**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE DIREITO**

ANALLUZA BOLIVAR DALLARI

**BALIZAMENTO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA POR NORMAS DE
APLICAÇÃO IMEDIATA: Estudo do regime jurídico brasileiro**

São Paulo
2019

ANALLUZA BOLIVAR DALLARI

**BALIZAMENTO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA POR NORMAS DE
APLICAÇÃO IMEDIATA: Estudo do regime jurídico brasileiro**

Tese apresentada como exigência parcial para
a obtenção do título de Doutora pela
Faculdade de Direito da Universidade de São
Paulo.

Orientador: Professor Associado Gustavo Ferraz de Campos Mônico

São Paulo
2019

ANALLUZA BOLIVAR DALLARI

**BALIZAMENTO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA POR NORMAS DE
APLICAÇÃO IMEDIATA: Estudo do regime jurídico brasileiro**

Tese apresentada como exigência parcial para
a obtenção do título de Doutora pela
Faculdade de Direito da Universidade de São
Paulo.

BANCA EXAMINADORA:

São Paulo
2019

Dedico esta tese à minha mãe.

APRESENTAÇÃO

O interesse em desenvolver uma tese de doutorado em Direito Internacional Privado, voltada para a análise do contrato de pesquisa clínica, surgiu a partir da experiência prático-profissional da pesquisadora, que atuou em departamento jurídico global de organização representativa para pesquisa clínica (ORPC, ou CRO, na sigla em inglês)¹, em empresa farmacêutica, completando o ciclo ao trabalhar como advogada em hospital com forte atuação em pesquisa clínica.

Cada etapa profissional possibilitou amadurecer a prática jurídica, sob o ângulo de cada um dos atores responsáveis pela condução do protocolo de pesquisa: (i) o patrocinador, (ii) a ORPC e (iii) o centro de pesquisa, nas figuras do investigador principal e instituição ou entidade de saúde (ou *site*, na terminologia em inglês).

Precipuamente, o interesse em desenvolver um trabalho científico em Direito Internacional Privado, com foco na pesquisa clínica, decorreu das vicissitudes e dificuldades enfrentadas durante os anos de prática profissional na área, para explicar as particularidades do Direito brasileiro ao advogado estrangeiro, representante dos interesses da empresa estrangeira, integrante de grupo multinacional² do ramo farmacêutico, financiadora da pesquisa clínica, o patrocinador, e buscar garantir, no foro de realização da atividade de pesquisa, negócio jurídico existente, válido e eficaz.

¹ Expressão correspondente em inglês a *Clinical Research Organization*, cuja sigla “CRO” é usualmente adotada, inclusive no Brasil, razão pela qual será utilizada ao longo desta tese.

² Geralmente grupo de empresas multinacional de matriz norte-americana. José Carlos de Magalhães refere-se ao papel dos demais atores na ordem internacional além do Estado e das organizações internacionais, com destaque ao aparecimento das empresas multinacionais, ou transnacionais, que são entidades voltadas à exploração de setores da economia, com atividades em diversos países, dos quais possuem a nacionalidade formal, eis que neles são constituídas, mas que, no entanto, são integradas sob comando unificado. Essas empresas resultam de longo processo de organização e definição de estratégias em busca de oportunidades em diversos países, cada qual com sua jurisdição territorial e controle sobre a atividade econômica nele exercida, com desenvolvimento de tecnologias sofisticadas. Para o autor, foram as multinacionais as principais responsáveis pela adoção do neoliberalismo econômico, face à intercomunicação e ao inter-relacionamento cada vez mais acentuados das economias nacionais e do desenvolvimento de técnicas, sobretudo a informação, a influir na esfera interna dos Estados. Surgiram após a Segunda Guerra Mundial, com forte poder tecnológico e econômico, acelerando a inter-relação entre povos, fora do controle do Estado. MAGALHÃES, José Carlos de. O mundo no século XXI. In: RAMOS, André de Carvalho (Org.). *Direito internacional privado*. Questões controversas. Belo Horizonte: Arraes, 2016, p. 19-20.

Assim, optou-se por concentrar este trabalho na pesquisa clínica multicêntrica de fase III³, por conter necessariamente elementos de estraneidade, representando uma clara relação jurídica multiconectada, à qual o Direito Internacional Privado é chamado a reger.

A rarefação da doutrina específica no Brasil, além de contribuir para o desafio da empreitada acadêmica, justificou a conveniência da realização de trabalho científico que pudesse representar uma contribuição jurídica.

³ Estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800). São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar: 1) o resultado do risco/benefício, a curto e longo prazos, das formulações do princípio ativo; 2) de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e o perfil das reações adversas mais frequentes, assim como as características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade, etc. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acesso em: 14 set. 2017.

AGRADECIMENTOS

Para não tornar os agradecimentos demasiadamente extensos, restringe-se a menção àqueles que contribuíram para a criação da tese, principalmente meu amado marido, Pedro Dallari, ao sugerir, em 2015, que o objeto da tese abordasse pesquisa clínica e coincidir o doutorado com a prática profissional.

Assim, foram muitas as pessoas que contribuíram para as ideias contidas nesta tese e para a formação como advogada na área da pesquisa clínica. Em 2011, ao primeiro contato com o tema, na empresa *PAREXEL International*, a dificuldade enfrentada era saber discriminar “análises clínicas” de “pesquisa clínica”, e quando foi necessário algum tempo para discriminar o significado da sigla “PI” (pelo amor de Deus, Ana, é “Principal Investigator”), e tantas outras siglas.

A autora dedica especial agradecimento ao orientador, Professor Associado Gustavo Ferraz de Campos Monaco, por ter aceitado orientar uma tese de doutorado sobre tema tão específico e inédito para o Direito, e ao mesmo tempo significativo, para demonstrar que a evolução do Direito Internacional Privado está em curso e que possui ferramentas clássicas que acompanham a centralização do Direito no ser humano e, por isso, realizam no foro a proteção de direitos fundamentais constitucionalmente consagrados. Muito obrigada, Mestre, pela disponibilidade, pelas oportunidades propiciadas durante estes três anos na Faculdade de Direito do Largo São Francisco, por ter aceitado viabilizar um seminário relacionado à pesquisa clínica em plena Sala da Congregação, realizado em 24 de outubro de 2018. Obrigada por acreditar e dar asas para voar aos seus orientandos.

Seria injusto não expressar especial gratidão à Danielli Siqueira, e a oportunidade de conhecer na empresa *inVentiv Health* e trabalhar durante três anos como parte da mesma equipe. O agradecimento se faz não apenas pelas orientações e lições sobre os aspectos técnicos relacionados à pesquisa clínica, que foram fundamentais para a redação desta tese, mas principalmente pelo incentivo e aconselhamento profissional que ocorre até hoje. Muito obrigada, Dani.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento especial ao meu querido colega e amigo Solano de Camargo, pela amizade verdadeira, por compartilhar momentos tristes e alegres, pelo aconselhamento profissional, pelo socorro acadêmico imediato. Solano, é um verdadeiro privilégio ter conhecido você e eu serei eternamente grata por todas as oportunidades que você, em sua generosidade sem fim, proporciona. E oxalá um dia eu possa retribuir.

Agradeço, ainda, às amigas e experientes profissionais da pesquisa clínica: Heloisa Salomão; Anna Blasi; Cristina Yamamoto; Patrizia Spinola; Luciana Zago – pelos esclarecimentos de ordem prática.

Aos amigos da *AbbVie*: Ana Luzia Simões; Vanessa Pacolla; Erika Kagiani – a oportunidade de trabalhar para o patrocinador foi definitiva para conhecer o lado da empresa farmacêutica e o investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos medicamentos; o respeito ao direito interno dos países em que conduz pesquisa clínica é estipulado em regra de *compliance*. Mas, principalmente, pelo inesquecível apoio emocional que recebi da *AbbVie* quando do falecimento de meu pai.

À equipe da pesquisa clínica do Hospital Sírio-Libanês, também deve ser mencionada: Lais Tambelli; Camilla Nascimento; Gabrielle Torres; Luiz Fernando Reis. O trabalho como advogada na instituição, como pelas questões jurídicas da pesquisa clínica, foi fundamental para o encerramento do ciclo profissional em pesquisa clínica que muito contribuiu para esta tese. Foi no Hospital Sírio-Libanês que se deu a oportunidade de vivenciar a vulnerabilidade humana; presenciar um paciente com câncer rezando antes de tomar a medicação experimental pela primeira vez foi muito gratificante.

Ao Dr. Charles Schmidt, agradeço pelo incentivo profissional e acadêmico, ensinamentos e amizade. Ao Dario Saba e Juan Pablo Gargiulo, ambos do Centro Paulista de Investigação Clínica – CEPIC, por viabilizarem as visitas e a pesquisa empírica.

Finalizo os agradecimentos mencionando minha família, por compreenderem minhas ausências: Sara e Antonio; Rodrigo e Mariana; especialmente minha mãe, Myriam. Meu amado pai e exemplo, Dr. Hildebrando Bolivar, estaria muito orgulhoso da filha.

Ao pretender a empresa farmacêutica a realização do projeto de pesquisa clínica em território nacional, deve submeter-se às regras administrativas específicas, sujeitando-se à observação e fiscalização do Estado. (TJRS. *Agravo de Instrumento nº 70018752733*. Sétima Câmara Civil. 25 de abril de 2015).

RESUMO

Busca-se demonstrar nesta tese que o instituto de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata é ferramenta efetiva para a realização dos direitos fundamentais do participante de pesquisa clínica. Não existe tratado específico sobre pesquisa clínica. No entanto, documentos internacionais desprovidos de valor normativo orientam a prática da pesquisa clínica globalmente, sendo, inclusive, implementada internamente por meio de atos infralegais, como resoluções, como se juridicamente vinculantes fossem, de forma a consubstanciar um costume internacional. Trata-se da identificação de fenômeno característico do direito da pesquisa clínica. O estatuto das normas de aplicação imediata, além de servir como subsídio para a negociação do contrato de pesquisa clínico válido e eficaz, é instrumento eficaz de proteção e garantia de direitos fundamentais do participante da pesquisa no foro, um indivíduo geralmente doente, que se submete aos testes clínicos de novo medicamento ainda sem registro pela autoridade regulatória. Esse indivíduo carrega a esperança da busca de cura ou melhoria de seu estado de saúde, o que evidencia sua situação de vulnerabilidade aos olhos do direito. O Direito Internacional Privado possui ferramenta eficiente para a proteção dessa vulnerabilidade.

Palavras-chave: Direito Internacional Privado. Normas de Aplicação Imediata. Pesquisa Clínica. Direitos Fundamentais.

ABTRACT

This thesis aims to demonstrate that the private international law institute named rules of immediate application (or overriding mandatory rules) is an effective tool to the realization of fundamental rights of the clinical trial subject. There is no specific treaty related to clinical trials. However, international documents devoid of normative value guide the practice of clinical research globally and are even implemented internally through non-legal acts as resolutions, what can be considered as an international custom. It is the identification of phenomena Clinical Trial Law characteristic. The private international law institute of the rules of immediate application, in addition to serving as a subsidy for the negotiation of a valid and effective clinical research agreement, is also an effective instrument for protection and guarantee of the clinical trial subject fundamental rights in the forum. He or she usually carries the disease and submits to a clinical trial to test a new drug still unregistered by the regulatory authority. This individual carries the hope of the search for a cure or improvement of his state of health, what demonstrates his situation of vulnerability in the eyes of the Law. Private international law has an effective mechanism to protect such vulnerability.

Keywords: Private International Law. Rules of Immediate Application. Clinical Trial. Fundamental Rights.

RÉSUMÉ

Cette thèse essaie de démontrer que l'institut de droit international privé des normes d'application immédiate – lois de police – est un outil efficace pour l'accomplissement des droits fondamentaux du participant à la recherche clinique. Il n'y a pas de traité spécifique sur la recherche clinique. Toutefois, des documents internationaux dépourvus de valeur normative orientent la pratique de la recherche clinique à l'échelle mondiale et sont même mis en œuvre en interne par le biais d'actes non juridiques sous forme de résolutions, comme si elles étaient juridiquement contraignantes, afin d'établir une coutume internationale. C'est l'identification des phénomènes caractéristiques du droit de la recherche clinique. Le statut des normes immédiatement applicables, en plus de servir de subvention à la négociation du contrat de recherche clinique valable et efficace, est un instrument efficace pour la protection et la garantie des droits fondamentaux du participant à la recherche au forum. On parle d'un individu possiblement malade, qui soumet aux essais cliniques d'un nouveau médicament pas encore enregistré par l'autorité de réglementation. Cet individu porte l'espoir de la recherche d'une cure ou d'une amélioration de son état de santé, ce qui montre sa situation de vulnérabilité aux yeux du droit. Le droit international privé a des moyens pour protéger cette vulnérabilité.

Mots clés: Droit International Privé. Lois de Police. Recherche Clinique. Droits Fondamentaux.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

APIM – Association Professionnelle Internationale des Médecins

CCJC – Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania da Câmara dos Deputados

CCTCI – Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática da Câmara dos Deputados

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional de Saúde

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CRO – *Clinical Research Organization*

CSSF – Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados

FCPA – *Foreign Corrupt Practices Act*

FDA – *Food and Drug Administration*

FFM – Fundação Faculdade de Medicina

HCFMUSP – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

ICESP – Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira”

ICH – Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*)

LGPD – Lei Geral de Proteção de Dados (Lei nº 13.709)

LINDB – Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro (Lei nº 12.376)

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORPC – Organização Representativa de Pesquisa Clínica

OSS – Organizações Sociais de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	16
2 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA DA PESQUISA CLÍNICA EM SERES HUMANOS	34
2.1 CONCEITO, OBJETO, FASES E AGENTES QUE ATUAM NA CONDUÇÃO DA PESQUISA CLÍNICA	36
2.2 A LEGISLAÇÃO BRASILEIRA RELACIONADA À PESQUISA CLÍNICA EM SERES HUMANOS	43
2.2.1 O papel das instâncias éticas para a garantia de direitos fundamentais do participante de pesquisa	47
2.3 NORMAS RELACIONADAS A COMPROMISSOS ASSUMIDOS PELO PATROCINADOR QUANDO DA APRESENTAÇÃO DO PACOTE REGULATÓRIO INICIAL À CONEP, FUNDADOS EM PADRÕES ÉTICOS INTERNACIONAIS E INTERNOS PARA A PROTEÇÃO DO PARTICIPANTE DE PESQUISA CLÍNICA	50
2.3.1 Termo de compromisso do patrocinador	51
2.3.2 Declaração de assistência aos participantes da pesquisa	52
2.3.3 Declaração sobre o fornecimento da medicação após a participação na pesquisa..	53
2.4 NATUREZA JURÍDICA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	55
2.5 A VULNERABILIDADE JURÍDICA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA	63
3 CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA DO INSTITUTO DE DIREITO INTERNACIONAL PRIVADO DAS NORMAS DE APLICAÇÃO IMEDIATA – DE SAVIGNY E FRANCESCAKIS À ATUALIDADE	69
3.1 A CONVENÇÃO SOBRE A LEI APLICÁVEL ÀS OBRIGAÇÕES CONTRATUAIS DE 1980 (CONVENÇÃO DE ROMA) – (80/934/CEE).....	75
3.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A DIFERENÇA ENTRE O INSTITUTO DAS NORMAS DE APLICAÇÃO IMEDIATA E O PRINCÍPIO DA ORDEM PÚBLICA.....	77
3.3 NORMAS DE APLICAÇÃO IMEDIATA COMO SUBSÍDIO PARA A PROTEÇÃO DE DIREITOS FUNDAMENTAIS	86
3.4 A JUSTIÇA REALIZADA PELO DIREITO INTERNACIONAL PRIVADO	88

4 DOCUMENTOS INTERNACIONAIS QUE REGEM A PESQUISA CLÍNICA	93
4.1 O CÓDIGO DE NUREMBERG, DE 1947	94
4.2 A DECLARAÇÃO DE HELSINKI, DE 1964, E SUAS REVISÕES.....	97
4.3 O CONSELHO INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (<i>THE INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE – ICH</i>)	105
4.4 A DIRETRIZ E6 SOBRE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS, DO CONSELHO INTERNACIONAL PARA HARMONIZAÇÃO DE REQUISITOS TÉCNICOS PARA PRODUTOS FARMACÊUTICOS PARA USO HUMANO (ICH): O “ICH-E6-GCP” E SUA INFLUÊNCIA NO ORDENAMENTO JURÍDICO INTERNO BRASILEIRO	108
4.5 O DOCUMENTO DAS AMÉRICAS PARA AS BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS, DA ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS), DE 2005.....	113
4.6 A INSTAURAÇÃO DE PARÂMETROS ÉTICOS INTERNACIONAIS CONSOLIDADOS EM INSTRUMENTOS DE <i>SOFT LAW</i> E A VERIFICAÇÃO DO COSTUME INTERNACIONAL.....	114
5 CLASSIFICAÇÃO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA À LUZ DO PRINCÍPIO DA ATIPICIDADE E AS CLÁUSULAS QUE CONFIGURAM O CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA	120
5.1 CLASSIFICAÇÃO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA À LUZ DO PRINCÍPIO DA ATIPICIDADE CONTRATUAL	122
5.2 AS CLÁUSULAS GERAIS DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA QUE CONFIGURAM A NATUREZA JURÍDICA DO NEGÓCIO.....	127
5.3 NORMAS APLICÁVEIS À CONDUÇÃO DO ESTUDO: OBRIGAÇÕES CONTRATUAIS BASEADAS EM DIREITO ESTRANGEIRO	130
5.4 CLÁUSULA DE OBRIGAÇÃO À DIVULGAÇÃO FINANCEIRA CONFORME O CÓDIGO FEDERAL DE REGULAMENTAÇÃO DA <i>FOOD AND DRUG ADMINISTRATION</i> (FDA)	134
5.5 CLÁUSULA DE OBRIGAÇÃO DE CUMPRIMENTO DA LEI SOBRE PRÁTICAS DE CORRUPÇÃO NO EXTERIOR, DOS ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA (<i>FOREIGN CORRUPT PRACTICES ACT – FCPA</i>)	137
5.6 PROTEÇÃO DAS INFORMAÇÕES SIGILOSAS E OBRIGAÇÃO DE CONFIDENCIALIDADE.....	142
5.7 CLÁUSULA DE PROPRIEDADE INTELECTUAL E CONDIÇÕES PARA A PUBLICAÇÃO DE ARTIGO CIENTÍFICO RELACIONADO AO PROTOCOLO DE PESQUISA.....	144

5.8 INSPEÇÕES E AUDITORIAS	148
5.9 CONDIÇÕES PARA EXTINÇÃO DO CONTRATO	150
6 ENQUADRAMENTO DO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA À LUZ DAS NORMAS DE APLICAÇÃO IMEDIATA E A EFETIVIDADE DO DIREITO INTERNACIONAL PRIVADO NA SALVAGUARDA DE VALORES E PRINCÍPIOS QUE ORIENTAM O ORDENAMENTO JURÍDICO BRASILEIRO	153
6.1 “CLÁUSULA DE INDENIZAR” – A RESPONSABILIDADE DO PATROCINADOR PELOS DANOS RESULTANTES DA PARTICIPAÇÃO DO INDIVÍDUO NA PESQUISA	155
6.1.1 Responsabilidade do patrocinador	164
6.2 DIREITO À PRIVACIDADE, PROTEÇÃO DE DADOS E OS IMPACTOS DA LEI GERAL DE PROTEÇÃO DE DADOS (LGPD) NO ÂMBITO DA PESQUISA CLÍNICA	171
6.3 MATERIAL BIOLÓGICO OU AMOSTRAS	184
6.4 RESSARCIMENTO DE DESPESAS COM TRANSPORTE E ALIMENTAÇÃO	185
6.5 O CONTROLE DA DEFESA ADMINISTRATIVA OU JUDICIAL POR PARTE DO PATROCINADOR	187
6.6 SEGURO DE RESPONSABILIDADE CIVIL	189
6.7 LEI APLICÁVEL AO CONTRATO DE PESQUISA CLÍNICA	191
7 CONCLUSÃO	197
REFERÊNCIAS	200

1 INTRODUÇÃO

Antes que produtos médicos possam ser introduzidos no mercado ou em programas de saúde pública, devem passar por uma série de investigações em seres humanos, projetadas para avaliar a segurança e a eficácia dentro de parâmetros de toxicidade, potência, dosagem e condições de campo. A informação completa deve ser documentada com respeito a indicações terapêuticas, método de administração e dosagem, contraindicações, avisos, medidas de segurança, precauções, interações, efeitos em populações-alvo e informações de segurança. A condução da pesquisa clínica e a coleta de dados devem estar em conformidade com padrões éticos rigorosos para garantir que indivíduos participantes não fiquem expostos a riscos, além de garantir que dados gerados decorrentes da pesquisa sejam válidos e precisos.

Ao fornecer uma base tanto para a integridade científica e ética da pesquisa envolvendo seres humanos quanto para gerar observações válidas e documentação sólida dos resultados, diretrizes das *Boas Práticas Clínicas* atendem aos interesses das partes ativamente envolvidas no processo de pesquisa, mas também protegem direitos, segurança e bem-estar dos indivíduos participantes e garantem que as investigações sejam cientificamente sólidas, e avancem, também, de maneira alinhada com os objetivos de saúde pública.

A evolução médica é baseada na pesquisa, que se fundamenta, em parte, na experimentação envolvendo seres humanos. Dependendo da complexidade do protocolo da pesquisa⁴ e da enfermidade, o paciente que, no Brasil, voluntariamente se submete a uma pesquisa clínica, na maior parte das vezes está doente e não tem acesso ao melhor tratamento disponível no mercado, ora porque depende do Sistema Único de Saúde (SUS), ora porque o medicamento simplesmente não está aprovado pela Anvisa para ser comercializado no país. Por conseguinte, evidencia-se a situação de vulnerabilidade daquele que é o principal sujeito da operação econômica consubstanciada na pesquisa clínica: o paciente, ou, de acordo com a

⁴ Conforme denominação aplicada pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, diploma normativo que atualmente rege a condução da pesquisa clínica no Brasil, em seu item II, 17: “protocolo de pesquisa – conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis”. Já na definição disposta em *Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas*, protocolo é o “Documento que descreve o(s) objeto(s), o planejamento, a metodologia, as considerações estatísticas e a organização de um estudo. O protocolo também geralmente fornece o histórico e os fundamentos para o estudo, mas esses devem ser fornecidos em outros documentos mencionados no protocolo. Nas diretrizes para as BPC, o termo “protocolo” refere-se ao protocolo original e às emendas ao protocolo”. *Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica*, p. 55. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf. Acesso em: 1 jul. 2017.

definição da Resolução nº 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012, que hoje rege a condução da pesquisa clínica no Brasil, o “participante da pesquisa”⁵. Este é um aspecto relevante da característica social que embala a contratação da pesquisa clínica à luz do artigo 421 do Código Civil⁶, que limita a liberdade de contratar.

O instituto de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata, ou normas imperativas (ou ainda *lois des police*), possibilita que se reconheça, na relação jurídica internacional qualificável como “pesquisa clínica multicêntrica e internacional”, uma conexão especial unilateral exclusiva que vincula determinados aspectos jurídicos dessa relação imediata e necessariamente à *lex fori*. Por conseguinte, é o instituto de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata que conduz a aplicação do Direito brasileiro para reger o contrato de pesquisa clínica, embora, no caso da modalidade escolhida para orientar esta tese, a proposta seja oriunda de empresa estrangeira integrante de grupo multinacional do ramo farmacêutico. Normas de aplicação imediata atraem efeitos jurídicos da relação multiconectada para o foro, visto o caráter social e de interesse coletivo da pesquisa clínica em seres humanos, ao envolver direitos fundamentais do participante e outros, como: acesso à saúde e à justiça e incentivos ao desenvolvimento técnico-científico do Brasil. Percebe-se a efetividade do Direito Internacional Privado na salvaguarda de valores que orientam o ordenamento jurídico brasileiro, acompanhando o fenômeno da priorização do ser humano na dinâmica do direito em nível global.

De pouco adiantam, portanto, os avanços verificados no Brasil, em termos de aceleração dos prazos regulatórios e éticos, se o ponto de estrangulamento ainda é a dificuldade no equacionamento jurídico para a negociação e a assinatura do contrato. Diversas são as barreiras para alcançar este objetivo, que ultrapassam o desequilíbrio econômico entre as partes contratantes. Há um impacto cultural e de sistemas jurídicos, mas não há o apropriado gerenciamento de riscos. Existe, ainda, a dificuldade para a plena compreensão sobre a “operação econômica pesquisa clínica” e os elementos constitutivos de contrato, o que é atípico.

⁵ Conforme denominação aplicada pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, diploma normativo que atualmente rege a condução da pesquisa clínica no Brasil, em seu item II, 10: “participante da pesquisa – indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita ser pesquisado. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência”.

⁶ BRASIL. Código Civil. Artigo 421. “A liberdade de contratar será exercida em razão e nos limites da função social do contrato”.

É nesse cenário multifacetado que o Direito Internacional Privado atua, fazendo-o por intermédio de subsídios que promovem pilares fundamentais e asseguram a ordem jurídica do foro.

A pesquisa clínica envolvendo seres humanos, para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos medicamentos, sendo essencial para a chegada de novas alternativas terapêuticas no mercado, divide-se nas fases I, II, III e IV, de acordo com a quantidade de participantes e os objetivos específicos de cada etapa, abrangendo, ainda, a fase pré-clínica.

Como se observou ao início, a modalidade de pesquisa clínica que delimita esta tese é a “internacional multicêntrica de **fase III**”⁷, que ocorre em centros de pesquisa clínica de diversos países simultaneamente, podendo incluir o Brasil, e é financiada por empresa do ramo farmacêutico com o propósito de comprovar a eficácia, segurança e qualidade de um novo componente fármaco. Justifica-se a opção por concentrar o estudo nesta modalidade de pesquisa, pois é a que necessariamente apresenta grande número de elementos de estraneidade.

Resumidamente⁸, considera-se “pré-clínica” a fase em que vários compostos químicos são testados em laboratório e, posteriormente, em animais, por tempo indeterminado. O objetivo é selecionar as drogas que são potencialmente eficazes no tratamento de determinada enfermidade. Desse modo, depois da descoberta em laboratório, é preciso realizar testes em seres humanos. A **fase I** tem por objetivo avaliar a segurança da molécula e indícios de eficácia; são os primeiros estudos em humanos e, portanto, altamente monitorados, pois envolvem poucos pacientes e têm duração de alguns meses, normalmente, em indivíduos voluntários saudáveis. Na **fase II** busca-se uma nova avaliação da segurança do medicamento e realiza-se a primeira avaliação da eficácia da droga no combate à doença. Geralmente, envolve ao redor de 100 pacientes, com duração de até três anos.

⁷ “Fase III: Estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800). São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar: 1) o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo; 2) de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e o 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.” Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acesso em: 14 set. 2017.

⁸ Disponível em: <http://www.icesp.org.br/ensino-e-pesquisa/nucleo-de-pesquisa/fases-do-estudo-clinico>. Acesso em: 14 out. 2018.

A maior complexidade para se comparar a eficácia, tolerabilidade e segurança do medicamento em investigação ocorre na fase III. Nessa fase, o medicamento é comparado com uma terapia padrão (em geral outro medicamento ou procedimento já aprovado e disponível no mercado), em um processo de distribuição aleatória conhecido como randomização e, normalmente, envolve milhares de pacientes localizados em diversos países, daí serem “multinacionais e multicêntricos”, podendo durar muitos anos.

Na fase IV o medicamento já foi aprovado para ser comercializado. É também denominada de pós-comercialização e permite acompanhar os efeitos do medicamento em longo prazo, incluindo o surgimento de novas reações adversas, ou até mesmo uma nova aplicação médica, e envolve milhares de pacientes, possibilitando o conhecimento de detalhes adicionais sobre a segurança e a eficácia do produto.

Com relação ao prisma econômico que caracteriza a internacionalidade da relação contratual, destaca-se, além da nacionalidade estrangeira do patrocinador, o envio de dados obtidos pela pesquisa realizada no Brasil para o exterior, notadamente os Estados Unidos da América, para posterior apresentação e registro de novo medicamento perante a agência norte-americana para a administração federal de alimentos e medicamentos, conhecida pela sigla FDA, correspondente à sua denominação em inglês – *Food and Drug Administration*.

Eis o que caracteriza a pesquisa clínica internacional multicêntrica como uma relação plurilocalizada de interesse para o Direito, haja visto o contato com outros ordenamentos jurídicos além do brasileiro, em que o Direito Internacional Privado é convocado a reger.

O tema escolhido envolve aspectos complexos relacionados à pesquisa clínica, entre os quais podem ser destacados os seguintes: responsabilidade civil das partes envolvidas e a impossibilidade de limitar a indenização ao participante da pesquisa em caso de qualquer dano, direto ou indireto; direitos da personalidade; autonomia do paciente; condições para o fornecimento do medicamento após a participação na pesquisa; proteção da propriedade intelectual; âmbito de competência e eficácia no Brasil das normas estrangeiras pertinentes (como regulamentos da agência regulatória norte-americana FDA); seguro de responsabilidade civil; condições para a rescisão unilateral do contrato; “controle da defesa” por parte do patrocinador, em caso de litígio processual ou administrativo envolvendo o centro de pesquisa (representado nas figuras do investigador principal e instituição ou entidade de saúde); lei aplicável; definição do meio de solução de controvérsias adequado ao caso e delimitação do foro competente.

É certo, todavia, que não é possível negociar o contrato de pesquisa clínica com condições baseadas no direito estrangeiro que se contraponham a normas de natureza positiva rigorosamente obrigatórias brasileiras. Trata-se do instituto de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata, que não está explícito em nenhum dispositivo da legislação brasileira especificamente relacionado à pesquisa clínica. É esse o aspecto balizador do Direito Internacional Privado, que efetiva o “dirigismo contratual” ao afastar o conflito de leis *a priori* e equalizar a autonomia da vontade ou da liberdade das partes, no âmbito da contratação da pesquisa clínica no Brasil.

Este trabalho não se encontra teórica e metodologicamente lastreado na doutrina da eficácia direta dos direitos fundamentais nas relações privadas no Direito brasileiro, tampouco na constitucionalização do Direito Civil. Nem mesmo tem como fundamento o artigo 5º, §1º, da Constituição Federal, ao proclamar que “as normas definidoras dos direitos e garantias fundamentais têm aplicação imediata”, o que, por si só, bastaria para demonstrar a relevância dos direitos fundamentais no contexto das relações privadas⁹. Não se acomoda na invocação pura e simples de princípios constitucionais como a dignidade humana, centro da ordem jurídica, para fundamentação.

Busca-se, a partir desta tese, equacionar o problema investigado também em bases objetivas, práticas e criteriosamente ancoradas no dado normativo e nos fenômenos fáticos. De todo modo, apesar de não ser a perspectiva primordialmente adotada para a tese, não se deixa de reconhecer estar-se diante de exemplo de aplicação de princípios constitucionais e direitos fundamentais em relação contratual que, a princípio, é privada; mas, aqui, o que se examina é essa aplicação pela via do Direito Internacional Privado.

Diante da complexidade da matéria que é objeto desta tese e da multidisciplinaridade que envolve seu estudo, convém traçar desde a introdução uma breve contextualização sobre a atividade de pesquisa clínica. Isso, para melhor compreensão a respeito do objeto do estudo, que é a análise do contrato de pesquisa clínica à luz do instituto de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata no Brasil.

⁹ Otávio Luiz Rodrigues Junior salienta que “não é possível defender a eficácia direta com fundamento no artigo 5º, §1º da CF/88 face à confusão entre a eficácia dos direitos fundamentais, sua forma de produção de efeitos e seu âmbito de aplicação em relação aos particulares. Confunde-se eficácia com aplicabilidade. Outro fator é a esperada abstração das normas de direitos fundamentais”. RODRIGUES JUNIOR, Otavio Luiz. *Distinção sistemática e autonomia epistemológica do direito civil contemporâneo em face da constituição e dos direitos fundamentais*, Tese (Livre-Docência) - Faculdade de Direito, Departamento de Direito Civil, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017. p. 316-317.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)¹⁰ utiliza a definição de pesquisa clínica¹¹ semelhante à adotada pela Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos (EMA)¹². O artigo 6º, XII, da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, da ANVISA, trata como

pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia.

Trata-se do estudo sistemático de medicamentos ou especialidades medicinais em voluntários humanos, que deve seguir estritamente diretrizes de métodos científicos. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos ou identificar as reações adversas ao produto investigado, ou, ainda, estudar a farmacocinética¹³ dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança para descobrir novas respostas terapêuticas a doenças¹⁴.

¹⁰ A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, autarquia sob regime especial, com independência administrativa: “Artigo 3º - Fica criada a Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, com sede e foro no Distrito Federal, prazo de duração indeterminado e atuação em todo território nacional. Parágrafo único. A natureza de autarquia especial conferida à Agência é caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira. Artigo 4º - A Agência atuará como entidade administrativa independente, sendo-lhe assegurada, nos termos desta Lei, as prerrogativas necessárias ao exercício adequado de suas atribuições”.

¹¹ Também referida como “estudo clínico”, “ensaio clínico” ou “investigação clínica”. Para o presente trabalho, adota-se a denominação “pesquisa clínica” por ser a mais usual. No entanto, qualquer das três referências possui o mesmo significado.

¹² Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril de 2001, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros relacionadas à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Artigo 2º, definições: “para efeitos da presente diretiva, entende-se por: a) «ensaio clínico»: qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, e/ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respectiva inocuidade e/ou eficácia”. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_20/dir_2001_20_pt.pdf. Acesso em: 1 dez. 2018.

¹³ “A farmacocinética estuda o que o organismo faz com o fármaco, ao passo que a farmacodinâmica descreve o que o fármaco faz no organismo. Quatro propriedades farmacocinéticas determinam o início, a intensidade e a duração da ação do fármaco: absorção; distribuição; biotransformação; eliminação. Usando o conhecimento das variáveis farmacocinéticas, os clínicos podem eleger condutas terapêuticas ideais, incluindo via de administração, dosagem, frequência e duração do tratamento”. YELLEPEDDI, Venkata. *Farmacocinética. Farmacologia ilustrada*. Disponível em: http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/W/WHALEN_Karen/Farmacologia_Ilustrada_6ed/Lib/Amostra.pdf. Acesso em: 1 dez. 2018.

¹⁴ Na ANVISA, destacam-se, ainda: a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo; a RDC nº 204, de 27 de dezembro de 2017, sobre o enquadramento na categoria prioritária, de petições de registro, pós-registro e anuência prévia em pesquisa clínica de medicamentos; a RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras. Estas últimas abrangem casos de priorização para a Agência.

Para que um novo medicamento seja aprovado para uso e, por conseguinte, registrado, deve demonstrar alguma vantagem em relação aos tratamentos existentes.

A pesquisa em seres humanos voluntários é uma exigência das autoridades sanitárias dos Estados para que seja autorizada a utilização e comercialização de novos produtos farmacêuticos, sendo a única maneira de comprovar as propriedades de uma nova molécula e de seu uso de maneira confiável, eficaz e segura em seres humanos.

Prosseguindo na contextualização da atividade de pesquisa clínica, cabe a identificação dos principais agentes que desenvolvem essa atividade, utilizando-se os termos aplicados no Brasil. A **instituição** – um hospital ou clínica, pública ou privada – onde a pesquisa é conduzida. Pode ser também uma clínica, que deve necessariamente estar conveniada a um hospital, para atendimento de eventos adversos (o hospital de referência ou de base).

O médico responsável pela condução da pesquisa é denominado **investigador principal**. Instituição e investigador principal são denominados conjuntamente **centro de pesquisa** (ou *site*, na expressão em inglês).

Importa ressaltar que sempre que se refere centro de pesquisa, atribui-se à denominação conjunta de instituição e investigador principal, responsável pelo atendimento e acompanhamento de pacientes – denominados **participantes de pesquisa**.

O **participante de pesquisa** é o indivíduo que voluntariamente se submete aos procedimentos da pesquisa, por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (documento conhecido pela sigla TCLE)¹⁵.

Geralmente, na modalidade optada para este trabalho (Pesquisa Clínica Internacional Multicêntrica de Fase III), este participante possui a enfermidade que o enquadra nos critérios

¹⁵ Conforme denominação aplicada pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, diploma normativo que atualmente rege a condução da pesquisa clínica no Brasil, em seu item II.5: “consentimento livre e esclarecido – anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar”. Conforme o Documento das Américas, aprovado no seio da *IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica*, em março de 2005: “Consentimento Informado: Um processo por meio do qual um sujeito confirma voluntariamente seu desejo de participar em um estudo em particular, tendo sido informado sobre todos os aspectos relativos a ele, que sejam relevantes para a tomada de decisão sobre a participação. O consentimento informado é documentado por meio de um formulário de consentimento escrito assinado e datado.” Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. *IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica*, p. 53. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf. Acesso em: 18 dez. 2017.

de inclusão do protocolo, o que evidencia sua situação de vulnerabilidade (física e jurídica), que também será abordada no decorrer desta tese.

A empresa estrangeira de grupo multinacional do ramo farmacêutico, detentora da tecnologia (a molécula e sua utilização) em estudo e financiadora da pesquisa é chamada “patrocinador”, ou *sponsor* em inglês.

O patrocinador pode contratar uma organização representativa de pesquisa clínica (ORPC, ou CRO em inglês), para submissão administrativa ética e regulatória dos centros de pesquisa e monitoria da pesquisa clínica¹⁶.

Com relação aos aspectos éticos e regulatórios, no Brasil, as entidades envolvidas são: (i) Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA); (ii) Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, do Conselho Nacional de Saúde (CONEP); (iii) Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). No âmbito da pesquisa clínica, a ANVISA¹⁷ atua na análise e aprovação do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) e do Dossiê Específico de Ensaio Clínico¹⁸, para cada protocolo.

Ainda, a ANVISA controla a importação dos materiais necessários para a realização da pesquisa, como a medicação experimental, e para o posterior registro dos produtos desenvolvidos a partir dos resultados obtidos e aprovações regulatórias para realização desses estudos.

¹⁶ O Documento das Américas define o âmbito de atuação e responsabilidade da Organização Representativa de Pesquisa Clínica (ORPC) dispondo que: “6.2.1 Um patrocinador pode transferir qualquer ou todas as tarefas e funções do patrocinador relativas ao ensaio clínico à ORPC, mas a responsabilidade definitiva pela qualidade e integridade dos dados da pesquisa é do patrocinador. A ORPC deve implementar garantia de qualidade e controle de qualidade. Esses procedimentos devem ser documentados por escrito antes do início do estudo. 6.2.2 Quaisquer tarefa e função relativas ao ensaio clínico que sejam transferidas a uma ORPC e assumidas por ela devem ser especificadas por escrito. 6.2.3 Quaisquer tarefas e funções relativas ao ensaio clínico não transferidas especificamente à ORPC e não assumidas por ela são retidas pelo patrocinador. 6.2.4 Todas as referências a um patrocinador neste guia também se aplicam a uma ORPC, na medida em que uma ORPC tenha assumido as tarefas e funções de um patrocinador relativas ao ensaio clínico”. *Boas Práticas Clínicas*: documento das Américas. IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, item 6.2. p. 26. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf. Acesso em: 20 maio 2017.

¹⁷ A Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, uma autarquia sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde.

¹⁸ A Resolução nº 09/2015 da ANVISA regulamenta o procedimento para a realização de pesquisa clínica com medicamentos no Brasil. A norma teve como objetivo o alinhamento do marco regulatório brasileiro com as demais normativas internacionais, além da modernização do arcabouço regulatório e redução dos prazos por meio de uma avaliação baseada em risco e aperfeiçoamento dos fluxos de trabalho.

Por sua vez, a CONEP¹⁹ está relacionada com a submissão e a aprovação nacional da pesquisa clínica no tocante aos aspectos éticos, além de exercer a coordenação dos CEP, vinculados aos hospitais ou independentes, e que também devem aprovar a condução da pesquisa para cada centro de pesquisa participante.

Estes são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos, à luz do item VII. 2 da Resolução CNS nº 466/2012.

Sendo assim, são muitos os benefícios resultantes da condução de pesquisa clínica no Brasil. A pesquisa traz conhecimento do perfil da população brasileira; gera emprego, capacitação e oportunidades de mercado; permite que pacientes tenham a possibilidade de utilizar terapias promissoras ainda em fase de testes clínicos; viabiliza tratamentos ainda não disponíveis e maior monitoramento e acompanhamento da doença do participante por parte da equipe de pesquisa²⁰.

Para os médicos, ou investigadores principais, que conduzem o protocolo de pesquisa, propicia o estímulo e o acesso ao uso de novas opções terapêuticas, o aperfeiçoamento

¹⁹ O Sistema CEP/CONEP teve início em 1988 com a publicação da Resolução CNS nº 1, de 1988, que estabeleceu que todas as instituições que realizassem pesquisa com seres humanos deveriam ter um “Comitê de Ética”. O termo “CEP” (Comitê de Ética em Pesquisa) veio anos mais tarde, com a Resolução CNS nº 196, de 1996. Essa norma determinou que um Grupo de Trabalho Executivo (previamente constituído pela Resolução CNS nº 170, de 1995) responsabilizar-se-ia pelo processo de criação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP. A Resolução CNS nº 466, de 2012, assim definiu: “É integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP/CNS/MS do Conselho Nacional de Saúde e pelos Comitês de Ética em Pesquisa-CEP – compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação”. O Sistema CEP/CONEP tem por objetivo proteger os participantes de pesquisa em seus direitos e assegurar que os estudos sejam realizados de forma ética. A ética da pesquisa implica necessariamente: 1) respeitar os participantes em sua dignidade e autonomia; 2) ponderar riscos e benefícios; 3) evitar ou reduzir ao máximo os danos que são previsíveis; 4) ter relevância social; 5) ser justa e equitativa; 6) não ser fútil e; 7) respeitar os direitos dos participantes. Disponível em: *Manual de orientação*: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica. CONEP/CNS/MS. Versão 1.0. 2015. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/documentos/MANUAL_ORIENTACAO_PENDENCIAS_FREQUENTES_PROTOCOLOS_PESQUISA_CLINICA_V1.pdf. Acesso em: 1 dez. 2018.

²⁰ Conforme pontuado por Raphael Sanches Pereira, gerente de medicamentos da ANVISA, em apresentação realizada em audiência pública para discussão do Projeto de Lei nº 7082/2017, proposta na Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados, realizada em 06 de dezembro de 2018. Sobre o projeto de lei, ele ponderou que a pesquisa clínica deve seguir preceitos harmonizados internacionalmente de boas práticas clínicas, visando à proteção dos participantes de pesquisa e à confiabilidade dos dados obtidos por meio do estudo. A lei não deve ser um entrave burocrático para a realização de pesquisa clínica no Brasil. Não deve diminuir ou limitar qualquer direito de participantes de pesquisa, considerando os preceitos éticos harmonizados internacionalmente. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/arquivos-de-eventos/audiencia-publica-2018/audiencia-publica-debater-o-pl-7082-17-pesquisa-clinica-com-seres-humanos/apresentacao-raphael>. Acesso em: 8 dez. 2018.

técnico-científico, por meio de intercâmbio com cientistas de outros países, e a recompensa financeira pela qualidade do trabalho.

Para os demais profissionais da saúde, pode ser uma boa oportunidade de trabalho, de treinamento (em ciência e metodologia), de maior exposição a padrões de qualidade internacionais e de melhores salários e desenvolvimento profissional.

Para os serviços de saúde pública, as vantagens da pesquisa clínica expressam-se em novas fontes financiadoras, no estímulo para a modernização, na atualização em métodos e padrões de qualidade, na melhor eficiência nas operações, na aquisição do rótulo internacional de “excelência” e no maior acesso a novas terapias.

A empresa farmacêutica também se beneficia com o investimento em pesquisa e desenvolvimento ao financiar a pesquisa clínica no Brasil, por ter acesso a investigadores em geral fortemente motivados, a dados locais relacionados aos novos medicamentos e a um recrutamento de pacientes provenientes de uma população miscigenada. Sem falar dos benefícios gerados ao participante da pesquisa e à população, ao final dela, quando um novo medicamento é aprovado como eficaz e seguro para ser registrado e comercializado no país²¹.

Há, assim, um benefício generalizado com o contrato de pesquisa clínico que seja existente, válido e eficaz, negociado de forma eficiente e paritária e concomitantemente às aprovações regulatórias e éticas.

Dada a contextualização social e jurídica da pesquisa clínica, o objeto principal da tese será demonstrar a forma como o Direito Internacional Privado, através do instituto das normas de aplicação imediata, oferece mecanismos eficazes para a manutenção da ordem jurídico-econômico-social do foro, incluindo a proteção e garantia de direitos humanos, *in casu*, direitos fundamentais do participante de pesquisa clínica.

Tal processo ultrapassa a análise formal do contrato de pesquisa clínica, abrangendo também as tratativas e os compromissos assumidos pelo patrocinador perante as autoridades brasileiras, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esta tese tem, ainda, como objetivo gerar atenção ao contrato de pesquisa clínica, servindo como subsídio para que a negociação pelos agentes envolvidos flua sem descaracterizar os elementos constitutivos da operação econômica e sem correr o risco de nulidade.

²¹ Benefícios proporcionados pela pesquisa clínica no Brasil são também identificados pela ABRACRO, Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.abracro.org.br/pt-br/pesquisa-clinica/beneficios-para-o-brasil>. Acesso em: 1 dez. 2018.

Geralmente, o contrato relacionado à pesquisa clínica multicêntrica de fase III, objeto da tese, tem como base um modelo (denominado *template*, em inglês), isto é, uma versão “mestra” com parâmetros baseados no Direito norte americano, para ser aplicado e negociado nos diferentes países, inclusive no Brasil. Além disso, os *templates* das empresas norte-americanas coincidem em muitos aspectos, já que têm a mesma base jurídica.

Trata-se de contrato celebrado entre partes ausentes, sendo que o proponente é a matriz estrangeira do patrocinador, por se tratar de medicamento experimental que ainda não é registrado pela agência reguladora norte-americana, a *Food and Drug Administration* (FDA). Prevê obrigações que se destinam a ser executadas no Brasil. Configura-se como contrato atípico puro, multiconectado, com algumas disposições gerais específicas inerentes à própria operação econômica da pesquisa clínica e que não podem ser derogadas sem comprometer os elementos categoriais que o designam.

Por outro lado, o contrato de pesquisa clínica deve ser validado pelo Direito brasileiro para garantir a validade jurídica no foro. É que, embora a proposta seja oriunda do exterior, o contrato é negociado com os centros de pesquisa brasileiros por intermédio da subsidiária brasileira do patrocinador, ou da ORPC.

O artigo 9º § 2º da Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro (Redação dada pela Lei nº 12.376, de 2010) visa esclarecer o lugar de constituição das obrigações para determinar a lei aplicável que é, em geral, a lei do local da constituição da obrigação (artigo 9º, *caput*), preconiza que: “a obrigação resultante do contrato reputa-se constituída no lugar em que residir o proponente”. Essa regra geral coincide com a prevista pelo artigo 435 do Código Civil: “Reputar-se-á celebrado o contrato no lugar em que foi proposto”.

Considera-se proposta, nos termos do artigo, não a inicial, mas a última versão, na forma da lei brasileira, que adota a teoria da expedição da resposta como o momento em que se aperfeiçoa a obrigação nos contratos entre ausentes²². Esse contrato reputa-se celebrado no país de residência da matriz do patrocinador, geralmente os Estados Unidos da América.

A despeito das críticas realizadas à rigidez da opção da LINDB, no caso de contratos internacionais celebrados entre ausentes, de desconsiderar outras possibilidades de escolha da lei mais adequada, como, por exemplo, a escolha da lei mais próxima à relação jurídica formada, à luz do princípio da proximidade, que estabelece que a relação jurídica deva ser

²² ARAUJO, Nadia. *Direito internacional privado - teoria e prática brasileira*. 3.ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2006. p. 351.

regida pela lei do país com o qual haja a mais íntima, próxima, direta conexão, a LINDB, em seu artigo 9º, não prevê a autonomia da vontade, embora muitos juristas sejam favoráveis. Essa afirmação decorre da leitura do artigo e somente com a revisão da LINDB que se poderão adotar princípios como o da autonomia da vontade ou proximidade para a escolha da lei aplicável.

Ainda que seja aplicável ao caso a lei estrangeira, nacional do proponente, o instituto das normas de aplicação imediata permite identificar no contrato de pesquisa clínica os dispositivos que são de natureza positiva e rigorosamente obrigatória, no sentido de garantir o império de determinados valores, impedindo que eles sejam desrespeitados por convenção das partes. É o que preconiza o artigo 122 do Código Civil: “São lícitas, em geral, todas as condições não contrárias à lei, à ordem pública ou aos bons costumes; entre as condições defesas se incluem as que privarem de todo efeito o negócio jurídico, ou o sujeitem ao puro arbítrio de uma das partes”. Contudo, a não adaptação deste modelo às normas de aplicação imediatas brasileiras, além de prejudicar a negociação com os centros de pesquisa clínica (públicos e privados), pode, ainda, resultar em nulidade.

A Resolução CSN nº 466/2012²³, atualmente o principal diploma de regulamentação ética da pesquisa clínica no Brasil, tem como diretriz o respeito pela dignidade humana e pela

²³ O Projeto de Lei nº 200/2015, datado de 07 de abril de 2015, oriundo do Senado Federal, de autoria dos Senadores: Ana Amélia (PP/RS), Waldemir Moka (PMDB/MS) e Walter Pinheiro (PT/BA), foi remetido à Câmara dos Deputados em 13 de março de 2017, tendo sido recepcionado como Projeto de Lei nº 7082/2017. Na Câmara dos Deputados, o projeto foi remetido às seguintes Comissões: (i) Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática (CCICI); (ii) Seguridade Social (CSS) e (iii) Família e Constituição (CFC). No âmbito da CCICI, foi realizada audiência pública em 14 de novembro de 2017 para debater o projeto em análise. Na ocasião, os convidados Solange Nappo, diretora do regulatório da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma); Jorge Alves de Almeida Venâncio, coordenador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); Jaderson Lima, professor-adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), representando a Associação Médica Brasileira (AMB); Clarice Alegre Petramale, assessora da presidência do Conselho Federal de Medicina (CFM); Fábio André Franke, presidente da Aliança Pesquisa Clínica Brasil; Waleuska Spiess, chefe de operações clínicas da Roche Brasil; Jorge Adrian Beloqui, membro do Núcleo de Estudos para a Prevenção da Aids (Nepaids); José Emilio da Silva Neto, diretor-presidente da Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ABRACRO); Dirceu Bartolomeu Greco, professor da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Geniberto Paiva Campos, médico, membro da Comissão Brasileira de Justiça e Paz da Conferência Nacional dos Bispos do Brasil (CNBB) apresentaram explicações sobre o tema. Em 18 de abril de 2018, o parecer proferido pelo relator da Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática, Dep. Afonso Motta (PDT-RS), no sentido da aprovação, com oito emendas propostas, sendo publicado no Diário da Câmara dos Deputados em 27 de abril de 2018. Sob a análise da Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF), em 16 de maio de 2018 foi aprovado o requerimento de audiência pública nº 719/2018, solicitada pelo Deputado Odorico Monteiro (PSB-CE), no âmbito da CSSF. A audiência pública foi realizada em 6 de dezembro de 2018. Os seguintes convidados apresentaram suas considerações técnicas: Raphael Sanches, Gerente de Medicamentos da ANVISA; Jorge Alves De Almeida Venâncio, Coordenador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP); Dirceu Bartolomeu Greco, Presidente da Sociedade Brasileira de Bioética; Jaderson Socrates Lima, Representante da Aliança Pesquisa Clínica; Antoine Souheil Daher, Presidente da Casa Hunter; Solange Nappo, Diretora de Assuntos Regulatórios da Interfarma. Destacou-se a exposição realizada pelo Dr. Jorge Alves de Almeida Venâncio, ao ponderar que o objetivo da regulação ética da pesquisa clínica em seres humanos é a proteção do

especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos, com o objetivo de assegurar os direitos e deveres que dizem respeito a esses indivíduos, à comunidade científica e ao Estado. Refere-se, ainda, ao progresso da ciência e da tecnologia, que deve implicar benefícios, atuais e potenciais, para o ser humano, para a

participante de pesquisa e sua vulnerabilidade. A CONEP possui hoje o total de 832 Comitês de Ética em Pesquisa cadastrados. O tempo médio de tramitação da análise ética de um projeto de pesquisa clínica foi reduzido de 330 dias para 25 dias em quatro anos. O atual Coordenador da CONEP apontou incongruências ao texto do projeto de lei em tramitação na Câmara dos Deputados. O parecer apresentado pela CSSF traz modificações substanciais no texto original aprovado na CCTCI, sobretudo no que diz respeito à composição da CONEP e as condições de acesso pós-estudo. O capítulo VI, que versa sobre a “continuidade do tratamento pós-pesquisa clínica”, foi reescrito em quase sua totalidade, representando retrocesso significativo nos direitos dos participantes de pesquisa. Há claro enfraquecimento do direito de acesso pós-estudo, com favorecimento explícito do patrocinador. Além do mais, as modificações propostas não contemplam o fornecimento do medicamento experimental ao grupo controle, no caso de benefício coletivo ao término da pesquisa. Segue abaixo a análise de cada um dos artigos do Capítulo VI (exceto o Art. 46, que já constava no texto original da CCTIC). O artigo 36 do texto proposto apresenta conflito de interesse evidente, ao permitir que o patrocinador decida sobre a necessidade da continuidade do tratamento. Tal conflito enfraquece o participante de pesquisa nos benefícios que a pesquisa pode trazer a ele. Sobre o artigo 37, além do conflito de interesse que desfavorece o participante de pesquisa, o patrocinador não tem competência legal para tomar decisões clínicas e decidir o que é melhor ao participante, cabendo esta responsabilidade exclusivamente ao médico pesquisador ou ao médico particular do participante. O artigo 39 admite abertamente a possibilidade de não se assegurar o direito de acesso pós-estudo aos participantes de pesquisa de forma gratuita. Tal proposição está em franco desacordo com as normas éticas em pesquisa no Brasil, enfraquecendo substancialmente o participante de pesquisa, deixando-o em situação vulnerável na relação com a indústria farmacêutica. A proposta é complementemente antiética, favorecendo única e exclusivamente o patrocinador (indústria farmacêutica). O participante de pesquisa que se beneficiar de um medicamento experimental deve ter assegurado o acesso ao tratamento pelo período que for necessário, no caso de benefício clínico. O artigo 40 é aplicável tão somente aos ensaios clínicos patrocinados pela indústria e ignora, por completo, a possibilidade de os estudos serem de iniciativa do investigador. Além do mais, o artigo favorece o patrocinador ao atribuir a ele a responsabilidade de decidir o balanço entre o risco e o benefício da continuidade do medicamento experimental. Há, novamente, claro conflito de interesse nesta ponderação com prejuízo evidente ao participante de pesquisa. O artigo 41, por sua vez, coloca mais um condicionante para a manutenção do medicamento experimental quando da existência de benefício, definindo o fornecimento apenas se não houver outros tratamentos disponíveis. Além do mais, a definição de uma “relação risco-benefício mais favorável” é muito subjetiva, o que pode trazer interpretações variadas em detrimento ao participante. Inciso II do artigo 43, ao definir que o medicamento experimental poderá ser descontinuado quando houver “alternativa terapêutica satisfatória disponível”, o patrocinador exime-se da obrigação de manter o tratamento, mesmo havendo benefício clínico aos participantes da pesquisa com o medicamento experimental. Tal proposição está em desacordo com as normas de ética em pesquisa no país e que favorece única e exclusivamente o patrocinador. O Dr. Jorge Venâncio criticou, ainda, a composição da CONEP sugerida pelo texto proposto pela Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF): “chama a atenção a modificação proposta pelo substitutivo acerca da composição da CONEP (Art. 9º do PL 7.082) em relação ao estabelecido originalmente na Resolução CNS nº 446 de 2012, propondo redução substancial da participação dos Comitês de Ética em Pesquisa e do Conselho Nacional de Saúde, e ampliando a participação do Ministério da Saúde, além de outras entidades que não têm vínculo com o Sistema CEP/CONEP, mas com representação política, como os representantes do Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS), do Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde (CONASEMS) e do Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações – MCTIC. Por fim, o Art. 14 define que “A CONEP será coordenada pelo Secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, que indicará o Secretário executivo que exercerá a gestão administrativa da Comissão”. Essas modificações demonstram a explícita intenção do legislador em remover a independência da Comissão, anular o controle social e transformá-la inapropriadamente em uma comissão política, em detrimento dos direitos dos doentes que participam nas pesquisas”. Ao final da audiência, em considerações finais, ficou definido pela Comissão de Seguridade Social e Família da Câmara dos Deputados que a composição da CONEP seria revisada para garantir sua independência, e outros temas discutidos em audiência, para votação. Disponível em: <http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cssf/arquivos-de-eventos/audiencia-publica-2018/audiencia-publica-debater-o-pl-7082-17-pesquisa-clinica-com-seres-humanos/apresentacao-jorge>. Acesso em: 7 dez. 2018.

comunidade na qual está inserido e para a sociedade, nacional e global, possibilitando a promoção do bem-estar e da qualidade de vida e promovendo a defesa e preservação do meio ambiente, para as presentes e futuras gerações.

Nos documentos jurídicos internacionais, que regulam a realização de pesquisa clínica, não há clara regulamentação da contratação do centro de pesquisa clínica e sua adequação ao ordenamento jurídico interno dos países em que esses contratos são negociados e celebrados. Além disso, devido à ausência de regulamentação clara, esse contrato costuma ficar sujeito à vontade das partes, com maior influência da parte economicamente mais forte, que é a empresa estrangeira integrante de grupo multinacional do ramo farmacêutico que patrocina a pesquisa clínica e detém todos os direitos sobre a molécula a ser testada em seres humanos. Isso se dá por mais de um aspecto, seja pela ausência de regramento específico no ordenamento jurídico interno do país que abriga a pesquisa, seja por ser o patrocinador a parte “mais forte” da relação e desejar impor a sua vontade, evidenciando-se assimetria real de poder entre os agentes privados (quando o hospital não é público, o que também será abordado nesta tese).

É o patrocinador que se encarrega de elaborar o modelo de contrato padrão aplicável para todas atividades de pesquisa clínica, a ser utilizado em todos os países onde haverá a condução do protocolo, que é primordialmente configurado para ser um contrato *standard*, o que Enzo Roppo denomina ser um “fenômeno através do qual se consubstanciam, hoje, algumas das mais significativas e graves formas de restrição à liberdade contratual”²⁴, ou seja, com pouca margem de negociação para o centro de pesquisa clínica. Esse fenômeno consiste no seguinte: quem, pela sua posição e pelas suas atividades econômicas, se encontra na necessidade de estabelecer uma série indefinida de relações negociais homogêneas no seu conteúdo, predispõe, antecipadamente, um complexo uniforme de cláusulas aplicáveis indistintamente a todas as relações da série, que são sujeitas a uma mesma regulamentação.

No caso da pesquisa clínica conduzida no Brasil, esta tese busca demonstrar que o instituto de Direito Internacional Privado das normas imperativas é um elemento consistente para a manutenção dos fundamentos que preconizam a ordem jurídica brasileira, tais como a proteção de direitos fundamentais do participante de pesquisa clínica, e uma eficaz ferramenta de negociação.

²⁴ ROPPO, Enzo. *O contrato*. Coimbra: Almedina, 2009. p. 311-312.

Além da sujeição à Constituição Federal e à ordem jurídica brasileira, a Resolução CNS nº 466/2012 tem como fundamento dois tratados de direitos humanos: Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, adotado pela XXI Sessão da Assembleia-Geral das Nações Unidas, em 19 de dezembro de 1966²⁵ e o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, adotado pela XXI Sessão da Assembleia-Geral das Nações Unidas, em 16 de dezembro de 1966²⁶.

A Resolução também se apoia em documentos internacionais que não possuem natureza jurídica de tratado, que oferecem um conteúdo comum que serve como referência, oriundas de organização internacional, nominalmente órgãos das Nações Unidas, tais como: a Declaração Universal de Direitos Humanos, de 1948, adotada e proclamada pela Resolução 217 A (III) da Assembleia Geral das Nações Unidas, em 10 de dezembro de 1948; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, adotada pela Conferência Geral da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (*The United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* – UNESCO) na 29ª sessão, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, aprovada em 16 de outubro de 2004, no decurso da 32ª sessão da Conferência Geral da UNESCO; a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, aprovada em 19 de outubro de 2005, durante a 33ª sessão da Conferência Geral da UNESCO. Ademais, funda-se no Código de Nuremberg, de 1947 e na Declaração de Helsinque, adotada em 1964, e com atualizações em 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000, estes últimos serão estudados com mais profundidade no capítulo terceiro da tese. Tem-se, pois, uma demonstração prática de que o Direito Internacional Privado não é impermeável a princípios de Direito, não é cego aos resultados, não é neutro, pragmático e tampouco asséptico. Possui ferramentas desde sempre eficazes para a proteção de direitos fundamentais no foro, sendo este o fio condutor da tese.

Sendo assim, a estrutura da tese contempla cinco capítulos, além desta Introdução. Logo em seu primeiro capítulo, o objetivo é apresentar os elementos característicos da pesquisa clínica; com essa finalidade será abordado o quadro teórico e conceitual. Neste capítulo, a pesquisa clínica será apresentada ao leitor (conceito, fases, atores envolvidos, instâncias éticas e regulatórias, natureza jurídica do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), fornecimento de medicação após a participação na pesquisa, enquadramento do participante da pesquisa no conceito jurídico de vulnerabilidade).

²⁵ Promulgado no Brasil pelo Decreto nº 591, de 6 de julho de 1992.

²⁶ Promulgado no Brasil pelo Decreto nº 592, de 6 de julho de 1992.

Ainda, faz parte do processo de contratação da pesquisa clínica, além do próprio contrato internacional, o TCLE, assim como as declarações assumidas por escrito pelo patrocinador quando da apresentação dos documentos essenciais que formam o pacote regulatório à CONEP, no que tange ao compromisso assumido pelo patrocinador perante as autoridades nacionais relativamente aos direitos fundamentais do participante da pesquisa. Esse conjunto deve possuir consistência jurídica.

Apresentado o tema norteador do trabalho, o capítulo subsequente trata da área de concentração que fundamenta a tese, o Direito Internacional Privado, e o estudo contextualizado de alguns de seus institutos clássicos e que atualmente são mecanismos legitimadores de direitos fundamentais: o instituto das normas de aplicação imediata (ou ainda *lois des police*, leis de polícia, normas peremptórias ou imperativas) e as características que o diferenciam do princípio da ordem pública.

Ao reconhecer a incidência do instituto das normas de aplicação imediata no Brasil, em que pese isso não esteja expressamente consubstanciado em nenhuma norma, tal como está o princípio da ordem pública²⁷, o Direito Internacional Privado assume função de garantia e proteção da sociedade, endossando o fundamento da organização do Estado por meio de determinadas normas internas que não podem, sob hipótese alguma, ser afastadas, por se tratarem de pilares fundamentais da ordem jurídica. Esse instituto viabiliza que se reconheça na relação jurídica internacional “pesquisa clínica multicêntrica e internacional” uma conexão especial exclusiva que vincula determinados aspectos jurídicos da relação imediatamente à *lex fori*.

Não é possível estudar a pesquisa clínica conduzida globalmente sem abordar o Direito Internacional Público, ainda que sucintamente, especialmente no que tange às diretrizes e critérios internacionais consubstanciados em documentos e declarações internacionais que direcionam a pesquisa clínica sem que haja tratado internacional a respeito. Esse é o escopo do terceiro capítulo. Um estudo sobre este fenômeno, ainda que sucinto, é importante para orientar o leitor e até mesmo os profissionais de pesquisa clínica no Brasil no

²⁷ Alguns exemplos de referência à ordem pública na legislação brasileira: Artigo 17 da Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro, atualizado pela Lei nº 12.376, de 2010: “As leis, atos e sentenças de outro país, bem como quaisquer declarações de vontade, não terão eficácia no Brasil quando ofenderem a soberania nacional, a ordem pública e os bons costumes”. O artigo 963 do Código de Processo Civil de 2015: “Constituem requisitos indispensáveis à homologação da decisão: (...) VI - não conter manifesta ofensa à ordem pública”. O artigo 122 do Código Civil: “São lícitas, em geral, todas as condições não contrárias à lei, à ordem pública ou aos bons costumes; entre as condições defesas se incluem as que privarem de todo efeito o negócio jurídico, ou o sujeitarem ao puro arbítrio de uma das partes”. O artigo 39 da Lei de Arbitragem nº 9.307, de 23 de setembro de 1996: “A homologação para o reconhecimento ou a execução da sentença arbitral estrangeira também será denegada se o Superior Tribunal de Justiça constatar que: (...) II - a decisão ofende a ordem pública nacional”.

sentido de uma melhor compreensão da natureza jurídica desses documentos internacionais, à luz do direito internacional público, entre os quais: o Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque e suas atualizações, as diretrizes do “Guia E6 – Boas Práticas Clínicas”²⁸, da Conferência Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), da qual a Organização Mundial da Saúde é membro observador, assim como o correspondente diploma, com termos semelhantes, mas que se refere ao continente americano, denominado “Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas” (ou apenas “Documento das Américas”), adotado na *IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica*, ocorrida na República Dominicana em 2005.

Esses documentos são usualmente observados, ainda que não sejam vinculantes como um tratado, e estão acolhidos nas diretrizes implementadas no Brasil a partir de resoluções da ANVISA, tal como a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 9, de 20 de fevereiro de 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de pesquisa clínica com medicamentos no Brasil. É preciso compreender a dinâmica internacional que envolve entes públicos e privados e que impulsiona essas práticas de forma a consubstanciar um costume internacional, já que os Estados respeitam esses documentos internamente, ainda que não tenham força obrigatória de tratado.

Nos capítulos quarto e quinto, realiza-se o estudo do contrato de pesquisa clínica. Isso, para identificar como o Direito Internacional Privado, a partir do instituto das normas de aplicação imediata, atua para condicionar a autonomia da vontade ou da liberdade de contratar no âmbito da pesquisa clínica como meio de “dirigismo contratual”. Chamado o Direito brasileiro a reger a relação multiconectada, o instituto conduz a contratação à luz de preceitos de direito constitucional, civil, processual civil e administrativo que balizam o exercício da autonomia da vontade. São duas, basicamente, as orientações presentes nessa modalidade de contrato que importa elucidar. A primeira diz respeito às cláusulas mandatórias para o patrocinador. Isto é, aquelas disposições que não podem ser afastadas pela vontade do centro de pesquisa clínica sem que descaracterizem a própria operação econômica que designa a pesquisa clínica. A segunda refere-se aos dispositivos cujo conteúdo jurídico é afastado pelo

²⁸ De acordo com a Resolução RDC nº 9, de 20 de fevereiro de 2015 da ANVISA, que dispõe sobre o Regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil: “II- Boas Práticas Clínicas (BPC) - padrão para o planejamento, a condução, a realização, o monitoramento, a auditoria, o registro, a análise e o relato de ensaios clínicos que fornece a garantia de que os dados e os resultados relatados têm credibilidade e precisão, e que os direitos, a integridade e o sigilo dos participantes do ensaio clínico estão protegidos, de acordo com as diretrizes de BPC dispostas no Documento das Américas e Manual de Boas Práticas Clínicas da Conferência Internacional de Harmonização (Documento E6)”.

instituto das normas de aplicação imediata que fundamentam o ordenamento jurídico do foro, por, eventualmente, não contemplarem direitos fundamentais do participante da pesquisa ou outros aspectos que formam o pilar daquele específico ordenamento jurídico.

Chamado o Direito brasileiro a reger relação jurídica multiconectada, na etapa final do trabalho, materializada no capítulo 5, se estuda a eficácia imediata dos direitos fundamentais nas relações jurídico-civilistas através da intermediação legislativa e principiológica do Direito Civil. No plano jurídico interno, a disciplina ética a respeito das pesquisas com seres humanos está diretamente interligada com o Código Civil, em razão de sua especificidade, como também da falta de juridicidade da Declaração de Helsinque, do caráter costumeiro do Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (*The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use – ICH*) e da natureza infralegal da Resolução CSN nº 466/2012.

Esses diplomas normativos não poderiam gerar efeitos vinculantes sobre matéria relacionada à personalidade jurídica, à capacidade de agir, aos direitos da personalidade e à responsabilidade civil. Por sua vez, o Código Civil, em razão de sua generalidade, não poderia contemplar, detalhadamente, aspectos específicos relacionados às pesquisas com seres humanos. No entanto, é fundamental que instituições, pesquisadores e suas equipes conheçam as regras contidas no Código Civil, vez que não estão imunes à sua incidência. É o Código Civil que dará a eficácia necessária àqueles documentos normativos, que, em última análise, voltam-se à proteção da pessoa humana. Assim como, de forma superior, os preceitos da Constituição Federal.

É este o conjunto de elementos que fundamenta esta Tese de Doutorado, cujo protagonismo epistemológico cabe ao Direito Internacional Privado, que, como Ciência Social que é, não é mais visto como imune aos valores sociais de neutralidade valorativa e aos ditames constitucionais do foro. Tampouco é asséptico ao resultado material do fato que venha a reger a partir da norma de conflito; não é matéria fundamentalmente técnica imune a ideais de justiça. Desse modo, a pesquisa realizada procura demonstrar que a vertente evolutiva do Direito Internacional Privado acompanha o desenvolvimento do Direito e abraça a proteção dos direitos humanos, porque desde sempre possui ferramentas e remédios eficientes que, interpretados e aplicados contemporaneamente, atuam nesta garantia.

7 CONCLUSÃO

Buscou-se demonstrar nesta tese que a evolução do Direito Internacional Privado está em curso e acompanha a centralização do direito no ser humano por intermédio de mecanismos próprios. O instituto clássico de Direito Internacional Privado das normas de aplicação imediata se apresenta como um mecanismo eficaz para a manutenção da ordem jurídico-econômico-social do foro, *in casu*, na salvaguarda de direitos fundamentais constitucionalmente consagrados, porque baliza o contrato de pesquisa clínica no sentido de sua validade.

O protagonista e fio condutor da tese – o contrato de pesquisa clínica, multicêntrica e global de fase III – é celebrado entre partes ausentes, sendo que o proponente é o patrocinador estrangeiro, por se tratar de medicamento experimental que ainda não é registrado pela agência reguladora norte-americana, a *Food and Drug Administration* (FDA). Configura-se como contrato atípico puro, multiconectado, com algumas disposições gerais específicas inerentes à operação econômica e que não podem ser derogadas sem comprometer os elementos essenciais que designam sua natureza jurídica.

O contrato prevê obrigações para serem executadas no Brasil por centros de pesquisa clínica brasileiros. O protocolo de pesquisa contendo a configuração do estudo é aprovado pelas autoridades regulatórias e éticas brasileiras, respectivamente a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), que também analisa e aprova o modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) que deverá receber a anuência do participante. Isto é, o cenário indica que esta relação jurídica multiconectada possui a mais íntima, próxima e direta conexão com o Brasil e, portanto, é a lei brasileira que “deseja” ser aplicada para reger as obrigações.

O artigo 9º § 2º da Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro (LINDB, com redação dada pela Lei nº 12.376, de 2010) visa esclarecer o lugar de constituição das obrigações para determinar a lei aplicável que é, em geral, justamente a lei do local da constituição da obrigação (artigo 9º, *caput*), preconizando que: “a obrigação resultante do contrato reputa-se constituída no lugar em que residir o proponente”. Essa regra geral coincide com a prevista no artigo 435 do Código Civil, ao estipular que: “Reputar-se-á celebrado o contrato no lugar em que foi proposto”. Considera-se proposta, a última versão,

na forma da lei brasileira, que adota a teoria da expedição da resposta como o momento em que se aperfeiçoa a obrigação nos contratos entre ausentes.

Pela estreiteza da norma de conflito brasileira, o contrato internacional de pesquisa clínica, firmado entre partes ausentes, reputa-se celebrado no país de residência do proponente, isto é, no local de situação do patrocinador, no caso, a matriz da empresa multinacional farmacêutica (geralmente nos Estados Unidos da América).

A despeito das críticas realizadas à rigidez da opção da LINDB, no caso de contratos internacionais celebrados entre ausentes, por desconsiderar outras possibilidades de escolha da lei mais adequada, como a lei mais próxima à relação jurídica formada, a LINDB, em seu artigo 9º, não prevê a autonomia da vontade, embora muitos juristas sejam favoráveis a essa alternativa. Essa afirmação decorre da leitura do artigo e somente com a revisão da LINDB que se poderão adotar princípios como o da autonomia da vontade ou da proximidade para a escolha da lei aplicável no Brasil.

Por outro lado, ainda que a norma de conflito indique a aplicação do direito estrangeiro para reger o contrato internacional de pesquisa clínica celebrado entre partes ausentes, normas de aplicação imediata balizam o contrato ao afastarem a norma de conflito aprioristicamente em prol de uma conexão especial e exclusiva, que vincule a relação jurídica multiconectada imediatamente ao foro, por razões de salvaguarda de valores ali vigentes.

O Direito Internacional Privado assume, assim, função de proteção de pilares fundamentais da organização social, que se refletem na garantia da validade jurídica do contrato de pesquisa clínica, principalmente no que tange à realização de direitos fundamentais do participante da pesquisa. Dessa forma, constata-se que o Direito Internacional Privado contemporâneo não é impermeável a princípios de direito, não é cego aos resultados, não é neutro, pragmático e tampouco asséptico.

Até o momento do depósito desta tese, em janeiro de 2019, não existe no Brasil uma lei específica sobre pesquisas com seres humanos. Há em tramitação projeto de lei, oriundo do Senado Federal e recepcionado pela Câmara dos Deputados, sob o número 7082, de 2017, que trata da pesquisa clínica com seres humanos e institui o sistema nacional de ética em pesquisa clínica com seres humanos. O texto, após ser analisado pelas comissões e submetido a Plenário, sendo promovidas novas alterações, deverá retornar ao Senado, que deliberará sobre as emendas da Câmara, remetendo o texto aprovado ao Poder Executivo para sanção do Presidente da República. A Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho

Nacional de Saúde (CNS), é ainda o principal diploma normativo correspondente que rege a pesquisa clínica no país. Contudo, o fato de ser ato infralegal pode enfraquecer sua efetividade, já que carece de legalidade *stricto sensu*.

Documentos internacionais provenientes de associações privadas, como os emanados da Associação Médica Mundial e do Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), não são rígidos e tampouco cogentes; não há ilícito internacional em seu descumprimento, ou seja, não acarretam direta e formalmente responsabilidade internacional.

No entanto, são documentos que geram efeitos tanto no âmbito estatal, na medida em que autoridades regulatórias nacionais os aplicam, quanto no âmbito privado, ao constituírem o rol de normas que regem a pesquisa clínica globalmente, inclusive o contrato de pesquisa clínica. Isso representa um fenômeno contemporâneo de direito internacional e o advento de um costume internacional, sob a influência das empresas farmacêuticas, na seara da pesquisa clínica multicêntrica e global.

Desde meados do século XX, o Direito vem apresentando clara tendência à integração e também uniformização, como consequência das diferentes formas de compatibilização jurídica entre sistemas nacionais e internacionais. E esta perspectiva resulta do reconhecimento generalizado da centralidade do ser humano e de seus direitos fundamentais na estruturação da ordem jurídica do mundo contemporâneo. É a realidade do emergente direito internacional da pesquisa clínica, igualmente pautado pela centralização no ser humano, nominalmente o participante da pesquisa clínica e, no Brasil, pela dignidade da pessoa humana.

REFERÊNCIAS

ABRACRO. Associação Brasileira de Organizações Representativas de Pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.abracro.org.br/pt-br/pesquisa-clinica/beneficios-para-o-brasil>. Acesso em: 1 dez. 2018.

ANNAS, George J. The changing landscape of human experimentation: Nuremberg, Helsinki and beyond. *Health Matrix. The Journal of Law-Medicine*, v. 2, n. 2, 1992, p. 119-140.

APRIGLIANO, Ricardo de Carvalho. *Ordem pública e processo: o tratamento das questões de ordem pública no direito processual civil*. São Paulo: Atlas, 2011.

ARAÚJO, Nadia. *Direito internacional privado - teoria e prática brasileira*. 3. ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2006.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. *Declaração de Helsinki I*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin1.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki II*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin2.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki III*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin3.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki IV*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin4.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki V*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin5.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki VI*. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/bioetica/helsin6.htm>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki VII*. Disponível em: <http://www.invitare.com.br/legislacao/DECLARACAODEHELSINQUE2008.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2018.

_____. *Declaração de Helsinki VIII*. Disponível em: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2016/11/491535001395167888/DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2018.

AZEVEDO, Antonio Junqueira de. *Princípios do novo código civil brasileiro e outros temas: homenagem a Túlio Ascarelli*. 2. ed. São Paulo: Quartier Latin, 2010.

_____. *Negócio jurídico: existência, validade e eficácia*. 4. ed. Atual. de acordo com o novo Código Civil (Lei nº 10-1-2002). São Paulo: Saraiva, 2010.

AZEVEDO, Antonio Junqueira de. Princípios do novo direito contratual. In: _____. *Novos estudos e pareceres de direito privado*. São Paulo: Saraiva, 2004, p. 137 e ss.

BAPTISTA MACHADO, João. *Âmbito de eficácia e âmbito de competência das leis*. Coimbra: Almedina, 1998.

BOCHOVE, Laura Maria Van. Overriding mandatory rules as a vehicle for weaker party protection in european private international law. *Erasmus Law Review*, v. 7, n. 3, p. 147-156, nov. 2014.

BOLIVAR, Analluza. O contrato de pesquisa clínica: estratégias para a negociação de um contrato atípico. *Revista dos Tribunais*: RT, São Paulo, v. 104, n. 958, p. 45-61, ago. 2015.

BRASIL. Constituição (1988). *Constituição da República Federativa do Brasil*. Brasília: Senado Federal, 1988.

_____. *Lei nº 9.782*, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm

_____. *Lei nº 9.307*, de 23 de setembro de 1996. Dispõe sobre a arbitragem. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9307.htm

_____. *Lei nº 6.360*, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/LEIS/L6360.htm

_____. *Lei nº 8.080*, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8080.htm

_____. *Lei nº 8.142*, de 28 de dezembro de 1990. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8142.htm

_____. *Decreto-Lei nº 4.657*, de 4 de setembro de 1942 (Redação dada pela Lei nº 12.376, de 2010). Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/Del4657compilado.htm

_____. *Lei nº 13.146*, de 6 de julho de 2015. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Disponível em: http://www.planalto.gov.br/CCIVIL_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13146.htm

_____. *Lei nº 13.709*, de 14 de agosto de 2018. Dispõe sobre a proteção de dados pessoais e altera a Lei nº 12.965, de 23 de abril de 2014 (Marco Civil da Internet). Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2018/Lei/L13709.htm

BRASIL. *Lei nº 10.406*, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2002/L10406.htm

_____. *Lei nº 13.105*, de 16 de março de 2015. Código de Processo Civil. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Lei/L13105.htm

_____. *Decreto nº 5.839*, de 11 de julho de 2006. Dispõe sobre a organização, as atribuições e o processo eleitoral do Conselho Nacional de Saúde – CNS e dá outras providências. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2004-2006/2006/Decreto/D5839.htm

_____. *Decreto nº 591*, de 6 de julho de 1992. Atos Internacionais. Pacto Internacional sobre Direitos Econômicos, Sociais e Culturais. Promulgação. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1990-1994/d0591.htm

_____. *Decreto nº 592*, de 6 de julho de 1992. Atos Internacionais. Pacto Internacional sobre Direitos Cíveis e Políticos. Promulgação. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1990-1994/d0592.htm

_____. *Norma Operacional 001/2013*. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: http://www.hgb.rj.saude.gov.br/ceap/Norma_Operacional_001-2013.pdf

_____. *Resolução nº 580*, de 22 de março de 2018. Regulamenta o disposto no item XIII.4 da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece que as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) serão contempladas em Resolução específica, e dá outras providências. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2018/Reso580.pdf>

_____. *Resolução nº 466*, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html

_____. *Manual de orientação: pendências frequentes em protocolos de pesquisa clínica*. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP/CNS/MS). Versão 1.0, 2015. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/arquivos/documentos/MANUAL_ORIENTACAO_PENDENCIAS_FREQUENTES_PROTOCOLOS_PESQUISA_CLINICA_V1.pdf.

CAMARGO, Solano de. *Fórum shopping: a escolha da jurisdição mais favorável*. São Paulo: Intelecto, 2017.

CANDELORO, Ana Paula P.; RIZZO, Maria Balbina Martins de; PINHO, Vinícius. *Compliance 360º: riscos, estratégias, conflitos e vaidades no mundo corporativo*. São Paulo: Trevisan Editora Universitária, 2012.

CASTRO, Amílcar de. *Direito internacional privado*. Rio de Janeiro: Forense, 2005.

CAVALIERI Filho, Sergio. *Programa de responsabilidade civil*. 5. ed. São Paulo: Malheiros, 2003.

COELHO, Fábio Ulhoa. *Curso de direito civil: responsabilidade civil*. 5.ed. São Paulo: Saraiva, 2012.

COIMBRA, Marcelo de Aguiar; MANZI, Vanessa Alessi (Coord.). *Manual de compliance: preservando a boa governança e a integridade das organizações*. São Paulo: Atlas, 2010.

COSTA, José Augusto Fontoura. *Normas de direito internacional: aplicação uniforme do direito uniforme*. São Paulo: Atlas, 2000.

DAGRON, Stéphanie. *Global harmonization through public-private partnership: the case of pharmaceuticals*. 2012. Disponível em: <http://www.irpa.eu/wp-content/uploads/2012/01/IRPA.WP.2012.2.Dagron.pdf>.

DALLARI, Dalmo de Abreu. A responsabilidade civil de médicos e de instituições da área médica. *Revista de Direito Sanitário*, São Paulo, v.16, n.2, p. 77-83, jul./out. 2015.

DALLARI, Pedro. The integration of the law in a politically fragmented world. In: VASCONCELLOS, Alvaro. *Brasil nas ondas do mundo*. Coimbra: Ed. Universidade Federal de Campina Grande. Imprensa da Universidade de Coimbra, 2017, p. 41-49.

DE BOER, Th.M. Unwelcome foreign law: public policy and other means to protect the fundamental values and public interests of the european community. In: MALATESTA, A; BARIATTI, S; F. POCAR (Eds.). *The external dimension of EC private international law in family and succession matters*, p. 295-330. Padova: CEDAM. Disponível em: https://pure.uva.nl/ws/files/4158129/58767_285248.pdf. Acesso em: 23 dez. 2018.

DIAMOND, Aubrey L. Harmonization of private international law relating to contractual obligations. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 199, p. 233-312.

DOLINGER, Jacob. *A evolução da ordem pública no direito internacional privado*. Tese (Doutorado em Direito) - Cátedra de Direito Internacional Privado, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 1979.

_____. Evolution of principles for resolving conflicts in the field of contracts and torts. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 283, p. 187-512, 2000.

_____. *Direito internacional privado*. Contratos e obrigações no direito internacional privado. Rio de Janeiro: Renovar, 2007. v.II.

_____. *Direito internacional privado* (Parte Geral). 8. ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2005.

_____; TIBÚRCIO, Carmem. *Direito internacional privado* (Parte especial): arbitragem comercial internacional. Rio de Janeiro: Renovar, 2005.

FERNANDES, Wanderley (Coord.). *Fundamentos e princípios dos contratos empresariais*. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2013.

FRIEDRICH, Tatyana Scheila. *Normas imperativas do direito internacional privado - Lois de Police*. Belo Horizonte: Fórum, 2007.

GARRAFA, Volnei. Declaración de Helsinki y sus repetidos ‘ajustes’: un tema fatigoso. *Revista Lassalista de Investigación*, Caldas, v. 11, n. 1, p. 35-40, jan./jun. 2014. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/1edd/1c3e657547de6a3d39082a18a2baa2e4d448.pdf>.

GRAVESON, Ronald H. Comparative aspects of the general principles of private international law. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 109, p.1-164, 1963.

HIRONAKA, Giselda. Responsabilidade civil pressuposta: evolução de fundamentos e de paradigmas da responsabilidade civil na contemporaneidade. In: RODRIGUES JUNIOR, Otavio Luiz; MAMEDE, Gladston; ROCHA, Maria Vital da. *Responsabilidade civil contemporânea: em homenagem a Sílvio de Salvo Venosa*. São Paulo: Atlas, 2011.

JACQUET, Jean-Michel. La aplicación de las leyes de policía en materia de contratos internacionales. *Anuario Español de Derecho Internacional Privado*, v. 10, p. 35-48, 2010.

JAYME, Erik. O direito internacional privado do novo milênio: a proteção da pessoa humana face à globalização. In: MARQUES, Claudia Lima; ARAÚJO, Nadia (Org.). *O novo direito internacional – Estudos em homenagem a Erik Jayme*. Rio de Janeiro: Renovar, 2005.

KEGEL, Gerhard. The crisis of conflict of laws. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 112, p. 91-268.

KELLEHER, Finnuala. The pharmaceutical industry's responsibility for protecting human subjects of clinical trials in developing nations. *Columbia Journal of Law and Social Problems*, v. 38, n. 1, p. 67-106, 2004.

LANDO, Ole. The conflict of laws of contracts general principles. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 189, p. 225-447, 1984.

LEIBOLD, Annalisa. Extraterritorial application of the FCPA under international law. *Willamette Law Review*, v. 51, n. 2, p. 225-268, 2015.

LEME, Selma Ferreira. *Reconhecimento da sentença arbitral estrangeira no Brasil*. Disponível em: <http://selmalemes.adv.br/artigos/artigo28.pdf>.

LORENZETTI, Ricardo Luis. *Tratado de los contratos*. Buenos Aires: Rubinzal-Culzoni Editores, 1999. Tomo I.

LUNA FILHO, Bráulio. *Sequência básica na elaboração de protocolos de pesquisa*. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/abc/v71n6/a01v71n6.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2018.

MAGALHÃES, José Carlos de. O mundo no século XXI. In: RAMOS, André de Carvalho (Org.). *Direito internacional privado*. Questões controvertidas. Belo Horizonte: Arraes, 2016, p.8-21.

MARCATO, Antonio Carlos. *Breves considerações sobre jurisdição e competência*. Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/2923/breves-consideracoes-sobre-jurisdicao-e-competencia/1?secure=true>.

MARQUES, Claudia Lima; MIRAGEM, Bruno. *O novo direito privado e a proteção dos vulneráveis*. 2.ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2014.

_____. Human rights as a bridge between private international law and public international law: the protection of individuals (as consumers) in the global market. In: ARROYO, Diego P. Fernández; MARQUES, C. Lima (Orgs.). *Derecho internacional privado y derecho internacional público: un encuentro necesario*. Asunción: CEDEP, 2011, p. 363-389.

MARQUES DOS SANTOS, António. *As normas de aplicação imediata no direito internacional privado - Esboço de uma teoria geral*. Coimbra: Almedina, 1991.

MASATO, Dogauch. Four-step analysis of private international law. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 315, p. 9-140, 2005.

MIRAGEM, Bruno. Conteúdo da ordem pública e os direitos humanos. Elementos para um direito internacional pós-moderno. In: MARQUES, Cláudia Lima; ARAUJO, Nadia de (Orgs.). *O novo direito internacional: estudos em homenagem a Erik Jayme*. Rio de Janeiro: Renovar, 2005, p. 307-354.

MONACO, Gustavo Ferraz de Campos; JUBILUT, Liliana Lyra. *Direito internacional privado*. São Paulo: Saraiva, 2012.

_____. *Controle de constitucionalidade da lei estrangeira*. São Paulo: Quartier Latin, 2013.

MOURA RAMOS, Rui Manuel Gens de. *Direito internacional privado e constituição: introdução a uma análise das suas relações*. Coimbra: Coimbra, 1994.

NASSER, Salem Hikmat. *Fontes e normas do direito internacional*. Um estudo sobre a *soft law*. São Paulo: Atlas, 2005.

PARRA-ARANGUREN, Gonzalo. General course of private international law: selected problems. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 210, 9-223, 1988.

PEREIRA, Caio Mário da Silva. *Instituições de direito civil*. Introdução do direito civil: teoria geral de direito civil. Rio de Janeiro. Forense, 2009. v.1.

PERRONE-MOISÉS, Cláudia. *Direito internacional penal: imunidades e anistias*. São Paulo: Manole, 2012.

POCAR, Fausto. La protection de la partie faible en droit international privé. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, 1984, Dordrecht/Boston/London, t. 188. 339-417, 1986.

RAMOS, André de Carvalho; GRAMSTRUP, Erik Frederico. *Comentários à lei de introdução às normas do direito brasileiro*. São Paulo: Saraiva, 2016.

RAMOS, André de Carvalho (Org.). *Direito internacional privado*. Questões controvertidas. Belo Horizonte: Arraes, 2016.

_____. Evolução histórica do direito internacional privado e a consagração do conflitualismo. *Rev. Secr. Trib.* perm. revis., año 3, n. 5, p. 423-446, marzo 2015.

RAMOS, Rui Manuel Gens de Moura. *Das relações privadas internacionais: estudos de direito internacional privado*. Coimbra: Coimbra, 1995.

RIO GRANDE DO SUL. Tribunal de Justiça. *Agravo de Instrumento nº 70018752733*. Sétima Câmara Cível. Tribunal de Justiça do Rio Grande do Sul. Julgado em: 25/04/2007.

RODAS, João Grandino. *Fonte de direito internacional e interno, o costume pode fazer a diferença*. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2015-jul-16/olhar-economico-fonte-direito-internacional-costume-diferenca>.

RODRIGUES JUNIOR, Otavio Luiz. *Distinção sistemática e autonomia epistemológica do direito civil contemporâneo em face da constituição e dos direitos fundamentais*. Tese (Livres-Docência) - Faculdade de Direito, Departamento de Direito Civil, Universidade de São Paulo. São Paulo, 2017.

_____; MAMEDE, Gladston; ROCHA, Maria Vital da. (Org.) *Responsabilidade civil contemporânea: em homenagem a Sílvio de Salvo Venosa*. São Paulo: Atlas, 2011.

ROPPO, ENZO. *O contrato*. Coimbra: Almedina, 2009.

SÃO PAULO. Tribunal de Justiça. *Apelação Cível nº 1021549-02.2014.8.26.0053*. 5ª Câmara de Direito Público. Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo. Julgado em: 20/02/2017.

SARLET, Ingo Wolfgang. *A eficácia dos direitos fundamentais: uma teoria geral dos direitos fundamentais na perspectiva constitucional*. 10. ed., rev., atual. e ampl. Porto Alegre: Livraria do Advogado, 2009.

SAVIGNY, Friedrich Carl von. *Sistema do direito romano atual*. Ijuí: Ed. Unijuí/Fondazione Cassamarca, 2004. v.VII.

SHAWN, Malcolm N. *International law*. 6th ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2008.

SIVACHENKO, Irina. Corporate victims of “victimless crime”: how the FCPA’s statutory ambiguity, coupled with strict liability, hurts businesses and discourages compliance. *Boston College Law Review*, v. 54, n. 1, Article 10, 30 jan. 2013.

SMITH, Charles F; PARLING, Brittany D. American imperialism: a practitioner’s experience with extraterritorial enforcement of the FCPA. *University of Chicago Legal Forum*, Article 11, 2012. Disponível em: <http://chicagounbound.uchicago.edu/uclf/vol2012/iss1/11>

SPITZ, Vivien. *Doctors from hell: the horrific account of nazi experiments on humans*. Boulder/Colorado: Sentient Publications, USA, 2005.

TOMASEVICIUS FILHO, Eduardo. O código civil brasileiro na disciplina da pesquisa com seres humanos. *Revista de Direito Sanitário*, São Paulo, v.16, n.2, p. 116-146, jul./out. 2015. Disponível em: www.revistas.usp.br/rdisan/article/download/106886/105506/

VENOSA, Silvio de Salvo. *Direito civil: teoria geral das obrigações e teoria geral dos contratos*. 13. ed. São Paulo: Atlas, 2013. v.II.

VERÇOSA, Haroldo Malheiros Duclerc. Os contratos inominados e o novo código civil. *Revista de Direito Mercantil, Industrial, Econômico e Financeiro*, São Paulo, v.41, n.126, abr./jun., p.31-36, 2002.

VISCHER, F. General course on private international law. *Recueil des Cours de l'Academie de Droit International de la Haye*, v. 232, 1993.

WOLFF, Jacqueline C. Guarding against bribery when conducting clinical trials overseas. *FCPA Report.*, v. 4, n. 17, August 19, 2015. Disponível em: http://img.en25.com/Web/ManattPhelpsPhillipsLLP/%7B24d108cc-fd7f-45c5-9fdb0607b8345026%7D_GuardingAgainstBribery.pdf. Acesso em: 15 dez. 2018.

YELLEPEDDI, Venkata. *Farmacocinética*. Farmacologia ilustrada. Disponível em: http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/W/WHALEN_Karen/Farmacologia_Ilustrada_6ed/Lib/Amostra.pdf. Acesso em: 01 dez. 2018.

YOCKEY, Joseph W. FCPA settlement, internal strife, and the culture of compliance. *Wisconsin Law Review*, v. 2012, n. 2, p. 689-716, 2012.

Documentos de acesso exclusivo em meio eletrônico

BATNA Basics. *Boost your power at the bargaining table*. Program on Negotiation. Harvard Law School. Disponível em: http://www.pon.harvard.edu/free-reports/thank-you/?Freemium_id=31078.

BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS: Documento das Américas. *IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica*. República Dominicana, 2-4 de março de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf.

EMA – European Medicines Agency. *Procedure for European Union guidelines and related documents within the pharmaceutical legislative framework*. London, 18 March 2009. Doc. Ref. EMEA/P/24143/2004 Rev. 1 corr. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004011.pdf.

INTERNATIONAL Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH Harmonized Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1). Current Step 4 version, 10/06/1996. Disponível em: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

WHO. *The impact of implementation of ICH guidelines in Non-ICH countries*. Report of a WHO Meeting Geneva, 13-15 september, 2001. WHO/EDM/QSM/2002.3. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2993e/h2993e.pdf>.