534-88f7-472adc9706c5%40sessionmgr15&vid=11&hid=10>>. Acesso em 01 jun. 2013.

BORDINI, C. A. et al. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. **Journal of Headache and Pain**, Milano, v. 6, n. 5, p. 387-391, out. 2005. Epub 1 ago. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=01e9f204-b6b5-4534-88f7-472adc9706c5%40sessionmgr15&vid=15&hid=10>>. Acesso em 01 jun. 2013.

AZEVEDO, G. D. et al. Procoagulant state after raloxifene therapy in postmenopausal women. **Fertility and Sterility**, New York, v. 84, n. 6, p. 1680-1684. Disponível em: <http://repositorio.ufrn.br:8080/jspui/bitstream/1/2952/1/2005Art_TeciaMOM_Procoagulant.pdf> Acesso em 01 jun. 2013.

BERTINI, A. M. et al. Perinatal outcomes and the use of oral hypoglycemic agents. **Journal of Perinatal Medicine**, Berlin, v. 33, n. 6, p. 519-523, 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=01e9f204-b6b5-4534-88f7-472adc9706c5%40sessionmgr15&vid=19&hid=10>>. Acesso em 01 jun. 2013.

CURY, J. A. et al. Low-fluoride dentifrice and gastrointestinal fluoride absorption after meals. **Journal of Dental Research**, Washington, v. 84, n. 12, p. 1133-1137, dez. 2005. Disponível em: <<http://radiologia.cl/revminsal/estudios/incluidos/Cury%202005%20Low-fluoride%20dentifrice%20and%20gastrointestinal%20fluoride%20absorption%20after%20meals.%20J%20Dent%20Res.%2084%3B%2012%20pp.%201133-1137..pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

STELMACH, R. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. **Chest**, Park Ridge, v. 128, n. 5, p. 3140-3147, nov. 2005. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22033/3140.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

JUCÁ, C. A.; REY, L. C.; MARTINS, C. V. Comparison between normal saline and a polyelectrolyte solution for fluid resuscitation in severely dehydrated infants with acute diarrhea. **Annals of Tropical Pediatrics**, London, v. 25, n. 4, p. 253-260, dez. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=4&hid=25&sid=9ce85665-9208-4e6b-b887-c66d7ac4a0c2%40sessionmgr15>>. Acesso em 01 jun. 2013.

ZANONI, L. Z.; PALHARES, D. B.; CONSOLO, L. C. Myocardial ischemia induced by nebulized fenoterol for severe childhood asthma. **Indian Pediatrics**, New Delhi, v. 42, n. 10, p. 1013-1018, out. 2005. Disponível em: <<http://www.indianpediatrics.net/oct2005/1013.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

SOUSA, P. da S. et al. Topiramate for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. **Arquivos de Neuro-psiquiatria**, São Paulo, v. 63, n. 3B, p. 733-777, set. 2005. Epub 18 out. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/anp/v63n3b/a01v633b.pdf>>. Acesso em 01 jun. 2013.

BAHAMONDES, L. et al. A prospective study of the forearm bone density of users of etonorgestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. **Human Reproduction**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 466-470, fev. 2006. Epub 27 out. 2005. Disponível em: <<http://humrep.oxfordjournals.org/content/21/2/466.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FOLGUEIRA, M. A. et al. Gene expression profile associated with response to doxorubicin-based therapy in breast cancer. **Clinical Cancer Research**, Philadelphia, v. 11, n. 20, p. 7434-7443, 15 out. 2005. Disponível em: <<http://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/20/7434.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ASBAHR, F. R. et al. Group cognitive-behavioral therapy versus sertraline for the treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Balimores, v. 44, n. 11, p. 1128-1136, nov. 2005. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/toc/pdfs/27.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ALMEIDA, C. A. de et al. Effect of fortification of drinking water with iron plus ascorbic acid or with ascorbic acid alone on hemoglobin values and anthropometric indicators in preschool children in day-care centers in Southeast Brazil. **Food and Nutrition Bulletin**, Tokyo, v. 26, n. 3, p. 259-265, set. 2005. Disponível em: <<http://archive.unu.edu/unupress/food/fnb26-3.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

RODRIGUES, L. C. et al. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. **Lancet**, London, v. 366, n. 9493, p. 1290-1295, 8 out. 2005. Epub 31 ago. 2005. Disponível em: <<http://www.unirio.br/demesp/ic2/bcg.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SILVA, B. B. da; LOPES, I. M.; GEBRIM, L. H. Effects of raloxifene on normal breast tissue from premenopausal women. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 95, n. 2, p. 99-103, jan. 2006. Epub 13 dez. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9ce85665-9208-4e6b-b887-c66d7ac4a0c2%40sessionmgr15&vid=20&hid=25>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BEZERRA, E. L. et al. Double-blind, randomized, controlled clinical trial of clofazimine compared with chloroquine in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis and Rheumatism**, Atlante, v. 52, n. 10, p. 3073-3078, out. 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.21358/pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BONINI-FILHO, M. A. et al. Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial. **Investigative Ophthalmology and Visual Science**, St. Louis, v. 46, n. 10, p. 3845-3849, out. 2005. Disponível em: <<http://www.iovs.org/content/46/10/3845.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MATOS, J. P. et al. Effects of dual blockade of the renin angiotensin system in hypertensive type 2 diabetic patients with nephropathy. **Clinical Nephrology**, Deisenhofen, v. 64, n. 3, p. 180-190, set. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=9ce85665-9208-4e6b-b887-c66d7ac4a0c2%40sessionmgr15&vid=25&hid=25>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SERRA, J. G.; MONTENEGRO, M. A.; GUERREIRO, M. M. Antiepileptic drug withdrawal in childhood: does the duration of tapering off matter for seizure recurrence? **Journal of Child Neurology**, Littleton, v. 20, n. 7, p. 624-626, jul. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=b3de7bab-33f6-40cc-8085-4047e1c0109a%40sessionmgr10&vid=5&hid=7>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FERREIRA, A. N. et al. Concentration-controlled use of sirolimus associated with reduced exposure of cyclosporine in black recipients of primarily living renal allograft donors: 12-month results. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 19, n. 5, p. 607-615, out. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12&vid=6&hid=21>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ALBUQUERQUE, D. C. et al. Efficacy, safety and tolerability of sildenafil in Brazilian hypertensive patients on multiple antihypertensive drugs. **International braz j urol**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 4, p. 342-353, jul./ago. 2005. Disponível em: <http://www.brazjurol.com.br/july_august_2005/Albuquerque_ing_342_355.pdf>. Acesso em: 01 jun. 2013.

RUENIS, A. P. et al. Comparative bioavailability of clarithromycin formulations in healthy Brazilian volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 43, n. 8, p. 399-404, ago. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12&vid=13&hid=21>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MENDES, G. D. et al. A bioequivalence study of citalopram based on quantification by high-performance liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 43, n. 8, p. 389-398, ago. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

GRAÇA KRUPA, F. da et al. Misoprostol versus expectant management in premature rupture of membranes at term. **BJOG**, Oxford, v. 112, n. 9, p. 1284-1290, set. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12&vid=17&hid=21>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PASCHOALINI, M. da S. et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. **Chest**, Park Ridge, v. 128, n. 2, p. 684-689, ago. 2005. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22028/684.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BERNIK, M. M. et al. Effects of hydrochlorothiazide and propranolol treatment on chylomicron metabolism in hypertensive objects. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, Ottawa, v. 83, n. 7, p. 617-623, jul. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=22&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BORGES, N. C. et al. Comparative bioavailability study with two gemfibrozil tablet formulations in healthy volunteers. **Arzneimittel Forschung**, Aulendorf, v. 55, n. 7, p. 382-386, 2005. Disponível em: <<http://www.vivecor.com.br/papers/007.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MORIGUTI, J. C. et al. Effects of arginine supplementation on the humoral and innate immune response of older people. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 59, n. 12, p. 1362-1366, dez. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=23&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DELLA MANNA, T. et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. **Diabetes Care**, Alexandria, v. 28, n. 8, p. 1856-1861, ago. 2005. Disponível em: <<http://care.diabetesjournals.org/content/28/8/1856.full.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FOCCHI, G. R. et al. Use of dopamine agonist pergolide in outpatient treatment of cocaine dependence. **Substance use and misuse**, New York, v. 40, n. 8, p. 1169-1177, 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=24&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BAGLIE, S. et al. Comparative bioavailability of 875 mg amoxicillin tablets in healthy human volunteers. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, Munchen, v. 43, n. 7, p. 350-354. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=24&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CORREIA FILHO, A. G. et al. Comparison of risperidone and methylphenidate for reducing ADHD symptoms in children and adolescents with moderate mental retardation. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, Baltimore, v. 44, n. 8, p. 748-755, ago. 2005. Disponível em: <<http://www.sepeap.org/archivos/pdf/9928.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MELNIK, T.; ABDO, C. H. Psychogenic erectile dysfunction: comparative study of three therapeutic approaches. **Journal of Sex and Marital Therapy**, New York, v. 31, n. 3, p. 243-255, mai./jun. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=28&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CAUDURO, R. L. et al. Endothelin-1 plasma levels and hypertension in cyclosporine-treated renal transplant patients. **Clinical Transplantation**, Copenhagen, v. 19, n. 4, p. 470-474, ago. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=32&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PENNA, I. A. et al. Acarbose in obese patients with polycystic ovarian syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Human Reproduction**, Oxford, v. 20, n. 9, p. 2396-2401, set. 2005. Epub 8 jul 2005. Disponível em: <<http://humrep.oxfordjournals.org/content/20/9/2396.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CAMACHO, L. A. et al. Reactogenicity of yellow fever vaccines in a randomized, placebo-controlled trial. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 413-420, jun. 2005. Epub 30 jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielosp.org/pdf/rsp/v39n3/24795.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ALVIM, R. C. et al. Inefficacy of piracetam in the prevention of painful crises in children and adolescents with sickle cell disease. **Acta Haematologica**, Basel, v. 113, n. 4, p. 228-233, 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=33&hid=21&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MESQUITA, M. A. et al. One-week dual therapy with ranitidine bismuth citrate and clarithromycin for the treatment of Helicobacter pylori infection in Brazilian patients with peptic ulcer. **World Journal of Gastroenterology**, Beijing, v. 11, n. 23, p. 3566-3569, 21 jun. 2005. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1007-9327/11/3566.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CAMILO, A. M.; BONGIOVANNI, J. C. Evaluation of effectiveness of 10% polyvinylpyrrolidone-iodine solution against infections in wire and pin holes for Ilizarov external fixators. **São Paulo Medical Journal**, São Paulo, v. 123, n. 2, p. 58-61, 2 mar. 200e. Epub 8 jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/spmj/v123n2/a05v1232.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PARK, S. I. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships of FTY720 in kidney transplant recipients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, Ribeirão Preto, v. 38, n. 5, p. 683-694, mai. 2005. Epub 25 mai. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjmr/v38n5/5543.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

AZAMBUJA, E. de et al. Pulmonary epithelial permeability in patients treated with bleomycin containing chemotherapy detected by technetium-99m diethylene triamine penta-acetic acid aerosol (99mTc-DTPA) scintigraphy. **Annals of Nuclear Medicine**, Tokyo, v. 19, n. 2, p. 131-135, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.jsnm.org/files/paper/anm/ams192/ANM19-2-10.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SOUZA JÚNIOR, O. de et al. alpha-Tocopherol as an antiretroviral therapy supplement for HIV-1-infected patients for increased lymphocyte viability. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, Berlin, v. 43, n. 4, p. 376-382, 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=41&hid=15&sid=05690b17-8ca6-455c-9464-fe63930ad71a%40sessionmgr12>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

GOMES, V. O. et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicenter clinical trial. **Heart**, London, v. 91, n. 6, p. 774-778, jun. 2005. Disponível em: <<http://heart.bmj.com/content/91/6/774.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

LIMA, A. P.; DEL GIGLIO A. Randomized crossover trial of intravenous 5-FU versus oral UFT both modulated by leucovorin: a one-centre experience. **European Journal of Cancer Care (English ed.)**, Oxford, v. 14, n. 2, p. 151-154, mai. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=15&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DOI, L. M.; MELO, L. A. Jr, PRATA, J. A. Jr. Effects of the combination of bimatoprost and latanoprost on intraocular pressure in primary open angle glaucoma: a randomised clinical trial. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 89, n. 5, p. 547-549, mai. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1772621/pdf/bjo08900547.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DEL-BEN, C. M. et al. The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an FMRI study. **Neuropsychopharmacology**, New York, v. 30, n. 9, p. 1724-1734, set. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/npp/journal/v30/n9/pdf/1300728a.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FEHER, O. et al. First-line gemcitabine versus epirubicin in postmenopausal women aged 60 or older with metastatic breast cancer: a multicenter, randomized, phase III study. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 16, n. 6, p. 899-908, jun. 2005. Epub 8 abr. 2005. Disponível em: <<http://annonc.oxfordjournals.org/content/16/6/899.full.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CUNHA-FILHO, J. S. et al. Vascular endothelial growth factor and inhibin A in follicular fluid of infertile patients who underwent in vitro fertilization with a gonadotropin-releasing hormone antagonist. **Fertility and Sterility**, New York, v. 83, n. 4, p. 902-907, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.insemine.com.br/pdf/reproducao/26.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FARIA, A. N. et al. Effects of sibutramine on abdominal fat mass, insulin resistance and blood pressure in obese hypertensive patients. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, Oxford, v. 7, n. 3, p. 246-253, mai. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=22&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

DIAS, A. R. Jr. et al. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. **Climacteric**, Camborne, v. 8, n. 1, p. 63-70, mar. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=28&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

TREITINGER, A. et al. Effect of N-acetyl-L-cysteine on lymphocyte apoptosis, lymphocyte viability, TNF-alpha and IL-8 in HIV-infected patients undergoing anti-retroviral treatment. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, Salvador, v. 8, n. 5, p. 363-371, out. 2004. Epub 17 mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjid/v8n5/a05v8n5.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PETTA, C. A. et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. **Human Reproduction**, Oxford, v. 20, n. 7, p. 1993-1998, jul. 2005. Epub 24 mar. 2005. Disponível em: <<http://humrep.oxfordjournals.org/content/20/7/1993.full.pdf+html>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

PASSOS, S. R. et al. Nefazodone in out-patient treatment of inhaled cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Addiction (Abingdon, England)**, Abingdon, v. 100, n. 4, p. 489-494, abr. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=32&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

HEUKELBACH, J.; FRANCK, S.; FELDMEIER, H. Therapy of tungiasis: a double-blinded randomized controlled trial with oral ivermectin. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 873-886, dec. 2004. Epub 4 Mar 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mioc/v99n8/v99n8a15.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MARTINS, R. M. et al. Multicenter study on the immunogenicity and safety of two recombinant vaccines against hepatitis B. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)**, Rio de Janeiro, v. 99, n. 8, p. 865-871, dec. 2004. Epub 4 mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/mioc/v99n8/v99n8a14.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

CALDATO, M. C.; FERNANDES, V. T.; KATER, C. E. One-year clinical evaluation of single morning dose prednisolone therapy for 21-hydroxylase deficiency. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 5, p. 705-712, out. 2004. Epub 7 mar. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v48n5/a17v48n5.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MACHADO, C. M. et al. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstoke, v. 35, n. 8, p. 787-791, abr. 2005. Disponível em: <<http://www.nature.com/bmt/journal/v35/n8/pdf/1704878a.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

HIDALGO, M. P. et al. The clinical effect of small oral clonidine doses on perioperative outcomes in patients undergoing abdominal hysterectomy. **Anesthesia and Analgesia**, Cleveland, v. 100, n. 3, p. 795-802, mar. 2005. Disponível em: <<http://www.anesthesia-analgesia.org/content/100/3/795.full.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ARAÚJO, M. F.; OLIVEIRA, C. A.; BAHMAD, F. M. Jr. Intratympanic dexamethasone injections as a treatment for severe, disabling tinnitus: does it work? **Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, Chicago, v. 131, n. 2, p. 113-117, fev. 2005. Disponível em: <<http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=648642>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

ARCIERI, E. S. et al. Blood-aqueous barrier changes after the use of prostaglandin analogues in patients with pseudophakia and aphakia: a 6-month randomized trial. **Archives of Ophthalmology**, Chicago, v. 123, n. 2, p. 186-192, fev. 2005. Disponível em: <<http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=416833>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BUSSAMRA, M. H. et al. Evaluation of the magnitude of the bronchodilator response in children and adolescents with asthma. **Chest**, Park Ridge, v. 127, n. 2, p. 530-535, fev. 2005. Disponível em: <<http://journal.publications.chestnet.org/data/Journals/CHEST/22021/530.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

SANTOS, A. O. et al. ^{99m}Tc-sestamibi thyroid uptake in euthyroid individuals and in patients with autoimmune thyroid disease. **European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, Berlin, v. 32, n. 6, p. 702-707, jun 2005. Epub 10 fev. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=45&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

MORAN DE BRITO, C. M. et al. Effect of alendronate on bone mineral density in spinal cord injury patients: a pilot study. **Spinal Cord**, Houndmills, v. 43, n. 6, p. 341-348, jun 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=46&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

VERSIANI, M. et al. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. **CNS Drugs**, Mairangi Bay, v. 19, n. 2, p. 137-146, 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=69a726bc-e47b-40c4-8a21-f3333ccf6ce4%40sessionmgr11&vid=47&hid=24>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

AZMUS, A. D. et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. **Journal of Invasive Cardiology**, King of Prussia, v. 17, n. 2, p. 80-84, fev. 2005. Disponível em: <<http://www.invasivecardiology.com/article/3704>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

BERNIK, M.; VIEIRA, A. H.; NUNES, P. V. Bethanecol chloride for treatment of clomipramine-induced orgasmic dysfunction in males. **Revista do Hospital das Clínicas, São Paulo**, v. 59, n. 6, p. 357-360, dez. 2004. Epub. 11 jan. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rhc/v59n6/a08v59n6.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

LIMA, A. A. et al. Intestinal barrier function and weight gain in malnourished children taking glutamine supplemented enteral formula. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, New York, v. 40, n. 1, p. 28-35, jan. 2005. Disponível em: <http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2005/01000/Intestinal_Barrier_Function_and_Weight_Gain_in.6.aspx>. Acesso em: 01 jun. 2013.

GODOY-MATOS, A. et al. Treatment of obese adolescents with sibutramine: a randomized, double-blind, controlled study. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, Philadelphia, v. 90, n. 3, p. 1460-1465, mar. 2005. Epub 21 dez. 2004. Disponível em: <<http://jcem.endojournals.org/content/90/3/1460.full.pdf>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

FEITEN, S. F. et al. Short-term effects of a very-low-protein diet supplemented with ketoacids in nondialyzed chronic kidney disease patients. **European Journal of Clinical Nutrition**, London, v. 59, n. 1, p. 129-136, jan. 2005. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=01e9f204-b6b5-4534-88f7-472adc9706c5%40sessionmgr15&vid=6&hid=10>>. Acesso em: 01 jun. 2013.

**APÊNDICE A - Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 –
periódicos em que foram publicados**

Nome do Periódico	f	p
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	3	6,4
American Journal of Tropical Medicine and Hygiene	2	4,4
Anesthesia and Analgesia	2	4,4
Contraception	2	4,4
International Clinical Psychopharmacology	2	4,4
Regional Anesthesia	2	4,4
Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical	2	4,4
American Journal of Cardiology	1	2,1
American Journal of Clinical Nutrition	1	2,1
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	1	2,1
Arquivos Brasileiros de Oftalmologia	1	2,1
Arquivos de Gastroenterologia	1	2,1
Arquivos de Neuro-psiquiatria	1	2,1
Atherosclerosis	1	2,1
Brazilian Journal of Medical and Biological Research	1	2,1
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	1	2,1
British Journal of Rheumatology	1	2,1
Bulletin of the World Health Organization	1	2,1
DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis	1	2,1
European Journal of Clinical Pharmacology	1	2,1
Fertility and Sterility	1	2,1
International journal of cardiology	1	2,1
International Journal of Food Sciences and Nutrition	1	2,1
International Journal of Leprosy and other Mycobacterial Diseases	1	2,1
Journal of Refractive Surgery	1	2,1
Lancet	1	2,1
Lupus	1	2,1
Nephron	1	2,1
Obesity Research	1	2,1
Pediatric Nephrology	1	2,1
Psychopharmacology (Berl)	1	2,1
Reprodução & Climatério	1	2,1
Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular	1	2,1
Revista Brasileira de Ginecologia & Obstetrícia	1	2,1
Revista Brasileira de Medicina – Otorrinolaringologia	1	2,1
Revista Brasileira de Ortopedia	1	2,1
Revista do Hospital das Clínicas	1	2,1
São Paulo Medical Journal	1	2,1
Tumori	1	2,1
Total	47	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

**APÊNDICE B – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 –
periódicos em que foram publicados (nomes por extenso)**

Nome do Periódico	f	p
Arquivos de Neuro-psiquiatria	5	6,5
Arquivos de Gastroenterologia	3	4,3
Brazilian Journal of Medical and Biological Research	3	4,3
Chest	3	4,3
Human Reproduction	3	4,3
International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics	3	4,3
Arquivos Brasileiros de Cardiologia	2	2,1
Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	2	2,1
Brazilian Journal of Infectious Diseases	2	2,1
Clinical Transplantation	2	2,1
European Journal of Clinical Nutrition	2	2,1
Fertility and Sterility	2	2,1
Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry	2	2,1
Memórias do Instituto Oswaldo Cruz (Impresso)	2	2,1
Revista da Associação Médica Brasileira (1992)	2	2,1
São Paulo Medical Journal	2	2,1
Acta Haematologica	1	1
Addiction (Abingdon, England)	1	1
Anesthesia and Analgesia	1	1
Anesthesia Progress	1	1
Annals of Nuclear Medicine	1	1
Annals of Oncology	1	1
Archives of Ophthalmology	1	1
Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery	1	1
Annals of Tropical Paediatrics	1	1
Arthritis and Rheumatism	1	1
Arzneimittel Forschung	1	1
BJOG	1	1
Bone Marrow Transplantation	1	1
Brazilian Oral Research	1	1
Breast Cancer Research and Treatment	1	1
British Journal of Ophthalmology	1	1
Canadian Journal of Physiology and Pharmacology	1	1
Climacteric	1	1
Clinical Cancer Research	1	1
Clinical Chemistry and Laboratory Medicine	1	1
Clinical Nephrology	1	1
CNS Drugs	1	1
Diabetes Care	1	1
Diabetes, Obesity & Metabolism	1	1
European Journal of Cancer Care (English ed.)	1	1
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	1	1
Food and Nutrition Bulletin	1	1
Gynecological Endocrinology	1	1
Heart	1	1
Indian Pediatrics	1	1
International braz j urol	1	1
Investigative Ophthalmology and Visual Science	1	1
Jornal de Pediatria	1	1
Journal of Child Neurology	1	1
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	1	1
Journal of Dental Research	1	1
Journal of Headache and Pain	1	1
Journal of Invasive Cardiology	1	1
Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition	1	1
Journal of Perinatal Medicine	1	1
Journal of Sex and Marital Therapy	1	1
Lancet	1	1
MedGenMed	1	1
Neuropsychopharmacology	1	1
RBM: Revista Brasileira de Medicina	1	1
Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia	1	1
Revista de Saúde Pública	1	1
Revista do Hospital das Clínicas	1	1
Spinal Cord	1	1
Substance use and misuse	1	1
World Journal of Gastroenterology	1	1
Total	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

**APÊNDICE C – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1987 –
patologia**

Patologia	f	p
Odontalgia	3	15
Esquistossomose	2	10
Malária	2	10
Transtorno de ansiedade	2	10
Alcoolismo	1	5
Anemia Ferropênica	1	5
Amidalite aguda (tonsilite)	1	5
Augia pós-traumática	1	5
Contraceptivo intrauterino	1	5
Diabetes mellitus – tipo 2	1	5
Dismenorreia	1	5
Distúrbio do sono	1	5
Hipertensão arterial	1	5
Rinite Alérgica	1	5
Transtornos de enxaqueca	1	5
Total	20	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

**APÊNDICE D – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 1996 –
patologia**

Patologia	f	p
Malária	3	6,6
Analgesia pós-operatória	2	4,4
Hipertensão arterial	2	4,4
Implante contraceptivo	2	4,4
Lúpus eritematoso	2	4,4
Medicamento em voluntários saudáveis	2	4,4
Anemia	1	2,1
Ansiedade e Síndrome do Pânico	1	2,1
Artrite reumatoide	1	2,1
Biodisponibilidade de medicamento	1	2,1
Bradicardia e hipertensão durante anestesia	1	2,1
Déficit de atenção	1	2,1
Disfunção do sistema nervoso autônomo	1	2,1
Doença arterial coronariana	1	2,1
Doença pulmonar obstrutiva crônica	1	2,1
Efeito de benzodiazepínico sobre a memória	1	2,1
Efeito do medicamento sobre a função ovariana	1	2,1
Fobia Social	1	2,1
Glaucoma	1	2,1
Hanseníase	1	2,1
Hepatite C	1	2,1
Hipermetropia	1	2,1
Infarto do miocárdio	1	2,1
Insuficiência renal	1	2,1
Nefrolitíase	1	2,1
Obesidade	1	2,1
Paracoccidioomicose	1	2,1
Pré-eclâmpsia	1	2,1
Prurido induzido por morfina	1	2,1
Revascularização miocárdica - Isquemia cerebral (prevenção e controle)	1	2,1
Rinite Alérgica	1	2,1
Rotavírus	1	2,1
Síndrome de hiperestimulação ovariana severa	1	2,1
Terapia de reposição de estrogênio – pós-menopausa	1	2,1
Tromboembolismo venoso	1	2,1
Trypanosoma cruzi	1	2,1
Tuberculose pulmonar	1	2,1
Tumor de karposi	1	2,1
Úlcera péptica	1	2,1
Uretrite Gonocócica	1	2,1
Total	47	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

APÊNDICE E – Distribuição de frequências dos artigos científicos de 2005 – patologia

Patologia	f	p
Bioequivalência e Farmacocinética de medicamento (sujeitos saudáveis)	4	4,3
Câncer de mama	3	3,3
Hipertensão	3	3,3
Transplante renal	3	3,3
Dependência química (cocaína)	2	2,2
Efeito de medicamento sobre a aprendizagem motora (sujeitos saudáveis)	2	2,2
Enxaqueca	2	2,2
Epilepsia	2	2,2
Glaucoma	2	2,2
HIV	2	2,2
Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	2	2,2
Nefropatia induzida por contraste	2	2,2
Obesidade	2	2,2
Terapia de reposição de estrogênio	2	2,2
Anemia Ferropativa	1	1,1
Ansiólise e analgesia no pós-operatório	1	1,1
Asma intermitente	1	1,1
Cárie dentária	1	1,1
Cefaleia crônica	1	1,1
Cetoacidose diabética pediátrica	1	1,1
Cirrose, ascite e peritonite	1	1,1
Deficiência de 21-hidroscilase	1	1,1
Depressão grave	1	1,1
Depuração muco ciliar nasal	1	1,1
Derrame pleural maligno	1	1,1
Desnutrição	1	1,1
Diabetes mellitus gestacional	1	1,1
Diarreia	1	1,1
Disfunção erétil psicogênica	1	1,1
Disfunção orgástica induzida por clomipramina	1	1,1
Doenças autoimunes da tireoide e eutireoide	1	1,1
Doença falciforme	1	1,1
Doença renal crônica	1	1,1
Edema macular diabético difuso	1	1,1
Efeito de medicamento sobre as respostas eletrofisiológicas e medidas cognitivas e motoras	1	1,1
Efeito de medicamento sobre o sistema homeostático em mulheres pós-menopausa	1	1,1
Efeito de medicamento (<i>ferro e ácido ascórbico na água</i>)	1	1,1
Efeito de medicamento em respostas neurais para tarefas neuropsicológicas (sujeitos)	1	1,1
Efeito neuromodulador de medicamento (sujeitos saudáveis)	1	1,1
Efeito do bloqueio duplo do sistema renina angiotensina em pacientes com diabetes tipo 2 e hipertensos com nefropatia	1	1,1
Endometriose	1	1,1
Febre amarela	1	1,1
Fluorose	1	1,1
Gastrite crônica e úlcera péptica	1	1,1
Hepatite B	1	1,1
Implante contraceptivo	1	1,1
Infecção em inserções de fios e pinos no método Ilizarov	1	1,1
Infertilidade (estimulação ovariana)	1	1,1
Isquemia miocárdica em crianças com asma	1	1,1
Lesão medular	1	1,1
Lúpus eritematoso	1	1,1
Mieloma Múltiplo	1	1,1
Náuseas e vômito no pós-operatório	1	1,1
Obesidade e hipertensão	1	1,1
Odontalgia	1	1,1
Permeabilidade epitelial pulmonar em doentes tratados com bleomicina	1	1,1
Reposição hormonal pós-menopausa	1	1,1
Resposta ao broncodilatador em pacientes asmáticos	1	1,1
Rinossinusite	1	1,1
Rinite alérgica em paciente com asma	1	1,1
Ruptura prematura de membranas (term PROM)	1	1,1
Sangramento pós-operatório - Cirurgia de revascularização do miocárdio	1	1,1
Sarampo (em receptores de transplante de medula óssea)	1	1,1
Satisfação do paciente (preferência por um ou outro medicamento)	1	1,1
Síndrome do ovário policístico	1	1,1
Suplementação com arginina após imunização pneumocócica em pacientes idosos	1	1,1
TDAH em pacientes com retardo mental	1	1,1
Transtorno Obsessivo Compulsivo	1	1,1
Tosse produtiva	1	1,1
Tuberculose	1	1,1
Tungíase	1	1,1
Zumbido grave e incapacitante	1	1,1
Total	91	100

f= frequência em número absoluto.

p= frequência relativa dada em porcentagem.

ANEXO A – Código de Nuremberg

Tribunal Internacional de Nuremberg - 1947

1. O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante, que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente.
2. O experimento deve ser tal que produza resultados vantajosos para a sociedade, que não possam ser buscados por outros métodos de estudo, mas não podem ser feitos de maneira casuística ou desnecessariamente.
3. O experimento deve ser baseado em resultados de experimentação em animais e no conhecimento da evolução da doença ou outros problemas em estudo; dessa maneira, os resultados já conhecidos justificam a condição do experimento.
4. O experimento deve ser conduzido de maneira a evitar todo sofrimento e danos desnecessários, quer físicos, quer materiais.
5. Não deve ser conduzido qualquer experimento quando existirem razões para acreditar que pode ocorrer morte ou invalidez permanente; exceto, talvez, quando o próprio médico pesquisador se submeter ao experimento.
6. O grau de risco aceitável deve ser limitado pela importância do problema que o pesquisador se propõe a resolver.
7. Devem ser tomados cuidados especiais para proteger o participante do experimento de qualquer possibilidade de dano, invalidez ou morte, mesmo que remota.
8. O experimento deve ser conduzido apenas por pessoas cientificamente qualificadas.
9. O participante do experimento deve ter a liberdade de se retirar no decorrer do experimento.
10. O pesquisador deve estar preparado para suspender os procedimentos experimentais em qualquer estágio, se ele tiver motivos razoáveis para acreditar que a continuação do experimento provavelmente causará dano, invalidez ou morte para os participantes.

ANEXO B – Declaração de Helsinque (1983)

Associação Médica Mundial - 1964 - 1983

Adotada na 18ª Assembleia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29ª Assembleia, em Tóquio, Japão (1975) e 35ª em Veneza, Itália (1983)

Introdução

É missão do médico salvaguardar a saúde do povo. O conhecimento e consciência dele ou dela são devotados ao cumprimento desta missão.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial vincula o médico com o mundo. "A saúde de meu paciente será a minha principal consideração" e o Código Internacional de Ética Médica declara que "Qualquer ato ou Conselho que possa vir a reduzir a resistência física ou mental de um ser humano só poderá ser usado em seu interesse".

A finalidade da pesquisa médica envolvendo seres humanos deve ser o aperfeiçoamento do diagnóstico, procedimentos terapêuticos e profiláticos e a compreensão da etiologia e da patologia da doença.

Na prática médica atual, a maioria dos diagnósticos, procedimentos terapêuticos e profiláticos envolve riscos. Isto se aplica "a fortiori" à pesquisa biomédica.

O processo médico baseia-se na pesquisa a qual em última análise deve alicerçar-se em parte em experiência envolvendo seres humanos.

No campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser feita entre a pesquisa médica na qual o objetivo é essencialmente o diagnóstico ou a terapêutica para um paciente e a pesquisa médica, cujo objeto essencial é puramente científico e sem um valor direto diagnóstico ou terapêutico para a pessoa sujeita à pesquisa.

Deve ser tomado um cuidado especial na condução de pesquisa que possa afetar o meio ambiente e ainda o bem estar dos animais utilizados para a pesquisa deve ser respeitado.

Devido ao fato de que é essencial que os resultados de experiências de laboratório sejam aplicados aos seres humanos para maior conhecimento científico, e a fim de amenizar o sofrimento da humanidade, a Associação Médica Mundial elaborou as seguintes recomendações como um guia para todo médico na pesquisa biomédica envolvendo seres humanos. Elas devem ser revistas no futuro. Deve-se acentuar que os padrões conforme delineados são apenas um guia para os médicos de todo o mundo. Os médicos não estão isentos de responsabilidades criminais, civis e éticas segundo as leis de seus próprios países.

I - Princípios básicos

1 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve estar de acordo com os princípios científicos geralmente aceitos e basear-se tanto na experimentação, adequadamente conduzida com animais ou em laboratório, como no conhecimento profundo da literatura científica.

2 O planejamento e a execução de qualquer procedimento experimental que envolve seres humanos devem ser claramente formulados em protocolo experimental (projeto de pesquisa) a ser encaminhado para consideração, comentários e orientação a um comitê independente.

3 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser conduzida apenas por pessoal com qualificação científica e sob a supervisão de um médico com competência

clínica. A responsabilidade sobre o ser humano deve recair sempre sobre a pessoa com qualificação médica e nunca sobre o indivíduo submetido à pesquisa, mesmo que esse indivíduo tenha dado seu consentimento.

4 A pesquisa biomédica que envolve seres humanos só pode ser conduzida com legitimidade quando a importância do objetivo for proporcional ao risco inerente ao trabalho.

5 Todo projeto de pesquisa biomédica que envolve seres humanos deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa dos riscos previsíveis e dos possíveis benefícios, tanto para o indivíduo submetido à experimentação como para os outros. Os interesses do indivíduo devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

6 Deve ser sempre respeitado o direito do indivíduo submetido à pesquisa em preservar a sua integridade. Devem ser tomadas todas as precauções para respeitar a privacidade do indivíduo e minimizar o dano que a pesquisa possa causar à sua integridade física e mental e à sua personalidade.

7 Os médicos devem evitar comprometer-se em projetos de pesquisa que envolvem o uso de seres humanos, a menos que estejam convencidos de que os riscos envolvidos são previsíveis. Os médicos devem interromper qualquer pesquisa se observarem que os riscos são maiores do que os possíveis benefícios.

8 Na publicação dos resultados da pesquisa, o médico é obrigado a preservar a precisão dos resultados. Não devem ser aceitos para publicação os relatos de experimentos que não estejam em conformidade com os princípios estabelecidos nesta Declaração.

9 Em qualquer pesquisa com seres humanos, cada participante em potencial deve ser adequadamente informado sobre as finalidades, os métodos, os benefícios esperados, os possíveis riscos e sobre o desconforto que a pesquisa possa trazer. O participante em potencial deve ser informado de que tem plena liberdade para se abster de participação na pesquisa e de que é livre para suspender o consentimento sobre sua participação a qualquer momento. O médico deve obter então o consentimento informado, dado de forma livre e preferentemente por escrito.

10 Na obtenção de consentimento informado para projeto de pesquisa, o médico deve ser particularmente cuidadoso com o indivíduo que, de alguma forma, dependa dele ou possa ter concordado sob pressão. Nesse caso, o consentimento informado deve ser obtido por um médico que não esteja envolvido na pesquisa e que seja completamente independente nesse relacionamento oficial.

11 No caso de incompetência legal, o consentimento informado deve ser dado pelo responsável, estabelecido segundo a legislação do país. Se a capacidade física e mental tornar impossível obter consentimento informado ou se o participante for menor de idade, a permissão dada por um parente responsável substitui a do participante, de acordo com a legislação de cada país. Sempre que a criança for de fato capaz de dar seu consentimento, este deve ser obtido em acréscimo àquele fornecido pelo seu guardião legal.

12 O protocolo de pesquisa deve sempre conter uma declaração sobre as considerações éticas envolvidas e indicar se foram cumpridos os princípios enunciados na presente Declaração.

II - Pesquisa médica combinada com cuidados profissionais (Pesquisas clínicas)

1 O médico deve ser livre para usar novo método de diagnóstico ou terapia no tratamento de pessoas doentes se, de acordo com o seu julgamento, este novo método trazer a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento.

2 Os possíveis benefícios, riscos e desconfortos de um novo método devem ser contrabalançados com as vantagens dos melhores métodos correntes de diagnóstico e terapia.

3 Em qualquer estudo médico deve ser garantido o melhor método corrente de diagnóstico e terapia para cada paciente - incluindo os do grupo-controle, se houver esse grupo no estudo.

4 O fato de um paciente se recusar a participar de uma pesquisa nunca deve interferir no relacionamento médico-paciente.

5 Se o médico considerar que é fundamental não obter consentimento informado, as razões específicas para este propósito devem ser explicadas no protocolo do experimento para conhecimento da comissão independente (artigos I.1 e I.2).

6 O médico pode combinar pesquisa médica com cuidados profissionais, com o objetivo de adquirir novos conhecimentos médicos, somente se a pesquisa médica seja justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente.

III - Pesquisa biomédica não-terapêutica envolvendo seres humanos - (Pesquisa biomédica não-clínica)

1 Na aplicação puramente científica da pesquisa médica conduzida em ser humano, é dever do médico permanecer como protetor da vida e da saúde da pessoa na qual a pesquisa está sendo realizada.

2 Os participantes devem ser voluntários, sejam pessoas saudáveis ou pacientes, nestes o delineamento experimental não deve estar relacionado à sua doença.

3 O pesquisador ou a equipe de pesquisa devem interromper a pesquisa se julgarem que a continuação possa ser prejudicial ao participante.

4 Na pesquisa com seres humanos, as considerações sobre o bem-estar dos participantes da pesquisa devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

ANEXO C – Resolução 01/88

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 01, DE 1988*

O Conselho Nacional de Saúde, no uso da competência que lhe é outorgada pelo Decreto nº 93.933 de 14 de janeiro de 1987,

RESOLVE:

Aprovar as normas de pesquisa em saúde.

CAPÍTULO I

NORMAS DE PESQUISA EM SAÚDE

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

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

I – Ao conhecimento dos processos biológicos e psicológicos nos seres humanos;

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

III – À prevenção e controle dos problemas de saúde;

IV – Ao conhecimento e avaliação dos efeitos nocivos do ambiente na saúde;

V – Ao estudo de técnicas e métodos que se recomendam ou empreguem para a prestação de serviços de saúde;

VI – À produção de insumos para a saúde.

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

I – Emitir as normas técnicas a que se submeterá em todo o território nacional, a realização de pesquisas para a saúde e verificar seu cumprimento;

II – Determinar a periodicidade e as características da informação sobre a pesquisa, que deverão ser proporcionadas pela entidade que a está realizando.

CAPÍTULO II

ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA EM SERES HUMANOS

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

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

I – Ser adequada aos princípios científicos e éticos que a justifiquem;

II – Estar fundamentada na experimentação prévia realizada em animais, em laboratórios ou em outros fatos científicos;

III – Ser realizada somente quando conhecimento que se pretende obter não possa ser obtidos por outro meio;

IV – Prevalecer sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis;

* Republicada por ter saído com incorreções do original, no Diário Oficial da União de 14 de junho de 1988, págs. 10.713 a 10.718.

V – Contar com o consentimento do indivíduo objeto da pesquisa ou seu representante legal, por escrito, após ter sido convenientemente informado, com as exceções que este regulamento assinala;

VI – Ser realizada por profissionais da área da saúde a que se refere o Artigo 95 deste regulamento, com conhecimento e experiência para cuidar da integridade do ser humano, sob a responsabilidade de uma instituição de atenção à saúde e que conte com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do indivíduo da pesquisa;

VII – Contar com o parecer favorável do Comitê de Ética e de Segurança Biológica, quando for o caso;

VIII – Dar ciência ao responsável pela instituição de atenção à saúde onde será realizada a pesquisa e à Divisão Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde;

IX – Solicitar, no caso de produtos ou drogas a serem importados, autorização à DIMED/MS devendo esta, de posse do protocolo inicial (enviado a este órgão de acordo com o Artigo 22), em prazo máximo de 30 (trinta) dias, liberar a respectiva guia ou denunciar a pesquisa ao Conselho Nacional de Saúde.

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

Art. 7º - Considera-se como risco da pesquisa a probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo. Para efeito deste regulamento, as pesquisas se classificam nas seguintes categorias:

I – Pesquisa sem risco: são estudos que empregam técnicas e métodos retrospectivos de pesquisa e aqueles em que não se realiza nenhuma intervenção ou modificação intencional nas variáveis fisiológicas, psicológicas e sociais dos indivíduos que participam no estudo, entre os quais se consideram: questionários, entrevistas, revisão de prontuários clínicos e outros, nos quais não se identifiquem nem seja invasivo à intimidade do indivíduo;

II – Pesquisa com risco mínimo: estudos prospectivos que empreguem o registro de dados através de procedimentos comuns em exames físicos ou psicológicos de diagnóstico ou tratamento rotineiros, entre os quais se consideram: pesar o indivíduo, Audiometria, eletrocardiograma, tomografia, coleção de excretas e secreções externas, obtenção de placenta durante o parto, coleção de líquido amniótico ao romper-se a membrana da bolsa amniótica, obtenção de saliva, dentes deciduais e dentes permanentes extraídos por indicação terapêutica, placa bacteriana dental e cálculos removidos por procedimentos profiláticos não invasivos, corte de cabelos e unhas sem causar desfiguração, extração de sangue, com frequência máxima de duas vezes por semana e volume máximo 450ml em dois meses, exceto durante a gravidez, exercício moderado em voluntários sãos, provas psicológicas em indivíduos ou grupos nos quais não se manipulará a conduta do indivíduo, pesquisa com medicamentos de uso comum, com ampla margem terapêutica e autorizados para sua venda, empregando-se as indicações, doses e vias de administração estabelecidas e que não sejam os medicamentos de pesquisa que se definem no Artigo 50 deste regulamento entre outros; e

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

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

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

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

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

- I – A justificativa e os objetivos da pesquisa;
- II – Os procedimentos que serão utilizados e seu propósito, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;
- III – Os desconfortos e riscos esperados;
- IV – Os benefícios que se pode obter;
- V – Os procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo;
- VI – A garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento do indivíduo;
- VII – A liberação de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar no estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento;
- VIII – A segurança de que não se identificará o indivíduo e que se manterá o caráter confidencial da informação relacionada com a sua privacidade;
- IX – O compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando;
- X – A disponibilidade de tratamento médico e a indenização a que legalmente teria direito, por parte da instituição de atenção à saúde, em caso de danos que a justifiquem, diretamente causados pela pesquisa; e
- XI – Que se existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

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

- I – Ser elaborado pelo pesquisador principal, indicando a informação assinalada no artigo anterior;
- II – Ser revisado e aprovado pelo Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde;
- III – Ser assinalada pelo indivíduo objeto da pesquisa ou seu representante legal.

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

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

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

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

CAPÍTULO III
**PESQUISA DE NOVOS RECURSOS PROFILÁTICOS, DIAGNÓSTICOS
TERAPÊUTICOS E DE REABILITAÇÃO**

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

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

Art. 19 - Os serviços com pós-graduação, aprovados pelo Ministério da Educação são naturalmente credenciados, independentemente de requerimento ao Conselho Nacional de Saúde, desde que estejam classificados com Grau A pela CAPES/Ministério da Educação.

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

I – Protocolo experimental contendo:

- Título curto, descritivo, mencionando as substâncias pesquisadas;
- Nome completo, filiação e assinatura do pesquisador principal, do pesquisador responsável pelo centro, em caso de estudos em mais de um centro, e do monitor do estudo, quando aplicável;
- Resumo contendo o objetivo, a caracterização do estudo (comparativo ou não, cego ou não, grupos paralelos ou cruzados, etc.), duração total de estudo e período individual de observação, número de pacientes, dose e modo de administração das substâncias utilizadas no estudo, critérios de inclusão, e de exclusão, métodos de avaliação da eficácia e da segurança;
- Descrição das características das substâncias utilizadas e informações sobre as fases anteriores da pesquisa;
- Caracterização do estudo quanto a fase; o método de alocação para o tratamento (sequencial, alternado, aleatório, estratificado, etc.); aberto ou cego e, se cego, de que forma (simples, duplo placebo, etc.); uso ou não de placebo e justificação dos produtos ativos de comparação; utilização de pacientes ambulatoriais ou internados;
- Duração total de estudo e previsão da disponibilidade de relatório final. Duração do período da pesquisa de cada paciente, justificando esse período;
- Número de pacientes, informando o número total e sua distribuição por centro, caso seja multicêntrico, estabelecendo o número mínimo de pacientes por centro;
- Posologia e modo de administração das substâncias em pesquisa incluindo via de administração, duração do tratamento, horário e relação com refeições. Informações sobre tratamentos concomitantes ou adicionais;
- Critérios detalhados de inclusão e exclusão, definindo os termos empregados ou fazendo referência a classificações internacionalmente aceitas;
- Caracterização das substâncias e/ou drogas a utilizar, com quantificação e referência à sua origem e necessidade ou não de importação. Descrição das embalagens no que diz respeito a quantidade e rótulos;
- Descrição detalhada dos métodos a serem aplicados, incluindo a avaliação da eficácia e da tolerabilidade. Caracterização cronológica e metodológica das determinações laboratoriais e outros recursos de propedêutica armada;
- Descrição de como serão analisados os resultados obtidos;
- Conduta prevista nas experiências adversas e emergenciais;
- Considerações éticas e administrativas pertinentes;
- Referência ao caráter confidencial dos dados quando for o caso, e condições de divulgação dos resultados;
- Referências bibliográficas.

II – Fichas de observação individual.

III – Carta de aprovação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde (incluindo aprovação do Termo de Consentimento Pós-Informação).

IV – Modelo do Termo de Consentimento de Participação específica para o estudo.

V – Curriculum Vitae do pesquisador principal e dos responsáveis do centro de pesquisa em estudos multicêntricos.

VI – Características da instituição responsável pelo desenvolvimento do estudo.

Art. 21 - Os indivíduos deverão ser ressarcidos das despesas decorrentes de sua participação na pesquisa e poderão ser indenizados na proporção do termo dispendido. A importância da indenização não poderá ser de tal monta a interferir com a autonomia da decisão do indivíduo ou responsável.

Qualquer forma de remuneração não deve gerar conflitos de interesse aos pesquisadores, estando, nestes casos, condicionada à avaliação do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde.

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

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

Em caso de denúncia a pesquisa deverá ser interrompida até o pronunciamento final por parte do Conselho Nacional de Saúde, no prazo máximo de 60 (sessenta) dias. Decorrido este prazo, não havendo pronunciamento pelo CNS, a pesquisa poderá ser reiniciada.

CAPÍTULO IV

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

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

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

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

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

I – O risco se justifique pela importância do benefício esperado;

II – O benefício seja maior ou igual a outras alternativas já estabelecidas para diagnóstico e tratamento.

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

I – Quando o risco for mínimo:

a) o procedimento experimental deve ser razoável, com condições de ser bem suportado pelo indivíduo, considerando sua situação médica, psicológica, social e educacional; e

b) o procedimento experimental deve ter elevada possibilidade de gerar compreensão do processo a que se destina, com possibilidade de melhoria para outros indivíduos.

II – Quando o risco for maior que o mínimo:

a) a pesquisa deve oferecer elevada possibilidade de gerar conhecimento para entender, prevenir ou aliviar um problema grave que afete o bem-estar dos indivíduos de experimentação; e

b) o Comitê de Ética deverá definir e estabelecer uma supervisão estrita da pesquisa para determinar a conduta em caso de aumento dos riscos previstos ou surgimento de situações inesperadas, que requeiram até a interrupção do estudo.

CAPÍTULO V

PESQUISA EM MULHERES EM IDADE FÉRTIL; MULHERES GRÁVIDAS, PESQUISA EM CONCEPTOS, PESQUISA DURANTE O TRABALHO DE PARTO, NO PUERPÉRIO E NA LACTAÇÃO. PESQUISA EM ÓBITO FETAL

Art. 29 - Além dos requisitos éticos genéricos para pesquisa em seres humanos, as pesquisas em indivíduos abrangidos por este capítulo, conforme as definições que se seguem, devem obedecer às normas contidas no mesmo.

I – Mulheres em idade fértil – do início da puberdade do início da menopausa;

II – Gravidez – período compreendido desde a fecundação do óvulo até a expulsão ou extração do feto e seus anexos;

III – Embrião – produto da concepção desde a fecundação do óvulo até o final da 12ª semana de gestação;

IV – Feto – produto da concepção desde o início da 13ª semana de gestação até a expulsão ou extração;

V – Óbito Fetal – morte do feto no útero;

VI – Nascimento Vivo – é a expulsão ou extração completa do produto da concepção quando, após a separação, respire e tenha batimentos cardíacos, tendo sido ou não cortado o cordão, esteja ou não desprendida a placenta;

VII – Nascimento Morto – é a expulsão ou extração completa do produto da concepção quando, após a separação, não respire nem tenha batimentos cardíacos, tendo sido ou não cortado o cordão, esteja ou não desprendida a placenta;

VIII – Trabalho de Parto – período que se inicia com a expulsão ou extração do feto e seus anexos até ocorrer a involução das alterações gestacionais (aproximadamente 42 dias);

X – Lactação – fenômeno fisiológico da ocorrência de secreção Láctea a partir da extração do feto e seus anexos.

Art. 30 - Para pesquisas com os indivíduos de que trará o Capítulo IV é necessário o consentimento de participação nos moldes dos Artigos 11 e 12.

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

I – Assegurar que as mulheres não estejam grávidas; e

II – Orienta-las para que não venham a engravidar durante a pesquisa.

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

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

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

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

I – Objetivarem melhorar a saúde da grávida com um risco mínimo para o embrião ou o feto; ou

II – Objetivarem aumentar a viabilidade do feto com um risco mínimo para a grávida.

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

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

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

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

Nos casos de rescisão voluntária, de não iniciar ou de interromper o aleitamento, o termo de consentimento deve conter claramente explicação sobre a conveniência do aleitamento materno.

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

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

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

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

CAPÍTULO VI

PESQUISA EM INDIVÍDUOS COM PRESUMÍVEL RESTRIÇÃO A ESPONTANEIDADE NO CONSENTIMENTO

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

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

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

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

CAPÍTULO VII

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

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

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

CAPÍTULO VIII DA PESQUISA FARMACOLÓGICA

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

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

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

Fase II – Grupo reduzido de pacientes. Tratamento breve.

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

Dose mínima eficaz. Estudos comparativos, de preferência com três (03) grupos: com a substância nova, com uma substância de referência e com placebo.

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

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

1. ANIMAIS:

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

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

Os estudos pré-clínicos devem ser realizados em 03 (três) espécies de mamíferos, sendo pelo menos uma, não roedor. Os animais devem pertencer a linhagens bem definidas, evitando-se cepas com características genéticas especiais. Deve-se utilizar igual número de machos e fêmeas.

2. VIAS DE ADMINISTRAÇÃO:

Para os estudos agudos deve-se utilizar pelo menos 02 (duas) vias de administração, sendo 01 (um) a preconizada para o homem e a outra de preferência parenteral. Se a via preconizada para a administração humana foi a venosa, não há necessidade da segunda via. Nos estudos crônicos devem ser aquela(s), utilizada para o ser humano.

3. DURAÇÃO DOS ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS:

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

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

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

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

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

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

4. PERÍODO DE EXPOSIÇÃO DO HOMEM:

- Dose única ou doses administradas no período de 24 horas
- Administração até 7 dias
- Administração até 30 dias
- Administração além de 30 dias

ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS A SEREM REALIZADOS:

- Agudo e Doses Repetidas
- Agudo e Subcrônico
- Agudo e Crônico
- Agudo e Crônico

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

5. TOXICIDADE AGUDA:

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

- a) Um índice de letalidade (não necessariamente com alto nível de precisão estatística).
- b) O modo pelo qual o medicamento induz agudamente a morte.
- c) Estabelecer uma relação quantitativa entre as doses administradas e os sinais de toxicidade, incluindo-se alterações de peso corporal e consumo de alimentos, observações comportamentais, bioquímicas (sangue e urina), hematológicas e histopatológicas.
- d) Todos os animais que morrem devem ser necropsiados e os demais devem ser sacrificados e necropsiados até o final do período de observação.
- e) O período de observação ideal ser de 14 dias e nunca inferior a 7.
- f) Grupos controles devem ser realizados (animais injetados apenas com o veículo e animais não tratados).

6. TOXICIDADE DE DOSES REPETIDAS:

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

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

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

7. TOXICIDADE SUBCRÔNICA E CRÔNICA:

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

2) Duração dos estudos (já descritos anteriormente).

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

4) Sempre que possível a escolha da espécie para os estudos subcrônicos e crônicos devem levar em conta a semelhança farmacocinética com o ser humano.

5) Se nos estudos crônicos a droga é adicionada ao alimento ou a água, deve-se assegurar: a) sobre sua estabilidade nestas condições; b) ajustar as concentrações no alimento ou na água de modo a manter as doses diárias administradas constante em relação ao peso do animal.

8. ESTUDOS COMPLEMENTARES:

Deve-se realizar estudos complementares procurando evidenciar:

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

9. VIAS ESPECIAIS:

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

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

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

I – Farmacologia básica e pré-clínica da droga;

II – Informação prévia, se existentes sobre a farmacologia clínica nos casos de fases II, III, IV e provas de biodisponibilidades quando necessária.

Art. 55 - Os estudos de farmacologia clínica fase I, de novas drogas antineoplásicas e de outras com índice terapêutico muito reluzido serão permitidas quando:

I – Estejam fundamentados em estudos pré-clínicos que demonstrem a atividade farmacológica da droga e indiquem com clareza as características de sua toxicidade;

II – Sejam realizados somente em voluntários com a enfermidade específica em estágio avançado, confirmada por métodos diagnósticos adicionais, que não hajam apresentado resposta terapêutica a nenhum outro tratamento disponível e nos quais a nova droga poderá oferecer um benefício terapêutico.

Art. 56 - No tratamento de urgência em condições que ameaçam a vida de uma pessoa, quando se considere necessário usar uma droga em fase de pesquisa ou um medicamento conhecido empregando indicações, doses e vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, o médico deverá obter autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde e o consentimento Pós-Informação do indivíduo ou do seu representante legal, segundo os seguintes critérios:

I – O Comitê de Ética deverá ser informado: a) Previamente, caso o pesquisador possa prever a necessidade do uso da droga; b) Retrospectivamente, se o uso da droga, a indicação, dose ou vias de administração novas surgirem como necessidades não previstas. Em ambos os casos, o Comitê emitirá parecer favorável ou contrário ao uso planejado ou a repetição do uso não previsto da droga.

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

CAPÍTULO IX DA PESQUISA DE OUTROS RECURSOS NOVOS

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

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

I – Fundamentos científicos, informação sobre a experimentação prévia realizada em animais, em laboratórios; e

II – Estudos prévios de investigação clínica, caso existam.

Art. 59 - Todas as pesquisas sobre enxertos e transplantes deverão observar, além das disposições aplicáveis ao presente regulamento de órgãos, tecidos e cadáveres de seres humanos.

CAPÍTULO X DA PESQUISA COM MICROORGANISMOS PATOGÊNICOS OU MATERIAL BIOLÓGICO QUE POSSA CONTÊ-LO

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

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

II – Elaborar manual de procedimentos para os laboratórios de microbiologia e colocá-lo à disposição do pessoal técnico e administrativo dos referidos laboratórios;

III – Treinar o pessoal sobre a manipulação, transporte, utilização, descontaminação e eliminação de material biológico contaminado;

IV – Determinar a necessidade de vigilância médica do pessoal que participe das investigações e, se for o caso, implementá-la;

V – Estabelecer programa de supervisão da segurança nos laboratórios de microbiologia;

VI – Dispor de informação atualizada sobre a segurança dos equipamentos, a disponibilidade de sistemas de contenção, normas e regulamentos, riscos envolvidos e outros aspectos relacionados.

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

I – Laboratório Básico de Microbiologia;

II – Laboratório de Segurança Microbiológica; e

III – Laboratório de Máxima Segurança Microbiológica.

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

I – Práticas de laboratório;

II – Segurança pessoal dos funcionários;

III – Manejo e manutenção de instalações e equipamentos;

IV – Situações de urgência;

V – Restrições de entrada e trânsito;

VI – Recepção e transporte de materiais biológicos;

VII – Eliminação de lixo contaminado;

VIII – Descontaminação; e

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

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

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

Grupo de Risco I – Microorganismos que representam escasso risco para o indivíduo e para a comunidade;

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

Grupo de Risco III – Microorganismos que representam risco elevado para o indivíduo e limitado para a comunidade; e

Grupo de Risco IV – Microorganismos que representam risco elevado para o indivíduo e para a comunidade.

Art. 65 - Os microorganismos classificados nos grupos de risco I e II deverão ser manipulados em laboratórios do tipo básico para microbiologia, empregando laboratórios de segurança quando se considere necessário.

Art. 66 - Os microorganismos classificados no grupo de risco III deverão ser manipulados em laboratórios de segurança microbiológica.

Art. 67 - Os microorganismos classificados no grupo de risco IV deverão ser manipulados em laboratórios de máxima segurança microbiológica, sob autorização e controle das autoridades sanitárias correspondentes.

Art. 68 - Durante o desenvolvimento das pesquisas referidas neste Capítulo o pesquisador principal terá sob sua responsabilidade:

I – Determinar os riscos reais e potenciais das pesquisas propostas e dar conhecimento aos pesquisadores associados e demais pessoas participantes do projeto de pesquisa;

II – Determinar o nível apropriado de contenção física, selecionar as práticas microbiológicas adequadas e planejar procedimentos para atender a possíveis acidentes no decorrer da pesquisa e instruir o pessoal participante sobre estes aspectos;

III – Zelar para que o pessoal participante cumpra com os requisitos de profilaxia médica, vacinações ou provas sorológicas;

IV – Supervisionar para que o tratamento de materiais infecciosos se faça de forma apropriada, de acordo com as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde.

Art. 69 - Os Comitês de Segurança Biológica das instituições de atenção à saúde deverão realizar visitas periódicas para avaliar o cumprimento das medidas e recomendar modificações das práticas de laboratório, incluindo a suspensão temporária ou definitiva das pesquisas que representem um risco não controlado de infecção ou contaminação para os trabalhadores de laboratórios, a comunidade ou o meio ambiente.

CAPÍTULO XI PESQUISAS QUE IMPLIQUEM NA CONSTRUÇÃO E MANEJO DE ÁCIDOS NUCLEICOS RECOMBINANTES

Art. 70 - Este Capítulo trata de pesquisas que impliquem na construção e manejo de ácidos nucleicos naturais ou sintéticos.

Art. 71 - As pesquisas com ácidos nucleicos recombinantes deverão ser planejadas de modo a se obter o máximo nível de contenção biológica, selecionando os sistemas hospedeiros e vetores adequados que afastem a probabilidade de disseminação, fora do laboratório, das moléculas recombinantes, tendo-se em conta a origem do material genético e as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde.

Art. 72 - O pesquisador principal, de acordo com seu superior hierárquico, com o Comitê de Segurança Biológica e com o titular da instituição de saúde, determinará, conforme as normas técnicas emitidas pelo Ministério da Saúde, o tipo de laboratório de microbiologia no qual realizar-se-ão as pesquisas referidas neste Capítulo, levando-se em consideração a origem do material genético que se pretende replicar.

Art. 73 - Faz-se necessário a autorização do Comitê de Ética da instituição de atenção à saúde para o início dos seguintes tipos de pesquisas:

I – Formação do ácido desoxirribonucléico recombinante derivado de microorganismos patogênicos classificados nos grupos de risco III e IV citados no Artigo 64 deste regulamento, bem como, a formação de material genérico recombinante derivado de células que são infectadas por tais agentes, independentemente do sistema hospedeiro e vetor que se utilize;

II – Construção intencional de ácidos nucléicos recombinantes para induzir a biossíntese de toxinas potentes para os vertebrados;

III – Liberação intencional no ambiente de qualquer microorganismo que contenha ácido nucléico recombinante;

IV – Transferência de resistência aos antibióticos a microorganismos que não a adquirirem da natureza, se tal transferência puder afetar negativamente o emprego de antibiótico em medicina humana;

V – Pesquisas de microorganismos com ácidos nucléicos recombinantes em cultivares maiores do que 10 litros, devido ao fato de que sua contenção física e biológica é mais difícil, a menos que as moléculas recombinantes hajam sido caracterizadas rigorosamente e se demonstre a ausência de genes perigosos dentre elas. Ficam excluídos aqueles processos de caráter industrial e agropecuário não relacionados direta e especificamente com as atividades estabelecidas no Artigo 2 do presente regulamento.

CAPÍTULO XII

PESQUISA COM ISÓTOPOS RADIOATIVOS, DISPOSITIVOS E GERADORES DE RADIAÇÕES IONIZANTES E ELETROMAGNÉTICAS

Art. 74 - As pesquisas que impliquem no uso de seres humanos para fins médicos de isótopos radioativos e dispositivos geradores de radiações ionizantes e eletromagnéticas deverão ser realizadas em conformidade com as leis, regulamentos, normas sobre segurança radiológica, bem como com as disposições emitidas pelo Ministério da Saúde e no âmbito de sua competência, a Comissão Nacional de Energia Nuclear.

Art. 75 - Nas instituições de saúde onde se realizem estas pesquisas o Comitê de Segurança Biológica zelará para que em cada laboratório haja uma pessoa responsável pela segurança radiológica e física perante a Comissão Nacional de Energia Nuclear, com a finalidade de cumprimento dos requisitos de segurança.

Art. 76 - São atribuições do responsável pela segurança radiológica referido no artigo anterior:

I – Definir, implantar e vigiar o cumprimento das medidas de segurança radiológica e física;

II – Elaborar manual de procedimentos disponíveis para todo o pessoal, descrevendo os procedimentos de identificação e controle das fontes de radiação, zonas permitidas e restritas, registro e controle da dose equivalente do pessoal ocupacionalmente exposto e do ambiente, treinamento e exames médicos do pessoal ocupacionalmente exposto, plano de emergência em casos de acidentes que contaminem o pessoal ou o meio ambiente; e

III – Treinamento do pessoal sobre procedimentos de trabalho, características do laboratório e equipamentos.

Art. 77 - Todo o pessoal envolvido direta ou indiretamente neste tipo de pesquisa deverá estar adequadamente informado pela pessoa responsável pela segurança radiológica e física, dos riscos à saúde que representam as doses de radiação a que estão expostos e deverá conhecer os princípios básicos de radioproteção, tais como: blindagem, tempo de exposição, distância e controle de contaminação e resíduos radioativos

Art. 78 - Nestas pesquisas, o pessoal ocupacionalmente exposto deverá ser maior de 18 anos. Quando se tratar de mulheres em idade fértil, as exposições deverão ser distribuídas o mais uniformemente possível no tempo, com o objetivo de proteger, se for o caso, o embrião durante o período da organogênese, antes que haja o diagnóstico de gravidez.

As mulheres grávidas só poderão continuar o trabalho que as exponha ocupacionalmente, se assegurar que as exposições se distribuirão o mais uniformemente possível no tempo e quando seja improvável que recebam um terço da dose equivalente anual que deverá ser especificada nas normas de biossegurança de acordo com a energia radioativa específica.

As mulheres grávidas ou em período de lactação não deverão trabalhar em lugares onde exista risco de incorporação de materiais radioativos.

Art. 79 - As instituições de saúde onde se realizem pesquisas com materiais radioativos deverão nomear um médico ou instituição de atenção médica que será responsável pela realização de exames médicos no pessoal ocupacionalmente exposto com o objetivo de:

I – Determinar a aptidão, do ponto de vista de saúde, para realizar o trabalho considerado, antes que se exponha a radiações;

II – Identificar alterações na saúde que possam resultar da exposição a radiações durante o desempenho do trabalho; e

III - Detectar efeitos tardios das radiações.

Art. 80 - As pesquisas que impliquem na exposição de seres humanos a radiações ionizantes deverão:

I – Justificar-se somente quando não seja possível obter as mesmas informações com menor risco mediante pesquisas que utilizem outras técnicas; e

II – Se planejada otimizando a proteção às pessoas, de maneira que a radiação que estas recebam se reduza ao mínimo razoável que permita a obtenção da informação desejada.

Art. 81 - Nas pesquisas sem benefício direto ao indivíduo participante, os limites de dose equivalente, limites secundários, limites derivados e os limites autorizados, deverão ser especificados no protocolo de pesquisa, levando-se em consideração se trata de radiação externa ou interna, tendo como base as normas emanadas da Comissão Nacional de Energia Nuclear.

É proibida a pesquisa que inclua a exposição de mulheres grávidas a materiais radioativos ou dispositivos geradores de radiação ionizante.

Art. 82 - Nas pesquisas nas quais haja benefício direto ao indivíduo participante, o critério para limitar as doses de radiações deve ser o mesmo que se aplica para outras exposições realizadas por razões médicas, como aquelas devidas a procedimentos de diagnóstico e tratamento.

CAPÍTULO XIII DOS COMITÊS INTERNOS NAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Art. 83 - Em toda instituição de saúde credenciada pelo Conselho Nacional de Saúde na qual se realize pesquisa deverá existir:

I – Comitê de Ética, caso se realize pesquisas em seres humanos;

II – Comitê de Segurança Biológica caso se realize pesquisas que envolvam a utilização de dispositivos geradores de radiações ionizantes e eletromagnéticas, isótopos radioativos, microorganismos patogênicos, ácidos nucleicos recombinantes ou outros procedimentos análogos que possam representar risco a saúde.

Art. 84 - O Conselho Nacional de Saúde emitirá as normas de credenciamento das instituições habilitadas a desenvolver pesquisas em seres humanos.

Art. 85 - As principais atribuições dos comitês constituídos nas instituições de atenção à saúde são:

I – Autorizar a realização de pesquisas em seres humanos;

II – Orientar os pesquisadores quanto aos aspectos éticos e de segurança biológica;

III – Enviar à Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos o protocolo inicial, relato dos eventuais efeitos adversos e o relatório final da pesquisa, quando e tratar de procedimento novo, conforme Capítulo III; e

IV – Zelar para a correta aplicação deste regulamento e demais dispositivos aplicáveis à pesquisa em seres humanos.

Art. 86 - A pesquisa somente poderá ser iniciada após parecer favorável por escrito, do Comitê de Ética e do Comitê de Segurança Biológica, conforme o caso, tendo informado ao responsável pela instituição de atenção à saúde.

Art. 87 - O Comitê de Ética será composto de, pelo menos 06 (seis) membros dos quais 05 (cinco) com experiência em pesquisa na área de saúde e escolhido por seus pares.

Art. 88 - O Comitê de Ética deverá, preferencialmente, ser constituído por pessoas de ambos os sexos. Pelo menos um dos membros deve ser pessoa não pertencente ao quadro de pesquisadores da instituição de saúde. Não devem participar do comitê pessoas diretamente envolvidas nos projetos de pesquisa em discussão.

Art. 89 - O Comitê de Segurança Biológica será constituído por, pelo menos, 03 (três) pessoas com conhecimento científico e experiência capazes de assegurar que as atividades de pesquisa se realizem sob adequadas condições de segurança.

Art. 90 - Caso não seja possível encontrar nos quadros da instituição de saúde pessoas adequadas para constituir os comitês, o diretor da mesma poderá solicitar a colaboração de comitês constituídos em outras instituições de saúde existentes na mesma região ou regiões geográficas adjacentes.

Art. 91 - É atribuição do Comitê de Ética emitir parecer sobre os aspectos éticos das pesquisas propostas, mediante a revisão dos riscos, dos benefícios, do Termo de Consentimento Pós-Infirmação, entre outros, contidos nos protocolos de pesquisa, de modo a garantir o bem-estar e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas.

Art. 92 - É atribuição do Comitê de Segurança Biológica emitir parecer técnico a respeito dos aspectos de segurança biológica das pesquisas propostas mediante a revisão das instalações, dos materiais e métodos envolvidos, a fim de garantir a proteção da integridade dos indivíduos profissionalmente expostos, dos indivíduos objeto de pesquisa, da comunidade e do meio ambiente.

Art. 93 - Os Comitês e as autoridades envolvidas manterão sob caráter confidencial as informações recebidas dos pesquisadores.

CAPÍTULO XIV EXECUÇÃO DA PESQUISA NAS INSTITUIÇÕES DE SAÚDE

Art. 94 - A realização da pesquisa estará sob a responsabilidade de um pesquisador principal, o qual deverá ser profissional de saúde com formação acadêmica e experiência adequadas à direção do trabalho a ser realizado.

Art. 95 - Para os efeitos deste regulamento são considerados profissionais de saúde, os médicos, odontólogos, farmacêuticos-bioquímicos, biomédicos, biólogos, enfermeiras, psicólogos, nutricionistas, fonoaudiólogos, fisioterapeutas, médicos-veterinários, ortopédicos e outros que venham ser estabelecidos em lei.

Art. 96 - O pesquisador principal encarregar-se-á da direção técnica dos trabalhos e terá as seguintes atribuições:

I – Preparar o protocolo de pesquisa;

II – Garantir o cumprimento dos procedimentos estabelecidos no protocolo e solicitar autorização para modificações nos casos necessários por motivos éticos ou de segurança;

III – Documentar e registrar todos os dados gerados do decorrer da pesquisa;

IV – Formar um arquivo sobre a pesquisa, o qual conterá o protocolo, as modificações do mesmo, as autorizações, os dados gerados, o relatório final e todos os demais documentos relacionados com a pesquisa;

V – Selecionar o pessoal participante da pesquisa proporcionando as informações e o treinamento necessários ao desempenho de suas funções, bem como, mantê-lo informado quanto aos dados gerados e quanto aos resultados obtidos;

VI – Elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais da pesquisa;

VII – As demais funções necessárias ao cumprimento da direção técnica da pesquisa.

Art. 97 - O pesquisador principal poderá publicar relatórios parciais e finais da pesquisa e difundir seus achados por outros meios, cuidando para que seja respeitado o caráter confidencial a que tem direito os indivíduos objeto da pesquisa. Deverá ser dado o devido crédito aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto.

CAPÍTULO XV
NORMAS DE CREDENCIAMENTO DAS INSTITUIÇÕES

Art. 98 - Para obtenção do credenciamento a Instituição deverá remeter ao Conselho Nacional de Saúde, para cada especialidade médica em que pretenda desenvolver pesquisa, documentação contendo as seguintes informações:

- a) Curriculum Vitae dos pesquisadores, com ênfase na experiência e produção científica na especialidade para a qual está sendo solicitado o credenciamento;
- b) Descrição detalhada das facilidades físicas (instalações e equipamento);
- c) Recursos médico-hospitalares existentes para o desenvolvimento da pesquisa ou para atender eventuais problemas dele resultantes (estabelecido no Artigo 9º);
- d) Composição dos Comitês, segundo o Artigo 83, acompanhado do curriculum vitae de sem membros, ficando claro que os Comitês devem representar toda a Instituição e não apenas a Especialidade médica interessada no credenciamento.

Art. 99 – Uma vez recebida a documentação explicitada no Artigo 98, o Conselho Nacional de Saúde designará Comissão de 03 (três) membros (sendo um pertencente à DIMED), para visita in loco e emissão de parecer técnico que servirá de subsídio a decisão do Conselho, cujo prazo máximo de finalização será de 90 (noventa) dias, a contar da data de recebimento da documentação.

Art. 100 – Ficam revogadas a Portaria nº 16, de 27 de novembro de 1981, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos, que instituiu o Termo de Consentimento de Risco – TCR, e a Resolução nº 01/78, da Câmara Técnica de Medicamentos.

Art. 101 – Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

ANEXO D – Resolução 196, de 10 de Outubro de 1996

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE RESOLUÇÃO Nº 196 DE 10 DE OUTUBRO DE 1996

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

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

I - PREÂMBULO

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

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

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

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

II - TERMOS E DEFINIÇÕES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

II.14 - Comitês de Ética em Pesquisa-CEP – colegiados interdisciplinares e independentes, com "munus público", de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

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

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

III - ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

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

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

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

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

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

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

c) os métodos alternativos existentes;

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

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

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

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

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

e

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- documento comprobatório da morte encefálica (atestado de óbito);
- consentimento explícito dos familiares e/ou do responsável legal, ou manifestação prévia da vontade da pessoa;
- respeito total à dignidade do ser humano sem mutilação ou violação do corpo;
- sem ônus econômico financeiro adicional à família;
- sem prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento;
- possibilidade de obter conhecimento científico relevante, novo e que não possa ser obtido de outra maneira;

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

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

V - RISCOS E BENEFÍCIOS

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

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

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

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

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

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

V.3 - O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante da pesquisa, conseqüente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, tão logo constatada a

superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

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

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

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

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

VI - PROTOCOLO DE PESQUISA

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

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

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

a) descrição dos propósitos e das hipóteses a serem testadas;

b) antecedentes científicos e dados que justifiquem a pesquisa. Se o propósito for testar um novo produto ou dispositivo para a saúde, de procedência estrangeira ou não, deverá ser indicada a situação atual de registro junto a agências regulatórias do país de origem;

c) descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia);

d) análise crítica de riscos e benefícios;

e) duração total da pesquisa, a partir da aprovação;

f) explicitação das responsabilidades do pesquisador, da instituição, do promotor e do patrocinador;

g) explicitação de critérios para suspender ou encerrar a pesquisa;

h) local da pesquisa: detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa;

i) demonstrativo da existência de infra-estrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição;

j) orçamento financeiro detalhado da pesquisa: recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador;

l) explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas, demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos, tão logo se encerre a etapa de patenteamento;

m) declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; e

n) declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados.

VI.3 - informações relativas ao sujeito da pesquisa:

a) descrever as características da população a estudar: tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Expor as razões para a utilização de grupos vulneráveis;

b) descrever os métodos que afetem diretamente os sujeitos da pesquisa;

c) identificar as fontes de material de pesquisa, tais como espécimes, registros e dados a serem obtidos de seres humanos. Indicar se esse material será obtido especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins;

d) descrever os planos para o recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos. Fornecer critérios de inclusão e exclusão;

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

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

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

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

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

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

VII - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VII.9 - Mandato e escolha dos membros - A composição de cada CEP deverá ser definida a critério da instituição, sendo pelo menos metade dos membros com experiência

em pesquisa, eleitos pelos seus pares. A escolha da coordenação de cada Comitê deverá ser feita pelos membros que compõem o colegiado, durante a primeira reunião de trabalho. Será de três anos a duração do mandato, sendo permitida recondução.

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

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

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

VII.13 - Atribuições do CEP:

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

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

- aprovado;

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

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

- não aprovado; e

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

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

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

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

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

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

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

VII.14 - Atuação do CEP:

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

b) Cada CEP deverá elaborar suas normas de funcionamento, contendo metodologia de trabalho, a exemplo de: elaboração das atas; planejamento anual de suas atividades;

periodicidade de reuniões; número mínimo de presentes para início das reuniões; prazos para emissão de pareceres; critérios para solicitação de consultas de *experts* na área em que se desejam informações técnicas; modelo de tomada de decisão, etc.

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

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/MS é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa, independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde. O Ministério da Saúde adotará as medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão e de sua Secretaria Executiva.

VIII.1 - Composição: A CONEP terá composição multi e transdisciplinar, com pessoas de ambos os sexos e deverá ser composta por 13 (treze) membros titulares e seus respectivos suplentes, sendo 05 (cinco) deles personalidades destacadas no campo da ética na pesquisa e na saúde e 08 (oito) personalidades com destacada atuação nos campos teológico, jurídico e outros, assegurando-se que pelo menos um seja da área de gestão da saúde.

Os membros serão selecionados, a partir de listas indicativas elaboradas pelas instituições que possuem CEP registrados na CONEP, sendo que 07 (sete) serão escolhidos pelo Conselho Nacional de Saúde e 06 (seis) serão definidos por sorteio. Poderá contar também com consultores e membros "ad hoc", assegurada a representação dos usuários.

VIII.2 - Cada CEP poderá indicar duas personalidades.

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

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

a) estimular a criação de CEPs institucionais e de outras instâncias;
b) registrar os CEPs institucionais e de outras instâncias;
c) aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais tais como:

1- genética humana;

2- reprodução humana;

3- fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações;

4- equipamentos, insumos e dispositivos para a saúde novos, ou não registrados no país;

5- novos procedimentos ainda não consagrados na literatura;

6- populações indígenas;

7- projetos que envolvam aspectos de biossegurança;

8- pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior; e

9- projetos que, a critério do CEP, devidamente justificado, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;

d) prover normas específicas no campo da ética em pesquisa, inclusive nas áreas temáticas especiais, bem como recomendações para aplicação das mesmas;

e) funcionar como instância final de recursos, a partir de informações fornecidas sistematicamente, em caráter *ex-officio* ou a partir de denúncias ou de solicitação de partes interessadas, devendo manifestar-se em um prazo não superior a 60 (sessenta) dias;

f) rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente, podendo requisitar protocolos para revisão ética inclusive, os já aprovados pelo CEP;

g) constituir um sistema de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos em todo o território nacional, mantendo atualizados os bancos de dados;

h) informar e assessorar o MS, o CNS e outras instâncias do SUS, bem como do governo e da sociedade, sobre questões éticas relativas à pesquisa em seres humanos;

i) divulgar esta e outras normas relativas à ética em pesquisa envolvendo seres humanos;

j) a CONEP juntamente com outros setores do Ministério da Saúde, estabelecerá normas e critérios para o credenciamento de Centros de Pesquisa. Este credenciamento deverá ser proposto pelos setores do Ministério da Saúde, de acordo com suas necessidades, e aprovado pelo Conselho Nacional de Saúde; e

l) estabelecer suas próprias normas de funcionamento.

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

a) propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive modificações desta norma;

b) plano de trabalho anual;

c) relatório anual de suas atividades, incluindo sumário dos CEP estabelecidos e dos projetos analisados.

IX - OPERACIONALIZAÇÃO

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

IX.2 - Ao pesquisador cabe:

a) apresentar o protocolo, devidamente instruído ao CEP, aguardando o pronunciamento deste, antes de iniciar a pesquisa;

b) desenvolver o projeto conforme delineado;

c) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

d) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento;

e) manter em arquivo, sob sua guarda, por 5 anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP;

f) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto;

g) justificar, perante o CEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

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

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

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

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

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

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

X. DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS

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

a) tomar as medidas necessárias ao processo de criação da CONEP/MS;

b) estabelecer normas para registro dos CEP institucionais;

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

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

X.4 - Fica revogada a Resolução 01/88.

ADIB D. JATENE

Presidente do Conselho Nacional de Saúde

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

ADIB D. JATENE

Ministro de Estado da Saúde

ANEXO E – Resolução 251, de 07 de Agosto de 1997

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

RESOLUÇÃO Nº 251, DE 07 DE AGOSTO DE 1997

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

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

I - PREÂMBULO

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

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

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

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

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

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

II - TERMOS E DEFINIÇÕES

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

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

a - Fase I

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

b - Fase II

(Estudo Terapêutico Piloto)

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

c - Fase III

Estudo Terapêutico Ampliado

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

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

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

d - Fase IV

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

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

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

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

e - Farmacocinética

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

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

f - Farmacodinâmica

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

g - Margem de Segurança

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

h - Margem Terapêutica

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

III - RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR

III.1 - Reafirma-se a responsabilidade indelegável e intransferível do pesquisador nos termos da Resolução 196/96. Da mesma forma reafirmam-se todas as responsabilidades

previstas na referida Resolução, em particular a garantia de condições para o atendimento dos sujeitos da pesquisa.

III.2 - O pesquisador responsável deverá:

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

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

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

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

e - Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.

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

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

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

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

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

IV - PROTOCOLO DE PESQUISA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

IV.2 - Inclusão na pesquisa de sujeitos sadios:

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

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

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

V - ATRIBUIÇÕES DO CEP

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

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

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

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

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

e - Convocar sujeitos da pesquisa para acompanhamento e avaliação.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

VI - OPERACIONALIZAÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE

Ministro de Estado da Saúde

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

CARLOS CÉSAR S. DE ALBUQUERQUE

Presidente do Conselho Nacional de Saúde