Sonia Mansoldo Dainesi

Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Moisés Goldbaum

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dainesi, Sonia Mansoldo

Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa / Sonia Mansoldo Dainesi. --
São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Moisés Goldbaum.

Descritores: 1.Pesquisa clínica 2.Ensaio clínico 3.Sujeitos da pesquisa 4.Ética em
pesquisa 5.Comitês de ética em pesquisa 6.Levantamentos epidemiológicos 7.Internet
8.Drogas em investigação 9.Acesso pós-pesquisa

USP/FM/DBD-095/11

*A minha querida família,
meus amigos,
meus colegas de trabalho,
a todos aqueles que, de uma forma ou de outra,
passaram pela minha vida
e acrescentaram à minha existência.
O “eu” de hoje é a soma de todos vocês.*

A CARTA DA TERRA

Estamos diante de um momento crítico na história da Terra, numa época em que a humanidade deve escolher o seu futuro. À medida que o mundo torna-se cada vez mais interdependente e frágil, o futuro enfrenta, ao mesmo tempo, grandes perigos e grandes promessas. Para seguir adiante, devemos reconhecer que, no meio da uma magnífica diversidade de culturas e formas de vida, somos uma família humana e uma comunidade terrestre com um destino comum. Devemos somar forças para gerar uma sociedade sustentável global baseada no respeito pela natureza, nos direitos humanos universais, na justiça econômica e numa cultura da paz. Para chegar a este propósito, é imperativo que nós, os povos da Terra, declaremos nossa responsabilidade uns para com os outros, com a grande comunidade da vida, e com as futuras gerações.

[...] Como nunca antes na história, o destino comum nos conclama a buscar um novo começo.

[...] Que o nosso tempo seja lembrado pelo despertar de uma nova reverência face à vida, pelo compromisso firme de alcançar a sustentabilidade, a intensificação da luta pela justiça e pela paz, e a alegre celebração da vida.

<http://www.cartadaterrabrasil.org>

AGRADECIMENTOS

Devo registrar aqui meu agradecimento a diversas pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, com esta tese. Pessoas com as quais tive o prazer de discutir temas relacionados, pedir sugestões, sofrer com as dúvidas e sorrir, satisfeita, depois de encontrar o caminho que antes parecia tão complexo.

São eles:

Prof. Dr. Moisés Goldbaum,

Prof. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes,

Prof. Dr. Marcos Boulos,

Prof. Dr. Jorge Kalil.

Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri,

Prof. Dr. Flávio Fava de Moraes,

Prof. Dr. José Manoel de Camargo Teixeira,

Prof. Dr. Eduardo Moacyr Krieger,

Prof. Dr. Eurípedes C. Miguel (o Euri, da minha turma de faculdade, que redescobri neste retorno à FMUSP),

Prof. Dr. Ricardo Pietrobon (médico brasileiro, atualmente na Duke University, amigo, que me deu várias dicas e sugestões),

Dra. Angela Kung, pelos esclarecimentos com os temas jurídicos,

Christine Grady, RN, PhD, pela acolhida e colaboração no tema desta tese,

Grupo de profissionais da Diretoria Clínica e da CAPPesq, sempre muito simpáticos e atenciosos em tudo,

Meu “time” no NAPesq (Rosângela Garcia, Nanci Valeis, Denise Nunes, Rodrigo Morita, Maria Auxiliadora Ferraz, Mariana Bueno, M. Meimei Brevidei, Thais Cocarelli, Marcus Vinicius, Gabriel E. Correa de Oliveira), que confiaram em mim e me ajudaram a construir o NAPesq,

Silvia R. Garrubbo (assistente do Prof. Krieger, que praticamente me adotou!),

Miriam Souza e Rogério R. do Prado, que me ajudaram com o banco de dados, a análise estatística, as tabelas e outras coisas que só eles entendem,

Maria Inês F. Roland, pela ajuda com a revisão de português,

Lilian S. Godoy Prado, pela atenção e suporte constante aos alunos da pós-graduação da Medicina Preventiva,

Sr. Martin Nelzow, presidente da Boehringer Ingelheim do Brasil, representando toda a diretoria da empresa, que sempre me apoiou, na conclusão deste trabalho,

Profissionais de saúde e pacientes que deram sua colaboração fundamental como entrevistados desta pesquisa,

E, finalmente, o carinhoso agradecimento a quem viu esta tese evoluir dia a dia, noite a noite, fim de semana após fim de semana, a minha família:

Ao amado Marcos, que sempre se queixava da ausência presente (ou presença ausente?) da esposa. Aos queridos filhos André e Lygia, que me viam estudar mais do que eles estudavam, para as provas da faculdade, e me achavam meio louca por isso (e por outras coisas, é verdade...).

A minha pequena Thais, *in memoriam*.

Finalmente, a eterna gratidão aos meus queridos pais, seu Silvio e dona Nenê, já idosos, ainda lutando e trabalhando, como sempre fizeram, a vida toda. Sem dúvida, foi com eles que aprendi que as coisas não caem do céu (às vezes, vem uma ajudinha de lá, é verdade...), que a gente tem que trabalhar se quiser obter algo e, acima de tudo, trabalhar não é ruim! Basta gostar do que faz... Assim, servir não é nenhum peso, mas um prazer. A eles, que me apoiaram na escolha da faculdade, mesmo sabendo que seria muito difícil manter esta filha na faculdade por seis anos! Às minhas irmãs, Emilia e Edna, que fazem parte incontestemente desta caminhada.

A todos aqueles que colaboraram, de uma forma ou de outra, e que eu, injustamente, não estou citando aqui.

A Deus, que dá sentido a tudo isso.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

APRESENTAÇÃO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definindo pesquisa clínica	2
1.2 Ensaios clínicos como suporte ao desenvolvimento de novos medicamentos.....	5
1.3 Cenário da pesquisa clínica no Brasil	9
1.4 Revisão da literatura	13
1.4.1 Fatores determinantes da participação de pacientes em pesquisa clínica e da manutenção do tratamento após a pesquisa	17
1.4.2 Diretrizes internacionais	20
1.4.3 Diretrizes nacionais	23
1.4.4 Questões práticas relacionadas ao fornecimento de medicamentos pós-pesquisa	25
1.4.5 Literatura disponível: artigos originais e revisões	27
1.4.6 Tipos de fornecimento do(s) medicamento(s) do estudo, após a conclusão do ensaio clínico, atualmente disponíveis no Brasil	33
1.5 Justificativa deste estudo	35
2 OBJETIVOS	38

3 MÉTODOS	39
3.1 Elaboração dos instrumentos de coleta (questionários)	39
3.2 Aprovação ética do projeto	40
3.3 Avaliação piloto dos questionários	41
3.4 População estudada (plano de amostragem)	41
3.4.1 Unidade e procedimento de amostragem (definição e seleção de entrevistados)	41
3.4.2 Tamanho da amostra	46
3.5 Método de envio dos questionários	48
3.6 Análise estatística	49
4 RESULTADOS	51
4.1 População-alvo e população construída	51
4.2 Taxas de resposta obtidas nas várias fases da pesquisa	51
4.3 Primeiro domínio: dados demográficos e características dos participantes	55
4.4 Segundo domínio: experiências e impressões sobre o (processo do) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	58
4.5 Terceiro domínio: decisão e motivação dos pacientes e pesquisadores para participar de uma pesquisa	61
4.6 Quarto domínio: opiniões e impressões sobre a continuidade do tratamento após a conclusão do estudo	64
4.7 Comparações adicionais realizadas	74
4.7.1 Pesquisadores nas áreas de HIV/AIDS <i>versus</i> DM	74
4.7.2 Pacientes que participaram de pesquisas na área de HIV/AIDS <i>versus</i> DM	76
4.7.3 Pacientes: quão importantes são os tópicos do TCLE para os pacientes <i>versus</i> como eles são informados a respeito desses tópicos	78
4.8 Resultados dos questionários oriundos das Agências de Fomento	79

5 DISCUSSÃO	81
5.1 Caracterização da casuística.....	81
5.1.1 O uso da internet como fonte de acesso aos entrevistados.....	81
5.1.2 Limitações do estudo.....	89
5.1.2.1 Representatividade	89
5.1.2.2 Tipo de amostra	92
5.1.2.3 “Acesso” <i>versus</i> “fornecimento”.....	92
5.2 Questões emergentes	92
5.2.1 A pesquisa em países em desenvolvimento.....	92
5.2.2 Definição de acesso	99
5.2.3 Pontos conflitantes na legislação, relativos à doação de medicamentos após a conclusão da pesquisa.....	102
5.2.4 O papel da pesquisa clínica no desenvolvimento do país	109
5.3 Discussão dos resultados.....	112
5.3.1 Primeiro domínio: dados demográficos	112
5.3.2 Segundo domínio: informações relativas ao TCLE... ..	114
5.3.3 Terceiro domínio: questões relacionadas à motivação do paciente e sua decisão de participar de uma pesquisa.....	116
5.3.4 Quarto domínio: questões relativas especificamente ao fornecimento pós-pesquisa	121
5.3.4.1 “O melhor método comprovado”.....	121
5.3.4.2 Extensão do benefício	123
5.3.4.3 Responsabilidade do fornecimento	124
5.3.4.4 Utilização de medicamentos não registrados no país.....	125
5.3.4.5 Possibilidade de indução indevida	127
5.3.4.6 Pesquisas precoces, como fases I e II	130
5.3.4.7 Como lidar com os estudos duplo-cegos.....	130
5.4 Considerações finais.....	131

6 CONCLUSÃO	142
7 ANEXOS	151
Anexo A: Aprovação da CAPPesq	151
Anexo B: Modelos de carta de apresentação enviadas a cada grupo	153
Anexo C: Modelos de TCLE para pacientes e não pacientes	159
Anexo D: Modelos de questionários utilizados para membros de CEP e patrocinadores, para pesquisadores e para pacientes	164
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	191

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTG	AIDS Clinical Trials Group
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPC	Boas Práticas em Pesquisa
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	Center for Diseases Control
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHERRIES	Checklist for Reporting Results of Internet e-Surveys
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CONFAP	Conselho Nacional das Fundações de Amparo à Pesquisa
CRO	Contract Research Organization

DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia (do Ministério da Saúde)
DIA	Drug Information Association
DM	Diabetes mellitus
DOU	Diário Oficial da União
ECR	Estudo Clínico Randomizado
EMA	European Medicines Agency
FAP	Fundações de Apoio à Pesquisa
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
FEA	Faculdade de Economia e Administração (da USP)
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos
FMI	Fundo Monetário Internacional
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GCP	Good Clinical Practices
GMP	Good Manufacturing Practices
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HTML	Hyper Text Markup Language
ICH	International Conference on Harmonization

IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IND	Investigational New Drug
IOM	Institute of Medicine (of USA)
IRB	Institutional Review Board
MCT	Ministério de Ciência e Tecnologia
MS	Ministério da Saúde
NABC	National Bioethics Advisory Commission
NAPesq	Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica
NCI	National Cancer Institute
NDA	New Drug Application
NIH	National Institutes of Health
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Panamericana da Saúde
ORPC	Organizações Representativas de Pesquisa Clínica
PIB	Produto Interno Bruto
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada

SIDA	Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
SBMF	Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TI	Tecnologia da Informação
UNESCO	United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization
UNRISD	United Nations Research Institute for Social Development
USP	Universidade de São Paulo
WMA	World Medical Association

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquematização gráfica da relação entre os principais atores em pesquisa clínica.....	4
Figura 2.	Características de cada uma das fases de pesquisa clínica.....	7
Figura 3.	Diferenças entre a pesquisa clínica e a prática clínica.....	8
Figura 4.	Ciclo de vida de um estudo clínico.....	26
Figura 5.	Esquematização da passagem da assistência à pesquisa clínica, quando um protocolo tem início	34
Figura 6.	Esquematização do retorno dos pacientes de pesquisa clínica para a assistência, quando concluído um ensaio clínico.....	34
Figura 7.	Distribuição da composição dos respondentes, de acordo com a região do país.....	57
Figura 8.	Percentual de cada grupo de entrevistados que respondeu à pergunta “como deve ser fornecido o medicamento após o estudo” com “gratuitamente”	67
Figura 9.	Comentários adicionais feitos pelos entrevistados a respeito do tema “fornecimento do medicamento após o estudo”	73

Figura 10. Distribuição da clareza das informações oferecidas aos pacientes, segundo os pesquisadores, quanto ao item “como obter o medicamento após o estudo”	76
Figura 11. Distribuição da opinião dos pacientes (HIV e DM) quanto à realização de pesquisas clínicas no país	78
Figura 12. Distribuição das respostas dos vários grupos de entrevistados sobre o entendimento da palavra “acesso” ...	101
Figura 13. Modelo ético para custo e benefício do indivíduo e da sociedade	108
Figura 14. Distribuição da composição dos respondentes dos vários grupos entrevistados, segundo sexo (os números representam porcentagens)	113
Figura 15. Distribuição das respostas do grupo como um todo quanto à informação contida no TCLE: “como obter o medicamento do estudo é o item menos informado”	116
Figura 16. Importância que cada grupo de atores dá à informação relativa aos potenciais riscos, no TCLE	117
Figura 17. Importância que o grupo de pacientes dá a cada um dos aspectos do TCLE.....	117
Figura 18. Distribuição das respostas dos vários grupos como um todo, quanto à motivação dos pacientes para participar de pesquisas clínicas	120
Figura 19. Distribuição das respostas dos vários grupos como um todo, quanto à motivação dos pesquisadores para participar de pesquisas clínicas	121

Figura 20. Distribuição das respostas de cada grupo entrevistado, relativas a “a quem” deve ser fornecido o medicamento após o fim da pesquisa	124
Figura 21. Percentual de cada grupo de entrevistados que respondeu à pergunta “quem deve fornecer o medicamento após o fim da pesquisa” como sendo o patrocinador	125
Figura 22. Distribuição das respostas de cada grupo de entrevistados quanto ao tempo de fornecimento do medicamento após a conclusão do estudo	126

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de pesquisadores identificados no www.clinicaltrials.gov não constantes da lista original de pesquisadores	44
Tabela 2 - Taxa de resposta, segundo os diferentes grupos de entrevistados	53
Tabela 3 - Distribuição da composição dos grupos de entrevistados, segundo idade, sexo e escolaridade	56
Tabela 4 - Distribuição das respostas, segundo a importância do TCLE para cada grupo de entrevistados	58
Tabela 5 - Distribuição das respostas sobre a importância de cada aspecto do TCLE, segundo os diferentes grupos	59
Tabela 6 - Distribuição das respostas sobre a informação dada aos pacientes, segundo os diferentes grupos	60
Tabela 7 - Distribuição das respostas sobre o que leva um paciente a participar de pesquisas clínicas, segundo os diferentes grupos	62
Tabela 8 - Distribuição das respostas sobre a motivação do pesquisador em participar da pesquisa, segundo os diferentes grupos	64
Tabela 9 - Distribuição das respostas relativas a quem deve receber o medicamento a conclusão da pesquisa	65
Tabela 10 - Distribuição das respostas sobre como deve ser fornecido o medicamento após a conclusão da pesquisa	66
Tabela 11 - Distribuição das respostas sobre quem deve fornecer o medicamento após a conclusão da pesquisa	68
Tabela 12 - Distribuição da pergunta sobre tempo de fornecimento do medicamento após a conclusão da pesquisa	68
Tabela 13 - Distribuição das respostas sobre quando deve ser interrompido o tratamento após a conclusão da pesquisa ..	69

Tabela 14 - Distribuição das respostas sobre qual seria a melhor alternativa de tratamento após a conclusão da pesquisa ...	70
Tabela 15 - Descrição da pergunta sobre a responsabilidade pelas reações adversas após a conclusão da pesquisa.....	71
Tabela 16 - Distribuição das respostas sobre o conceito e entendimento da palavra “acesso” ao medicamento	72
Tabela 17 - Distribuição sobre comentários livres adicionais ao tema abordado.....	72
Tabela 18 - Distribuição das opiniões sobre benefícios ou prejuízos advindos da realização de estudos clínicos no país, segundo os diferentes grupos.....	74

RESUMO

Dainesi SM. Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

A tendência de globalização dos ensaios clínicos, observada nos últimos anos, trouxe à tona questões antes não discutidas como a continuidade do tratamento com os medicamentos em investigação, após a conclusão da pesquisa. A inclusão de países em desenvolvimento nesses estudos traz consigo a preocupação com a vulnerabilidade dos participantes da pesquisa. No Brasil, há cerca de cinco anos, os Comitês de Ética em Pesquisa, CEP, e, particularmente, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP, passaram a solicitar a manutenção do fornecimento do(s) medicamento(s) do estudo após sua finalização. Embora baseada nos principais documentos éticos que norteiam a pesquisa clínica, essa solicitação apresenta dificuldades práticas para implantação, principalmente no caso de doenças crônicas. O objetivo deste trabalho foi identificar as questões envolvidas na continuidade do fornecimento de medicamentos após a conclusão de ensaio clínico e analisar a perspectiva de atores que compõem o cenário da pesquisa clínica nacional. Questionários e respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos, TCLE, foram enviados por correio eletrônico, entre outubro de 2009 e janeiro de 2010, a membros de CEPs (todos os CEPs credenciados pela CONEP naquela data), pesquisadores (em duas áreas terapêuticas, HIV/AIDS e Diabetes mellitus) e patrocinadores. Aos pesquisadores foi solicitado que aplicassem o questionário a seus pacientes de pesquisa. A taxa de resposta dos CEPs foi de 20,7% (124 responderam, de 599 questionários enviados), 20% para os pesquisadores (58 de 290) e 45,3% para os patrocinadores (24 de 53). Cinquenta e quatro pacientes convidados por seus médicos responderam. Com relação à informação contida no TCLE, o item menos informado é relativo a como obter o medicamento após o estudo, para todos os grupos pesquisados. Com relação à motivação dos pacientes ao participar de uma pesquisa, 96,2% dos pacientes responderam como “muito importante”, na decisão, a busca de melhores cuidados médicos e atenção à própria saúde,

e 94,2% o fato de colaborar para o desenvolvimento da ciência (altruísmo). Entretanto, os demais grupos entrevistados não pensam da mesma forma: para eles, a maior motivação dos pacientes, ao participar de pesquisas clínicas, é a busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua saúde, seguido da busca pelo acesso a alternativas de tratamento para sua doença. Ao serem perguntados sobre quem deveria receber o medicamento em investigação após o estudo, os pacientes responderam que todas as pessoas deveriam receber o medicamento após o estudo (60,4%); entre os pesquisadores, a maior parte (43,1%) respondeu que o medicamento deveria ser fornecido às pessoas participantes do estudo e 39,7% deles responderam que o medicamento deveria ser fornecido às pessoas que se beneficiariam do medicamento em estudo. Já os representantes de CEP concordaram com os pacientes que todas as pessoas deveriam receber o medicamento, mas em proporção bem menor (35,3%). Os patrocinadores opinaram que o medicamento do estudo deveria ser fornecido aos participantes da pesquisa que dele se beneficiariam (50%). Houve consenso entre os grupos em que, havendo a continuidade do tratamento, este deveria ser fornecido pelo patrocinador e de forma gratuita. Ao responder a questão relativa a quanto tempo deveria o medicamento ser fornecido, pesquisadores e patrocinadores consideraram que o medicamento deveria ser fornecido até estar disponível na rede pública, enquanto que os membros de CEP, opinaram que isso deveria acontecer durante o período que o paciente fosse beneficiado. Os pacientes responderam que o benefício deveria ser mantido pela vida toda. Devido às várias limitações deste estudo (representatividade da amostra, população restrita a usuários da Internet), seus resultados podem não ser generalizados, mas podem contribuir para a discussão do tema, ao analisar os pontos de vista de vários atores do cenário da pesquisa clínica nacional.

Descritores: pesquisa clínica, ensaio clínico, sujeitos de pesquisa, ética em pesquisa, comitês de ética em pesquisa, levantamentos epidemiológicos, Internet, drogas em investigação, acesso pós-pesquisa.

SUMMARY

Dainesi SM. Post-trial access to study medications. [thesis] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2011.

The recent trend of globalization of clinical trials, observed in the last years, raised some non-previously discussed issues, such as the continuity of treatment after the conclusion of the study. The inclusion of developing countries in these trials brings together the concern with the participants' vulnerability. In Brazil, about 5 years ago, the Ethics Committees (EC) and the National Commission of Ethics in Research (so called CONEP) started requiring the access to study medication after the trial ends. Even being based on the main documents related to ethics and research, some practical issues make this requirement difficult to implement, mainly in the arena of chronic diseases. The goal of this research was to identify the questions related to continuing the supply of the investigational medicine and analyze the perspective of all stakeholders involved in clinical research. Questionnaires and informed consents were sent through e-mail, between Oct 2009 and Jan 2010, to EC members (all ECs mentioned at CONEP site at that moment), clinical investigators (in two therapeutical areas, HIV/AIDS and Diabetes) and sponsors. We also asked the clinical investigators to submit the questionnaire (in paper) to their patients who already participated in clinical research. The response rate in each group was: 20.7% in EC members' group (599 questionnaires sent, 124 replied), 20% in clinical investigators' group (58 of 290) and 45.3% in sponsors' group (24 of 53). Fifty four patients answered the questionnaire through their doctors. Regarding to the information displaced in the informed consent, the item less informed, according to all groups, was related to how to obtain the study medication after the conclusion of the trial. Concerning the motivation of patients which made them accept to participate in a clinical trial, 96.2% of patients answered as “very important” to obtain better health care and attention and 94.2% mentioned also as “very important” the possibility to collaborate with the progress of the science (altruism). However, among the other groups, the responses were different: for them, the major motivation for

the patients would be to have access to better health care and attention (similar to patients) and search for access to treatment alternatives for their diseases. When asked to whom should be given the study medication after the trial, the patients answered that all patients should receive it (60.4%); for the clinical investigators, 43.1% believe that the medication should be given to the participants of the study and 39.7% to the subjects who participated and benefited from the study treatment. The EC members agreed (but to a lesser degree, 35.3%) with the patients that all individuals with the disease should receive the medication after the trial. For 50% of the sponsors, the study medication should be assured to the participants who had benefit from the treatment. In the case of need of access extension after the trial, a consensus could be observed among all groups, concerning to whom should provide the medication (the sponsor) and how (completely free). One question addressed the issue of how long the treatment should be assured after the trial: clinical investigators and sponsors replied that the medication should be kept until be available in the public health sector; the EC members thought it should be furnished while the patient keeps the benefit. The patients answered that the benefit should be assured for all life. Due to the several limitations of this research (such as the sample representativeness, population restrict to internet users), their results can't be generalized; however, the data can contribute to the discussion of this very complex topic through analyzing the views of the several stakeholders of the scenario of clinical research in Brazil.

Descriptors: biomedical research; clinical trial; research subjects; ethics, research; ethics committees, research; health surveys; internet; drugs, investigational; post-trial access.

APRESENTAÇÃO

Pode-se dizer que essa tese não foi planejada. Ela, simplesmente, aconteceu. Não sei se isso lhe traz méritos ou deméritos, mas foi assim.

Fora da academia, desde 1987, tive a oportunidade de retornar à Faculdade de Medicina da USP em 2005, a convite do Prof. Marcos Boulos, então Diretor Clínico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, HCFMUSP. Confesso que foi um dos maiores desafios de minha vida! Voltar para o HC, após 15 anos na indústria farmacêutica, e reencontrar amigos, professores; amigos que viraram professores; professores que viraram titulares, e outros que viraram diretores. Foi, enfim, maravilhoso. Fizem parte desse prazer revisitado voltar a tomar café no Centro Acadêmico Oswaldo Cruz, o CAOC, e correr na Atlética, na hora do almoço.

Eu retornava para colaborar na criação do Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica, NAPesq, ligado à Diretoria Clínica do Hospital. Sempre reencontrava alguém, e me sentia como a jovem formanda de 1982, da Turma 65. Não posso deixar de agradecer a confiança em mim depositada pelo Prof. Dr. Marcos Boulos e pelo Prof. Dr. Jorge Kalil, na Diretoria Clínica; pelo Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri, então Diretor da FMUSP; pelo Prof. Dr. José Manoel de Camargo Teixeira, então Superintendente do HC, pelo Prof. Dr. Flávio Fava de Moraes, Diretor Geral da Fundação Faculdade de Medicina, FFM, e tantos outros que me acolheram confiantes de que eu, de fato, pudesse acrescentar algo àquele lugar provedor de tanto conhecimento.

Desde o início dessa atividade, tive a oportunidade de ter o Prof. Eduardo Moacyr Krieger como mentor em um projeto do MS/MCT/FINEP, o qual culminou na criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica. O HCFMUSP foi um dos centros selecionados para esse projeto. Desde então, os projetos NAPesq e Rede Nacional de Pesquisa Clínica caminharam juntos, um com orientação do Prof. Marcos Boulos; outro, orientado pelo Prof. Eduardo Moacyr Krieger. Uau, como aprendi com eles!

Durante essa caminhada, nasceu a ideia do doutorado. Eu tinha um MBA empresarial, dada a carreira que havia assumido nos anos anteriores, mas não uma pós-graduação *strito sensu*. Conversando com o Prof. Marcos Boulos, ele me sugeriu buscar orientação na Medicina Preventiva. Iniciei, finalmente, o doutorado, em 2007, tendo a querida Prof. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes como orientadora.

Sempre gostei de estudar, e voltar a ter aulas foi o máximo! Quando o Prof. Dr. Moisés Goldbaum terminou seu mandato na Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, SCTIE, no Ministério da Saúde, retornando à FMUSP, tornou-se meu orientador. Foi ele, Prof. Moisés Goldbaum, quem, certo dia, ouvindo-me falar entusiasticamente sobre o polêmico tema do “acesso ao medicamento após o estudo”, sugeriu a mudança do tema original da tese para o atual.

No final de 2007, retornei para a indústria farmacêutica, dessa vez na *Boehringer Ingelheim*, empresa alemã que me cativou pelo portfólio de produtos novos, e pelo fato de ser uma empresa ainda familiar. Obviamente, ao iniciar minhas atividades na empresa, deixei claro que não interromperia o doutorado por nada. O comentário daqueles que me contrataram na época foi: “Se nessa altura da vida, ela ainda tem pique de estudar, temos mais é que incentivar”. Agradeço a eles, Volker Bargon e Wolfgang Golisch, por entenderem e aceitarem meu momento. Não foi fácil levar os dois compromissos ao mesmo tempo – a família que o diga... –, mas, aqui estamos nós!

Meu primeiro contato com o tema da tese foi no final de 2004, quando trabalhava em outra empresa farmacêutica, e recebi uma exigência da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP, com 17 itens. Um deles pedia que fosse assegurada a continuidade do tratamento dos pacientes daquela pesquisa, após o estudo, que duraria cinco anos. Essa era apenas a primeira exigência de uma série de outras.

O tema foi se ampliando. Acabei propondo uma mesa-redonda, em um congresso internacional sobre o tema, na qual surgiram mais perguntas do que respostas (2006). Tive o prazer de convidar para essa mesa-redonda (e ela aceitar!) a Dra. Cristine Grady, do *National Institute of Health*, NIH, Estados Unidos, autora de vários artigos sobre esse tópico que eu vinha

estudando. Muito gentil, com uma experiência infindável sobre pesquisa em países em desenvolvimento, ajudou-me nesse momento e, depois, novamente, na elaboração do questionário do meu inquérito.

Em 2010, tive novamente a honra de convidá-la para outra mesa-redonda sobre o mesmo tema, dessa vez no Brasil. Após quatro anos, tínhamos já algumas respostas, enquanto outras questões ainda permaneciam sem solução.

O tema é, portanto, atual e relevante. Ao mesmo tempo, delicado e sensível. Envolve questões amplas demais para resolver de uma só vez. Se conseguirmos caminhar um pouco, ao menos, por meio da discussão dos dados deste inquérito, e com flexibilidade para ouvir os atores envolvidos, acredito que meu objetivo já terá sido alcançado.

DECLARAÇÃO DE CONFLITOS

Eu, Sonia Mansoldo Dainesi, trabalhei no HCFMUSP, entre abril de 2005 e novembro de 2007, como coordenadora do NAPesq (Núcleo de Apoio à Pesquisa Clínica, da Diretoria Clínica do HC, www.hcnet.usp.br/adm/dc/napesq/index.php), quando, então, iniciei este doutorado.

Fui presidente da Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica (www.sbmf.org.br), SBMF, tendo atuado na área médica de algumas empresas farmacêuticas (Rhodia, Sandoz e Aventis). Atualmente, trabalho na indústria farmacêutica Boehringer Ingelheim do Brasil, como Diretora Médica.

(*Curriculum vitae* disponível na Plataforma *Lattes*:

<http://buscatextual.cnpq.br/buscatextual/visualizacv.jsp?id=K4178126Y0>).

1 INTRODUÇÃO

A crescente participação do Brasil no cenário da pesquisa clínica internacional vem sendo descrita em diferentes publicações^{1,2,3,4}. Esse crescimento traz consigo a profissionalização do setor e o reconhecimento do país como um parceiro em pesquisas multicêntricas internacionais. A indústria farmacêutica multinacional, que anteriormente concentrava seus esforços de inclusão de pacientes em protocolos nos Estados Unidos e Europa, vem expandindo seus horizontes em busca de centros de pesquisa capacitados no Leste Europeu, na América Latina e na Ásia, ampliando sua capacidade de recrutamento de pacientes⁵.

Artigo publicado por Thiers et al. (2008) descreve uma tendência de globalização dos estudos clínicos, tomando como parâmetro a densidade de estudos por país: (i) embora os estudos clínicos ainda sejam basicamente realizados nos países tradicionais – desenvolvidos –, praticamente todos esses países experimentaram um crescimento negativo em sua participação relativa, entre 2002 e 2006; (ii) individualmente, as economias emergentes ainda são relativamente pequenas em participação; (iii) em termos de quantidade de centros de pesquisa, as economias emergentes crescem mais rapidamente que os países tradicionais; (iv) substancial e crescente proporção de estudos vêm sendo conduzidos nessas regiões emergentes¹.

Ao mesmo tempo, a chamada globalização da pesquisa clínica oferece oportunidades de treinamento e capacitação aos centros de pesquisa daquelas regiões, por meio do intercâmbio de informações, desenvolvimento e aprimoramento dos métodos de ensino e pesquisa, bem como fornecimento de novas opções terapêuticas aos pacientes⁵. Os estudos multicêntricos, usualmente desenhados em conjunto com centros de excelência e agências reguladoras, são elaborados, contemplando-se o que há de mais atual sobre a doença pesquisada, selecionando tratamentos denominados de “estado da arte”, ou seja, aqueles considerados como padrão atual de tratamento daquela condição clínica.

Diversas universidades, hospitais de ensino, hospitais e clínicas privados vêm, portanto, criando suas respectivas áreas de pesquisa, seja por meio de fundações de apoio, Institutos de Ensino e Pesquisa (IEPs) ou centros de estudos, visando a aperfeiçoar as estruturas já existentes, com consequente crescimento da captação de protocolos de pesquisa, sejam eles patrocinados pela indústria (projetos multicêntricos internacionais) ou desenhados localmente, e buscando responder às necessidades locais de saúde pública.

1.1 Definindo pesquisa clínica

Pesquisa clínica, ensaio clínico ou estudo clínico são os vários termos utilizados para designar um processo de investigação científica que envolve seres humanos. Objetiva descobrir ou verificar os efeitos farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de produtos sob investigação; e/ou identificar reações adversas ao produto investigado, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto investigado, averiguando sua segurança e /ou eficácia⁶.

Como resultado desse processo, os chamados pesquisadores clínicos (investigadores clínicos) poderão colaborar na obtenção de novo conhecimento científico sobre medicamentos ou procedimentos ligados à saúde do ser humano. Uma vez analisados e publicados, esses novos conhecimentos podem ser incorporados (ou não) à prática clínica, por meio de consensos e/ou diretrizes e, posteriormente, por sua inclusão em formulários de padronização⁷.

Alguns autores preferem diferenciar as expressões *pesquisa clínica*, *estudo clínico* e *ensaio clínico*, reservando ao último os estudos ou experimentos realizados para avaliação de novos medicamentos (ou procedimentos) em seres humanos⁸. Os ensaios clínicos, assim definidos, encaixam-se perfeitamente no contexto da pesquisa clínica. Entretanto, nem toda pesquisa clínica se enquadra na definição do que seja um ensaio clínico. Entretanto, neste trabalho serão utilizados todos os termos como sinônimos, conforme cita a Resolução 39, da Agência de Vigilância Sanitária, ANVISA, de 2008, a qual, por sua vez, cita definição do *European*

Medicines Agency, EMA: “Estudo Clínico é qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia”⁹.

A execução de uma pesquisa clínica está baseada no rígido cumprimento das regras definidas em um documento denominado Protocolo de Pesquisa, que deve conter a descrição completa da pesquisa, com exposição clara de seus objetivos, metodologia a ser seguida, critérios de inclusão e exclusão, entre outras informações. Toda pesquisa que envolva seres humanos deve ser desenhada de acordo com determinadas regras internacionais que garantam a condução da pesquisa segundo padrões científicos, metodológicos e éticos exigidos pela comunidade científica¹⁰.

Protocolo de pesquisa é o documento que descreve os objetivos, desenho, metodologia, considerações estatísticas e organização do estudo⁹. Trata-se de documento submetido pelo investigador (ou pesquisador) ao Comitê de Ética em Pesquisa, CEP, da instituição em que acontecerá a investigação, para avaliação e aprovação ética antes do início do estudo. É também o meio de comunicação científica entre o investigador e o patrocinador, no caso de pesquisas clínicas patrocinadas pela iniciativa privada ou por órgãos públicos.

Na pesquisa clínica, o meio de comunicação legal (jurídico) entre esses dois atores (pesquisador e patrocinador) é o contrato da pesquisa. Já o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, TCLE, como é conhecido o “consentimento informado” no Brasil, é o meio de comunicação entre o investigador e o paciente¹¹. Também o TCLE deve ser aprovado pelo CEP da instituição. A Figura 1 sumariza essa analogia.

Figura 1. Esquematização gráfica da relação entre os principais atores em pesquisa clínica⁷

O Consentimento Livre e Esclarecido é mais do que um simples Termo. Trata-se de um processo pelo qual um sujeito da pesquisa (o paciente) confirma voluntariamente sua disposição em participar de um determinado estudo, após ter sido informado sobre todos os aspectos relevantes à sua decisão de participar. O consentimento, livre e esclarecido, documentado por meio do Termo, escrito, assinado e datado, deve ser assinado antes de qualquer procedimento do estudo. Deve utilizar uma linguagem tão leiga e prática quanto possível, para ser compreensível ao sujeito de pesquisa, seu representante legal e, se apropriado, a uma testemunha legal⁶.

Todo participante de uma pesquisa científica deve ser, portanto, informado detalhadamente sobre o processo do qual poderá participar. Eventuais riscos e potenciais benefícios devem ser explicados a esse sujeito da pesquisa, o qual, com base nessas informações, decide se vai participar ou não do estudo. Estando de acordo, ele assina o TCLE.

Os riscos e/ou desvantagens envolvidos incluem: eventos adversos desagradáveis ou mesmo sérios, não eficácia do tratamento experimental, maior disponibilidade e atenção para ir ao centro de pesquisa, mais exames diagnósticos e de acompanhamento e, eventualmente, hospitalizações para necessidades especiais do estudo em questão.

Ainda a respeito do processo de obtenção do TCLE, Slawka comenta¹²:

uma vez que a realidade vivenciada pela relação médico-paciente, durante a obtenção do TCLE, não permite o controle de todas as variáveis envolvidas neste processo, a decisão do sujeito da pesquisa sobre o TCLE pode ser considerada apenas substancialmente autônoma, não havendo condições reais para uma decisão sobre o TCLE que seja plenamente informada, autônoma e genuína.

A Pesquisa Clínica é regida por regras internacionais, explicadas em um documento denominado "Boas Práticas Clínicas" (*International Conference in Harmonization – Good Clinical Practices, ICH-GCP*)⁶. Esse documento foi harmonizado no ambiente da América Latina sob o título de Documento das Américas¹³. No Brasil, a Resolução 196/96, publicada pelo Conselho Nacional de Saúde, regulamenta toda e qualquer pesquisa que envolva seres humanos¹⁴. Já a Declaração de Helsinque, internacionalmente reconhecida, faz parte de todos os protocolos multicêntricos internacionais, como padrão de referência ética para a pesquisa em seres humanos, e é tida como o principal documento normativo internacional de ética em pesquisa^{15,16}.

Dessa forma, os pesquisadores brasileiros devem respeitar as regras internacionais assim como as nacionais, prevalecendo sempre a legislação nacional sobre as demais.

1.2 Ensaios clínicos como suporte ao desenvolvimento de novos medicamentos

Ensaios clínicos são essenciais para o desenvolvimento de melhores opções terapêuticas (medicamentos e procedimentos). Antecede os testes em seres humanos extensa experimentação pré-clínica – mais recentemente denominada de “não-clínica”, uma vez que nem toda ela acontece antes da fase clínica – que deve ser conduzida em modelos animais e em experimentos *in vitro*. Essa fase da pesquisa dura alguns anos (3 a 5 anos, em média). Quando o estágio de desenvolvimento é bem sucedido, a

indústria farmacêutica detentora do potencial novo produto coleta, usualmente, todas as informações e fornece esse conjunto de dados à agência americana *Food and Drug Administration*, FDA, ou às agências equivalentes em outros países, como a *European Medicines Agency*, EMA, por exemplo, solicitando aprovação para o início dos testes em seres humanos. Este procedimento é conhecido como *Investigational New Drug*, IND¹⁷.

No Brasil, talvez pela ausência de demanda na área, esse caminho ainda não está definido oficialmente e, nos casos em que houve necessidade dessa avaliação (medicamentos totalmente desenvolvidos no país), os processos foram estudados caso a caso.

Estudos clínicos de drogas experimentais são usualmente realizados em três fases sucessivas, antes de aprovação regulatória, sendo que cada fase envolve um maior número de pacientes que a anterior. Os estudos de fase I são primariamente desenhados para avaliar a segurança de novo fármaco e/ou procedimento, e investigam as reações adversas possíveis, à medida que as doses são progressivamente aumentadas. Normalmente, essa fase é realizada em um número pequeno de voluntários sadios (dezenas) e o estudo é desenhado para avaliar o que acontece com o medicamento no corpo humano (farmacocinética ou PK, do inglês *pharmacokinetics*): como ela é absorvida, distribuída, metabolizada e excretada (também conhecidos como estudos “ADME”). Também para avaliar como o medicamento age no organismo (farmacodinâmica ou PD, do inglês *pharmacodynamic*), ou seja, seu mecanismo de ação e principais órgãos-alvo. Os estudos de fase I são, às vezes, referidos como estudos PK/PD e, mais recentemente, vêm sendo incluídos na chamada Medicina Translacional, área com foco na transição entre as descobertas da pesquisa básica e sua aplicação prática, com benefício aos pacientes. Essa fase dura alguns meses, geralmente.

A fase II, subsequente, de testes em seres humanos, pode durar de alguns meses a dois ou três anos e envolve centenas de pacientes, estes, sim, portadores da doença em estudo (não mais voluntários sadios). No início da fase II, estudos pilotos, abertos, podem ser conduzidos, mas a maioria dos estudos é randomizada. Um grupo de pacientes recebe o

medicamento experimental e um segundo grupo (grupo controle) recebe um tratamento padrão ou placebo. Usualmente, estes estudos são “duplo-cegos”: nem os pesquisadores diretamente envolvidos com o tratamento, nem os pacientes sabem quem está no braço experimental ou no braço controle.

Na última fase de desenvolvimento pré-aprovação regulatória, fase III, o novo fármaco/procedimento é testado em até milhares de pacientes, dependendo da doença que se está estudando. Também usualmente duplo-cegos, tais estudos fornecem dados sobre a eficácia e segurança do novo medicamento, e podem durar vários anos¹⁸. Uma vez completada essa fase, pode-se requerer a aprovação formal do medicamento em agência regulatória, por meio de um processo conhecido, nos Estados Unidos, como *New Drug Application*, NDA¹⁹ (Figura 2).

FASE	Nº PACIENTES	DURAÇÃO	OBJETIVO
Fase I	8-40	Vários meses	SEGURANÇA
Fase II	Até várias centenas (100 – 400)	Vários meses a 2 anos	SEGURANÇA (curto prazo) e EFICÁCIA
Fase III	Várias centenas a vários milhares	1 a 4 anos	SEGURANÇA, EFICÁCIA comparativa
Fase IV	Vários milhares	Vários anos	FARMACOVIGILÂNCIA Busca de novas indicações; Estudo de sub-grupos; Avaliação contínua de segurança.

Figura 2. Características de cada uma das fases de pesquisa clínica, adaptado de SM Dainesi²⁰

No caso de aprovação, companhias envolvidas na investigação obtêm autorização para a comercialização do produto, e podem, adicionalmente, continuar conduzindo estudos de fase III (fase IIIb), ou estudos de fase IV. Uma razão importante para a realização de estudos de fase IV, após a aprovação regulatória do medicamento, é detectar efeitos colaterais

previamente desconhecidos ou inadequadamente qualificados durante a fase de pesquisa pré-aprovação regulatória – geralmente devido ao tamanho amostral, ainda insuficiente para detectar eventos adversos raros –, bem como os fatores de risco relacionados.

O ambiente criado durante a condução dos estudos clínicos randomizados (ECRs) é artificial, dada a amostra utilizada, geralmente bastante selecionada, sendo essa uma das maiores críticas aos mesmos²¹. A Figura 3 enumera as diferenças entre os estudos clínicos e a prática clínica. Esse “ambiente artificial” é, entretanto, necessário para que a metodologia da pesquisa possa ser aplicada. Como há pouca heterogeneidade, a validade interna do estudo é boa, mas a sua capacidade de generalização pode ser baixa²¹.

Principais diferenças entre...

Figura 3. Diferenças entre a pesquisa clínica e a prática clínica, adaptado de SM Dainesi²²

Direitos e segurança dos pacientes são assegurados em todas as fases de uma pesquisa, de duas maneiras, pelo menos. Primeiro, o pesquisador deve obter aprovação de um Comitê de Revisão Institucional (*Institutional Review Board*, IRB) ou Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), como é conhecido no Brasil, para conduzir o estudo, o qual é normalmente

avaliado por médicos e outros profissionais de saúde, além de pessoas leigas, as quais avaliam o protocolo de modo a não expor o paciente a riscos desnecessários¹⁴. Segundo, a todo paciente participante de estudo clínico solicita-se, previamente, a assinatura do consentimento informado (ou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, TCLE, como é conhecido no Brasil)¹⁴. Reafirma-se que a aplicação do TCLE não deve ser considerada apenas uma coleta de assinaturas que documente a aceitação do paciente em participar da pesquisa, mas um processo durante o qual todas as dúvidas do paciente devam ser esclarecidas.

A assimetria presente na relação médico-paciente (relação fiduciária) é um obstáculo importante na efetividade do processo de obtenção do TCLE. Para assegurar uma comunicação mais adequada, alguns procedimentos simples podem ser de grande valia, por exemplo: estar atento à comunicação verbal (além da escrita no TCLE), favorecendo a conversação com o participante da pesquisa; escutar com atenção o participante, respondendo suas perguntas de modo adequado e adaptado à sua idade, nível cultural e educacional; evitar distorções na interpretação das informações; certificar-se que o TCLE apresenta legibilidade apropriada ao leitor de seu texto; checar cuidadosamente sua compreensão sobre as informações lidas e, finalmente, verificar a satisfação do participante com a comunicação utilizada no processo de obtenção do TCLE¹².

1.3 Cenário da pesquisa clínica no Brasil

Até recentemente, os medicamentos eram avaliados por ensaios clínicos apenas em países do hemisfério norte, sendo registrados em dossiês resultantes apenas de estudos feitos naqueles países⁸. Dessa forma, a população brasileira fazia (e faz) uso de medicamentos cuja segurança e eficácia não foram, obrigatoriamente, avaliadas em nosso país. Não é por acaso que estudo publicado no *New England Journal of Medicine*, em 2009, ressalta a preocupação dos autores com a crescente inclusão de pacientes de outros países nos estudos clínicos e, portanto, a menor representatividade da população americana nas pesquisas. Seriam os

resultados desses estudos generalizáveis para os pacientes norte-americanos? Estaria a validade externa dos estudos ainda assegurada?⁵

Acompanhando essa tendência de crescimento da pesquisa clínica no mundo e, em particular, no Brasil, já mencionada e evidenciada pelo número de centros autorizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, ANVISA, nos últimos anos – por meio do Comunicado Especial (CE) –, temos também presenciado a chegada de várias Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, ORPCs (em inglês *Clinical Research Organizations*, CROs) no país, nos últimos anos. Essa nova situação reflete o interesse em colocar nossos pesquisadores e nossas instituições definitivamente no circuito internacional de pesquisa clínica. Seja por meio das CROs ou das próprias indústrias farmacêuticas que aqui já estão representadas por equipes internas de pesquisa clínica, grandes protocolos multicêntricos contam com centros brasileiros que recrutam pacientes em quantidade e, mais importante, com qualidade observada e requerida nos países desenvolvidos²³. O reflexo disso é o encontro cada vez mais frequente de nomes de pesquisadores nacionais como autores de estudos decisivos (“pivotais”) de fase III, e mesmo de fase II sobre novos medicamentos e/ou procedimentos, publicados em revistas de grande impacto científico, além do treinamento de equipes de pesquisa e reforço da capacidade de realização de projetos específicos.

O interesse ainda pode ser observado em relação à ANVISA, agência responsável pela aprovação e acompanhamento dos novos medicamentos em uso no país. A busca de contínuo aperfeiçoamento e de agilização regulatória é fundamental quando se trata de protocolos multicêntricos internacionais, e a Agência vem trabalhando muito seriamente nesse sentido. Exemplo recente é a publicação da Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 39/2008, que visa a tornar mais rápido o processo de aprovação de estudos clínicos no país, facilitando alguns passos, mas mantendo, simultaneamente, o rigor ético e processual que a questão exige⁹. No mesmo sentido, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP, vem trabalhando no sentido de ampliar o debate ético da investigação científica em saúde, com participação ativa em várias reuniões e fóruns, ouvindo parceiros do setor acadêmico e do setor privado.

Em 2009, pela primeira vez, a CONEP abre uma de suas sessões plenárias para ouvir representantes dos pesquisadores, das sociedades médicas, do governo, do Conselho Nacional de Saúde, CNS, da ANVISA e dos patrocinadores, sobre dois temas que vêm ocupando, repetidamente, a pauta de vários CEPs e da própria CONEP: o uso de placebo em pesquisa clínica (foco em pesquisas em diabetes) e o fornecimento de medicamentos em investigação após a conclusão da pesquisa. Essa reunião gera um documento com orientação sobre a prática relacionada a esses dois temas, em nosso país²⁴. Sobre o uso de placebo (na área de diabetes) é sugerida uma melhor definição dos critérios de inclusão e das razões que justificam o grupo controle (ou placebo) como fundamental para que essas pesquisas sejam aprovadas sem problemas. Quanto ao tema do acesso a medicamentos após o ensaio clínico, não há conclusão ou consenso, mas o conhecimento sobre o tema é ampliado com discussão aprofundada dos diferentes pontos levantados²⁴.

Vale destacar, ainda, como avanço recente nessa área, a criação, em 2005, da Rede Nacional de Unidades de Pesquisa Clínica ligadas a Hospitais de Ensino, pela Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, SCTIE-MS, composta, na época, de 14 centros em diferentes localidades do território brasileiro, selecionados por meio de Chamada Pública, sendo o Complexo HCFMUSP um dos escolhidos e, posteriormente, ampliada para 19 centros. Mais recentemente, esse número cresce para 30 centros²⁵. O interesse estratégico dessa ação é criar centros de pesquisa clínica com mão de obra especializada e adequado treinamento técnico-científico em Boas Práticas de Pesquisa Clínica; infraestrutura apropriada para o acompanhamento de protocolos de pesquisa nacionais e internacionais, unicêntricos ou multicêntricos, e atendimento a demanda crescente de participação de centros brasileiros em grandes estudos clínicos, bem como em estudos nacionais de prioridade em saúde pública^{26,27}.

Centros de pesquisa com pouca experiência em pesquisa clínica têm oportunidade de se qualificar, não apenas por meio de verba concedida pela Chamada Pública, como também pela troca de experiências com outros centros mais experientes no assunto. Quatro novos grupos de estudos são

criados mais recentemente, visando à: (a) capacitação de recursos humanos, para identificar necessidades de aperfeiçoamento dos times envolvidos em pesquisas; (b) regulação, com atribuição de levantar e discutir questões relacionadas à regulamentação da pesquisa clínica, em especial pelo sistema CEP/CONEP e ANVISA; (c) institucionalização, que busca fortalecer os centros na rede, garantindo a eles sustentabilidade; (d) busca de novas moléculas, com objetivo de identificar pesquisas com potencial de inovação²⁸.

Ainda que a condução e conclusão de pesquisas clínicas não tenham sido devidamente documentadas nos primeiros anos pós-criação da Rede, é possível avaliar o progresso obtido com sua criação por meio de alguns indicadores. Devem ser citados, como exemplos de melhorias observadas: (a) troca de experiências e boas práticas entre os centros credenciados; (b) protocolos de estudo sugeridos pelo MS com o objetivo de responder questões de saúde pública nacional; (c) treinamentos compartilhados entre os centros selecionados; (d) incremento na infra-estrutura, na formação e captação de recursos humanos requeridos na condução de estudos multicêntricos internacionais, e (e) institucionalização da pesquisa, por meio de contratos bem definidos entre os diversos atores envolvidos²⁶.

Os desafios atuais estão relacionados à sustentabilidade e ao gerenciamento dos centros. A experiência internacional mostra que o financiamento privado é importante, e que recursos contínuos e renováveis são fundamentais para a manutenção e ampliação das capacidades. A idealização e condução de estudos em consonância com as prioridades de saúde pública também são apontados como prioridades^{26,28}.

Todo esse cenário acontece em um ambiente de estabilidade econômica, após décadas de instabilidade política e de inflação, no Brasil e na América Latina. Vários países passaram por reformas econômicas importantes nos últimos anos. A democracia foi estabelecida na maioria dos países da região. Como consequência, os governos vêm adotando políticas focadas no desenvolvimento científico e tecnológico e na construção de bases sólidas para dar suporte a todas essas iniciativas³.

Desnecessário dizer que todo trabalho realizado em pesquisa clínica tem como finalidade primordial o paciente, muitas vezes sem acesso a

melhores opções de tratamento disponíveis. Por meio de protocolos de pesquisa adequadamente desenhados, são disponibilizados a eles tratamentos ou procedimentos dos mais modernos existentes, além de cuidados de saúde considerados de ponta, exigidos pelos protocolos de pesquisa.

A conduta ética é guia mestra de todos esses projetos e é assegurada pela aprovação prévia dos protocolos de pesquisa pelos CEPs das instituições em que se realizam. No Brasil, os protocolos de estudos multicêntricos internacionais são também submetidos à aprovação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP e, em seguida, da ANVISA, que avalia aspectos sanitários do projeto e fornece autorizações para importação dos materiais e medicamentos necessários ao estudo. No caso de estudos nacionais, geralmente não é necessário o aval ético dado pela CONEP. Entretanto, todos os estudos clínicos com produtos sujeitos a registro sanitário, mesmo que não exijam licença de importação (LI), devem submeter o processo à aprovação da ANVISA¹⁰.

Finalmente, considera-se impossível obter qualquer avanço em terapêutica sem o uso da pesquisa clínica. Novos medicamentos e/ou procedimentos só deverão ser aprovados após a realização de estudos clínicos randomizados de qualidade e adequado poder estatístico. São essas as atuais definições de Medicina Baseada em Evidências, que preconizam como grau A de recomendação (nível I de evidência), os estudos clínicos randomizados ou as revisões sistemáticas²⁹. Participar ativamente desse processo é um direito e provavelmente também um dever de instituições universitárias e hospitalares de ponta, por suas peculiaridades e características de polo de excelência, no que tange às questões relativas à área de saúde.

1.4 Revisão da literatura

O padrão-ouro no desenvolvimento de novos medicamentos (e procedimentos, em geral) passa pelas Boas Práticas Clínicas (*Good Clinical Practices*, GCP) na questão metodológica, assegurando credibilidade e acurácia aos dados, assim como integridade e confidencialidade, como

direitos fundamentais dos participantes das pesquisas. Na questão ética, algumas diretrizes e códigos constituem a base na condução das pesquisas.

O primeiro documento internacionalmente aceito sobre princípios para proteção de seres humanos em pesquisa é o Código de Nurembergue, publicado em 1949³⁰, o qual reflete uma reação contra os experimentos nazistas realizados com prisioneiros, em campos de concentração. Pela primeira vez, um documento dessa natureza cita a necessidade de consentimento voluntário do participante da pesquisa, chamado de sujeito da investigação, bem como sua autonomia em deixar a pesquisa se e quando assim o desejar. Enfatiza que os benefícios devem superar os riscos a que o paciente é submetido. Escrito por juízes, o Código não constitui uma lei e, talvez, essa ausência de legalidade tenha restringido severamente seu efeito³¹, àquela época.

Alguns anos mais tarde, surge a Declaração de Helsinque, originalmente publicada em 1964, amplamente aceita como guia ético em pesquisa com seres humanos. Ela passa por várias revisões, com o objetivo de adequação à evolução da ciência e da sociedade como um todo³². Apenas recentemente o tema *acesso aos medicamentos em investigação, após a conclusão da pesquisa* passa a integrar a discussão de ética em pesquisa, e, somente na 5ª Revisão da Declaração de Helsinque, de Edimburgo, em 2000 o tema relativo à continuidade do tratamento e dos cuidados pós-pesquisa é incorporado (parágrafo 30).

Iniciativas locais, envolvendo pesquisadores, instituições, bioeticistas, agências regulatórias, entre outros, são posteriormente estabelecidas em vários países, adaptando o texto geral com diretrizes próprias e adequadas ao contexto de cada país^{31,33}.

De acordo com as normas do *Food and Drug Administration*, FDA, para que o acesso a fármaco experimental seja possível, três critérios devem ser atendidos: (i) necessidade premente de uso do medicamento em questão e ausência de outro tratamento capaz de ser utilizado pelos pacientes; (ii) benefícios potenciais que justifiquem o risco de danos associados à nova intervenção; (iii) demonstração de que o programa de acesso expandido não interferirá na realização de pesquisas clínicas em andamento ou planejadas – alterando o recrutamento dos participantes e,

consequentemente a representatividade da amostra –, nem será usado como forma de pressionar a liberação da droga para uso assistencial^{34,35}.

O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) disponibiliza, em sua página na internet, informações relevantes sobre o acesso a medicamentos em investigação. Critérios muito específicos devem ser preenchidos para que pacientes recebam um medicamento em investigação que não seja por meio de pesquisa clínica: (i) ter sido submetido a tratamento padrão sem sucesso; (ii) ser inelegível para qualquer estudo clínico desse medicamento (ou de outro); (iii) não haver alternativas de tratamento disponíveis; (iv) haver o diagnóstico de câncer para o qual a droga em investigação tem demonstrado atividade, e (v) haver boa probabilidade de ser beneficiado para além dos riscos envolvidos³⁶.

Esses critérios são muito mais rigorosos do que os atualmente em vigor, pelo menos no Brasil, para que pacientes recebam drogas experimentais fora do ambiente de pesquisa. Isso se torna ainda mais significativo, levando-se em conta que as restrições são para pacientes com câncer, cujo tratamento é bastante mais difícil e ainda desprovido de boas soluções em vários tipos de tumor.

Pacientes com patologias cujos tratamentos são bem sucedidos, e já disponíveis, certamente enfrentariam ainda maior crivo para ser admitidos em projetos experimentais, fora do cenário controlado de pesquisa clínica. É o caso, por exemplo, das doenças crônicas como hipertensão arterial, diabetes e outras, para as quais vários anti-hipertensivos e hipoglicemiantes orais estão disponíveis no mercado, oferecendo controle adequado dessas doenças. Nesses casos, é questionável manter o novo medicamento, ainda em fase experimental, fora do contexto de pesquisa.

Características fundamentais de qualquer tipo de acesso a drogas experimentais são o monitoramento e a comunicação de eventos adversos que possam ocorrer nos pacientes que façam uso desses medicamentos. Isso é garantido nos protocolos de extensão e de acesso expandido, mas mais dificilmente assegurado em projetos de doação, conforme definido pelo Comunicado de Doação de Medicamentos da ANVISA³⁷. Nesse caso, geralmente não há mais um compromisso com a monitoria da pesquisa, nem com o relato de eventos adversos. Como não está configurada uma situação

de pesquisa, o médico deve assumir plenamente a responsabilidade pelo uso do medicamento experimental, como em toda e qualquer situação assistencial³⁴. Na prática, muitos preferem não dar continuidade ao tratamento com o medicamento experimental ou, pior, aceitam a doação, sem fazer o adequado acompanhamento dos pacientes. Chega a haver descrições anedóticas de que o paciente e o medicamento experimental (!) foram encaminhados para um centro de saúde para atendimento.

Comportamentos não-éticos em pesquisa biomédica são relatados, ao menos, desde a década de 1960 e, embora boa parte dos casos seja anterior ao fim do século passado, alguns casos ainda podem ser encontrados, justificando a preocupação com o tema³¹.

Essa preocupação de muitos bioeticistas, absolutamente procedente, é relativa à decisão do FDA de ignorar a Declaração de Helsinque, para pesquisas conduzidas fora dos Estados Unidos, aplicando apenas o ICH-GCP. Discursos inflamados têm sido conduzidos, questionando o FDA sobre essa decisão, na medida em que a Declaração é, de fato, reconhecida como documento mãe da ética em pesquisa biomédica³⁸. Entretanto, situações paradoxais vêm à tona quando o Brasil, por exemplo, através do CNS, se posiciona contra as revisões da Declaração, como ocorrido em 2000 (Resolução nº 301/00), não aceitando os novos termos propostos³⁹. Observa-se, ainda, outro paradoxo, o fato de deverem os participantes de projetos de pesquisa ter os mesmos direitos, independentemente do país onde se encontram, o que está correto; entretanto, serem eles impedidos de participar de pesquisas que ocorram em países desenvolvidos, as quais não são aprovadas no Brasil, é considerado, aqui, justificável.

O contexto em que essas preocupações emergem coincide com a globalização da pesquisa clínica. Países em desenvolvimento passam a fazer parte do cenário internacional de pesquisa, anteriormente concentrado na Europa e nos Estados Unidos. Artigo publicado em 2001, por Bergamo et al., cita a oportunidade de a América Latina transformar-se em um membro efetivo no desenvolvimento clínico internacional. Para isso, foi necessário cobrir algumas lacunas, como desenvolvimento e capacitação dos comitês de ética; questões relacionadas ao consentimento informado (TCLE); treinamento de pesquisadores e respectivas equipes em GCP; relatos de

evento adverso; processo de importação e exportação de materiais para a pesquisa ou dela provenientes; harmonização de legislações, entre outros⁴⁰.

A evolução em cada um desses aspectos foi marcante, não só na América Latina como em outras regiões do globo, como na Europa Oriental e na Ásia, onde a pesquisa clínica se desenvolveu de forma impressionante. A harmonização relativa às questões de GCP, seja no item conhecimento (regulatório, científico e médico), seja no *how to do* (operações e logística) ou na *hands-on experience* (experiência prática) colaborou para esse desenvolvimento. É nesse cenário que questões novas e não pensadas anteriormente são trazidas à discussão, nem sempre sendo facilmente resolvidas.

Diretrizes raramente são vinculadas à legislação⁴¹. Quando não há mecanismos legais envolvidos, as diretrizes derivam seu poder das organizações que as formularam. Dessa forma, pode-se dizer que, atualmente, apenas a Declaração de Helsinque tem real poder, pois é publicada pela Associação Mundial dos Médicos, AMM (ou *World Medical Association, WMA*, em inglês), que representa mais de oito milhões de médicos, em 84 países⁴¹.

A Organização Mundial de Saúde, OMS, criada em 1948, é regida por 193 países membros. No entanto, não publica diretriz internacional sobre a ética em pesquisa até 2000, quando edita as “Diretrizes operacionais para comitês de ética que revisam pesquisas biomédicas”. Nessa diretriz, fala, de maneira bastante abrangente, da “disponibilidade e acessibilidade a qualquer produto bem sucedido do estudo para as comunidades em questão”⁴².

1.4.1 Fatores determinantes da participação de pacientes em pesquisa clínica e da manutenção do tratamento após a pesquisa

Várias razões podem motivar um indivíduo, seja ele voluntário sadio – no caso de estudos de fase I –, seja paciente, portador de doenças diversas – no caso das demais fases de pesquisa –, a participar de estudos clínicos. Altruísmo é certamente uma das razões que conduzem os indivíduos a

participar de pesquisas clínicas. Fazer parte da descoberta de novos medicamentos e/ou novos procedimentos pode ser o norte que direciona muitos pacientes a aceitar convite para participar de estudos clínicos, seja para seu próprio benefício, seja para o benefício de outros, ou seja, da sociedade como um todo. Outros motivos, entretanto, podem e seguramente estão envolvidos.

Embora o tema não seja novo, ocupando páginas de revistas científicas desde o final dos anos 1980, em especial associado à continuidade do tratamento em pacientes que participam de estudos sobre HIV/AIDS, preocupação maior com os participantes das pesquisas clínicas começou a fazer parte do cotidiano de pesquisadores nacionais e internacionais, dos Comitês de Ética e Pesquisa, das instituições de ensino e pesquisa e dos patrocinadores de estudos clínicos recentemente. A questão que ora emerge é relativa ao que ocorre ao paciente que participou de um estudo clínico *após* o estudo ser concluído. No caso de pacientes que se beneficiam do tratamento em estudo, os códigos e diretrizes disponíveis sugerem que o tratamento deveria continuar, mas não são claros sobre a forma como essa continuidade deve ser feita. A expressão mais amplamente utilizada, em inglês, é *post-trial care*. Refere-se à continuidade do tratamento e de cuidados médicos disponibilizados durante a pesquisa, após seu término.

A continuidade dos cuidados médicos, incluindo o tratamento, baseia-se na responsabilidade ética de compensar os indivíduos que voluntariamente aceitaram participar da pesquisa em prol do desenvolvimento da ciência, e que foram expostos a riscos desconhecidos, a procedimentos invasivos adicionais, a questões sobre seus hábitos e vida pessoal, entre outros. A responsabilidade principal, entretanto, é baseada no fato de que os participantes da pesquisa podem não ter, após a conclusão do estudo, acesso ao medicamento no serviço de saúde de seu país ou, sequer, a cuidados de saúde de que necessitem⁴³. Essa preocupação é certamente maior em países em desenvolvimento, pois os participantes de pesquisa (e a própria população) são particularmente vulneráveis, em consequência de pobreza, analfabetismo, recursos limitados, acesso a

cuidados de saúde insuficientes, falta de familiaridade ou inexperience com pesquisa⁴⁴.

São caracterizados como vulneráveis, portanto, indivíduos incapazes de proteger seus próprios direitos, de forma relativa ou absoluta, e com capacidade de autodeterminação reduzida. Em pesquisa clínica, a vulnerabilidade social é uma questão ética, e se caracteriza por condições da vida cotidiana capazes de interferir na autonomia dos sujeitos da investigação, provocando riscos adicionais e prejudicando a capacidade de defesa dos interesses dos participantes em relação aos benefícios potencialmente obtidos¹⁵. A Resolução nº 196/96 define vulnerabilidade como o estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer motivos, tenham sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido¹⁴.

A implantação do fornecimento dos medicamentos em investigação após a conclusão da pesquisa é um aspecto mais complicado dessa questão do que parece a princípio, e uma série de entraves práticos, sejam regulatórios, éticos, legais ou logísticos se impõem diante, e até contra, sua efetivação. No Brasil, esse impasse gerou, além de uma série de questionamentos e exigências por parte dos CEPs, e da própria CONEP, um movimento de atores envolvidos, no sentido de entender melhor o tema, aperfeiçoar e aprofundar o seu estudo, por meio de fóruns diversos e apresentações em congressos e seminários.

A primeira discussão formal aconteceu durante o III Encontro de Comitês de Ética do Estado de São Paulo, em maio de 2005, realizado no Centro de Convenções Rebouças, em São Paulo^{45,46}. Ficou evidente, a partir daquele momento, a necessidade de ampliação do debate e consulta a todos os *stakeholders*, ou seja, todos os atores envolvidos no processo de pesquisa clínica, para identificar quais seriam os fatores motivadores da participação de pacientes nesses estudos, e o que pensava cada um deles a respeito de questões relativas ao fornecimento do medicamento do estudo, após sua conclusão. O próprio participante de pesquisa deveria ser consultado a respeito da questão em pauta: o acesso ao medicamento de estudo, geralmente algo novo e potencialmente superior ao arsenal

terapêutico disponível, seria um motivo forte para sua aceitação em participar do estudo?

A resposta não era clara, naquele momento. Mesmo a literatura internacional ainda começava a abordar o assunto, principalmente motivada pelos estudos multicêntricos internacionais conduzidos para o tratamento de pacientes HIV positivos e que, após a conclusão do estudo, nem sempre eram contemplados com a continuidade do tratamento⁴¹.

O tema vem sendo, portanto, incluído em várias reuniões e congressos, nacionais e internacionais, relacionados à pesquisa clínica e ética em pesquisa. Mesa-redonda foi conduzida em 2006, por ocasião do *42nd Drug Information Association (DIA) Meeting*, sobre o tema “*Post-trial access to study medication: is it feasible?*”, com a participação de representantes do Departamento de Bioética do *National Institute of Health*, NIH, Estados Unidos; da United Nations; da academia, e da indústria farmacêutica – Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica, SBMF. Naquela ocasião, havia muitas perguntas e poucas respostas⁴⁷. Como e quando aplicar o benefício recomendado pelas legislações e códigos de ética era ainda uma incógnita.

1.4.2 Diretrizes internacionais

Documentos nacionais e internacionais fazem referência ao tema do acesso pós-pesquisa e todos vêm sendo estudados cuidadosamente, na tentativa de encontrar melhor resposta para a questão. A Declaração de Helsinque, mundialmente aceita e reconhecida como documento de referência de ética em pesquisa biomédica, nada fala do tema em sua publicação original de 1964, pela Associação Médica Mundial (*World Medical Association*, WMA). Várias revisões são conduzidas posteriormente, com o objetivo de adaptá-la à evolução da ciência⁴⁸. São elas: Tóquio/Japão (1975), Veneza/Itália (1983), Hong Kong (1989), África do Sul (1996), Edimburgo/Escócia (2000) e Seul/Coréia do Sul (2008).

Somente na revisão da Declaração de Helsinque realizada em Edimburgo o tema relativo às obrigações pós-pesquisa é incorporado⁴⁹. O parágrafo 30 passa a citar: “[...] ao final do estudo, todos os participantes

devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo”. Uma nota de esclarecimento foi editada pela WMA, em 2004, dizendo: “É necessário, durante o planejamento do estudo, identificar meios para assegurar os procedimentos identificados como benéficos no estudo ou o acesso a outro cuidado apropriado”. Esses acordos devem ser descritos no protocolo do estudo, de modo que o CEP possa considerá-los/avaliá-los durante sua revisão e, conseqüente e evidentemente, antes do estudo começar.

O Brasil tem a oportunidade de sediar uma das reuniões da WMA, pela primeira vez, em agosto de 2008^{32,48,50}, quando se discute a sexta revisão da Declaração de Helsinque. Cerca de 400 médicos e pesquisadores participam dessa reunião, realizada em São Paulo, sob coordenação da Associação Médica Brasileira, AMB. Nessa revisão, destacam-se como principais temas de discussão: o uso de placebo em pesquisa, pesquisa com crianças e acesso ao medicamento ao término do estudo clínico. O novo texto é finalizado em Seul, na Coreia, em outubro de 2008, e a questão do fornecimento do medicamento do estudo pós-pesquisa é declarada em dois pontos do novo texto, nos parágrafos 14 e 33. No parágrafo 14, lê-se: “O protocolo deve descrever acordos pós-estudo para que os sujeitos de pesquisa tenham acesso às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou acesso a outros cuidados apropriados ou benefícios”. O parágrafo 33 cita: “Na conclusão do estudo, os pacientes nele incluídos têm o direito de ser informados sobre o resultado e compartilhar os benefícios decorrentes do estudo, por exemplo, acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados apropriados”³².

Outra importante diretriz internacional é a ditada pelo *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS, entidade não-governamental, sem fins lucrativos, criada em 1949, pela Organização Mundial da Saúde, OMS, e *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization*, UNESCO³². Em sua publicação de 1993, referente aos princípios de ética em pesquisa biomédica, cita que o produto em estudo deveria estar “razoavelmente disponível” para o país ou os habitantes da comunidade que hospedou o estudo e que exceções deveriam ser justificadas e acertadas por todos os envolvidos, antes do início da pesquisa.

Este texto, também revisado em 2002, resulta no seguinte: “[...] o patrocinador e o investigador devem fazer todo o esforço necessário para assegurar que qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado, seja colocado razoavelmente disponível para o benefício da população ou comunidade”^{51,52,53}. As diretrizes do CIOMS espelham as da Declaração de Helsinque, mas são, no entanto, mais rigorosas do que ela. A Declaração observa que o acesso pós-pesquisa é um benefício apenas aos sujeitos da pesquisa, enquanto o CIOMS amplia esse grupo, de modo a incluir a comunidade ou população de maneira mais ampla. Ao tratar da documentação da disponibilidade pós-pesquisa, a Declaração propõe que os preparativos para o acesso pós-pesquisa devam ser documentados no protocolo de pesquisa, enquanto o CIOMS exige que sejam incorporados ao Termo de Consentimento⁴⁹.

A OMS publicou, em 2000, as “Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética que Revisam Pesquisas Biomédicas”. Ao tratar do recrutamento de pacientes em estudos clínicos (item 6.2.6.6), é mencionada a necessidade de “[...] uma descrição da disponibilidade e da acessibilidade a qualquer produto bem sucedido de estudo para as comunidades em questão, após a pesquisa”⁵¹.

Outras diretrizes usualmente citadas são as do *Nuffield Council on Bioethics*⁵³ e o *National Bioethics Advisory Commission (NBAC)*⁵⁴ de 2001 e 2003, respectivamente. Ao tratar da responsabilidade dos patrocinadores, o primeiro documento acentua que os investigadores devem se comprometer, antes de começar um ensaio, a garantir que, após sua conclusão, os participantes tenham acesso às intervenções eficazes. Entretanto, também reconhece que a provisão do acesso dependerá de vários fatores, como a disponibilidade de alternativas, a ameaça que a doença traz e o custo de fornecer o(s) medicamento(s). E, para a pergunta sobre quem deveria ser responsável por fazer uma intervenção bem sucedida disponível, a resposta é: considera-se que a provisão de novos medicamentos ou cuidados de saúde seja primariamente responsabilidade dos governos⁵³. Já o NBAC recomenda que os projetos de pesquisa submetidos aos comitês de ética devam incluir uma explicação sobre como as novas intervenções serão disponibilizadas para alguma ou todas as populações dos países que

sediam a pesquisa, além dos próprios voluntários da pesquisa, quando se mostrarem eficazes, a partir da pesquisa⁵⁴.

Finalmente, a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, aprovada na 33ª sessão da Conferência Geral da UNESCO, em 2005, e assinada por 191 países, incluindo o Brasil, traz vários itens relacionados aos direitos dos sujeitos de pesquisas e às pesquisas experimentais. Entre eles, o Art. 15 observa que os benefícios resultantes de qualquer pesquisa científica devem ser compartilhados com a sociedade como um todo e, em especial, com países em desenvolvimento, no âmbito da comunidade internacional. Os benefícios podem assumir quaisquer das seguintes formas: (a) ajuda especial e sustentável, e reconhecimento aos indivíduos e grupos que participaram da pesquisa; (b) acesso a cuidados de saúde de qualidade; (c) oferta de novos diagnósticos e terapêuticas, ou de produtos resultantes da pesquisa; (d) apoio a serviços de saúde; (e) acesso ao conhecimento científico e tecnológico; (f) facilidades para geração de capacidade em pesquisa; (g) outras formas de benefício coerentes com os princípios dispostos na Declaração. Reforça ainda que os benefícios não devam constituir indução inadequada para estimular a participação em pesquisa⁵⁵.

1.4.3 Diretrizes nacionais

No Brasil, o estabelecimento de diretrizes para a pesquisa clínica começou na década de 1980, culminando com a publicação da Resolução 01/88, do Conselho Nacional de Saúde, CNS⁵⁶. Embora completa e bem desenhada, essa resolução teve pequeno impacto no ambiente de pesquisa e o CNS propôs nova diretriz em 1996: a Resolução 196, importante e fundamental documento na área de pesquisa biomédica¹⁴. A Resolução 196/96 traz, em vários parágrafos, citações que fazem menção direta ou indireta ao tema de acesso a medicamentos pós-pesquisa:

III.3 – Termos e Definições:

[...]

m) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão;

n) garantir o retorno dos benefícios obtidos através das pesquisas para as pessoas e as comunidades onde as mesmas forem realizadas;

[...]

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

[...]

V – Riscos e Benefícios:

[...]

V.3 tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime;

[...]

VI.3 – Protocolo de pesquisa:

[...]

h) apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa. A importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa.

A Resolução 251 do CNS, de 1997, cita o tema de forma mais explícita, em seu parágrafo IV (Protocolo de Pesquisa), item *m*:

deve-se assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.⁵⁷

Pouco após a reunião da WMA, no Brasil, sobre a revisão da Declaração de Helsinque, foi publicada, em 25 de setembro de 2008, a Resolução nº 404 do CNS (datada de 01 de agosto de 2008). Essa resolução cita que, considerando a responsabilidade do CNS na proteção da integridade dos sujeitos de pesquisa e as diversas diretrizes nacionais e internacionais existentes, “[...] todos os pacientes participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos identificados pelo estudo”, preservando-se a versão de 2000 daquela Declaração⁵⁸.

Importante, ainda, mencionar que o assunto “acesso à saúde” é citado também na Constituição Federal do Brasil, Seção II – Saúde, Art. 196:

A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação⁵⁹.

1.4.4 Questões práticas relacionadas ao fornecimento de medicamentos pós-pesquisa

A passagem das diretrizes para a prática clínica suscita uma série de dúvidas de interpretação e de aplicação, e transformam a solução dessa questão, que parece simples, em um primeiro momento, em um emaranhado de incertezas. O próprio termo “acesso” gera dúvidas de interpretação e foi evitado, neste trabalho, tendo sido substituído por “fornecimento”, na medida em que, por ser mais amplo, “acesso” gera discussões adicionais que fugiriam do tema propriamente dito, e agregariam complexidade desnecessária nesse momento. O termo “fornecimento” foi, portanto, empregado por ser mais direto e dizer respeito, objetivamente, ao fato de se/quando fornecer ou não o medicamento pós-pesquisa.

As dúvidas mais relevantes em relação ao tema são enumeradas a seguir:

- (i) Como definir e aplicar o termo utilizado na Declaração de Helsinque, ou seja, “o melhor método comprovado”;
- (ii) O que significa exatamente “razoavelmente disponível”, como descrito no CIOMS;
- (iii) Por quanto tempo deve o benefício ser assegurado e para que grupo de pessoas deve-se aplicar o benefício;
- (iv) De quem é a responsabilidade do fornecimento do medicamento de pesquisa, após a conclusão desta;
- (v) Como proceder com a utilização de medicamentos não registrados no país, fora do ambiente controlado da pesquisa clínica;

- (vi) Qual a possibilidade de indução indevida, ao assegurar ou oferecer a continuidade do fornecimento de medicamentos após a conclusão da pesquisa clínica;
- (vii) Que tipo de obrigação seria devida aos participantes de pesquisas precoces, como as de fase I e II, quando não há, obrigatoriamente, benefício direto ao paciente/sujeito de pesquisa;
- (viii) Como lidar com os estudos duplo-cegos, que representam a maioria dos estudos de fase III, em que não se sabe qual medicamento o paciente estava recebendo, quando o protocolo de pesquisa é encerrado.

Importante mencionar que os ensaios clínicos fazem parte da construção da evidência científica, a qual, no futuro, dará origem (ou não) às diretrizes de tratamento em cada área terapêutica. Poder-se-ia dizer que eles têm, portanto, um ciclo de vida, que começa com o desenho do estudo e culmina na publicação e, em caso de resultados significantes, na incorporação a consensos das diversas especialidades médicas. A Figura 4 mostra, esquematicamente, esse caminho. Evidentemente, concluída a fase de recrutamento de pacientes e respectivo acompanhamento do protocolo, ainda não é possível identificar se os resultados serão positivos ou não.

Figura 4. Ciclo de vida de um estudo clínico

1.4.5 Literatura disponível: artigos originais e revisões

Existem poucos estudos publicados sobre o acesso a medicamentos pós-pesquisa e, os que há são, na maioria, em HIV/AIDS, onde o tema nasceu.

Survey realizado em países em desenvolvimento, com pesquisadores da área de HIV/AIDS, publicado em 2001, conclui que a população de pacientes dos estudos deveria beneficiar-se da pesquisa, sendo que mais da metade dos profissionais consultados disseram que as intervenções (medicamentos para HIV) deveriam ser fornecidas à população da pesquisa depois do estudo, por um ano ou mais⁶⁰.

Estudo multicêntrico internacional *Evaluation of subcutaneous Proleukin® in a randomized international trial*, ESPRIT, do NIH, em pacientes com HIV/AIDS, publicado em 2002⁶¹, avalia o uso da interleucina-2 associada à terapia antiretroviral. Um subestudo do ESPRIT avalia aspectos éticos relacionados à condução de estudos clínicos fora dos Estados Unidos. Esse subestudo, realizado por meio de entrevistas por telefone com presidentes e membros de CEPs, além de investigadores de vários centros

de pesquisa ao redor do mundo, inclui também um questionário com participantes da pesquisa. Os dados desses subestudos revelam aspectos adicionais no que tange ao entendimento de um estudo clínico e do consentimento informado⁶² e, mais especificamente, do tema relativo ao acesso após a conclusão do estudo, conforme descrito a seguir⁶³.

No subestudo, questionários são aplicados por telefone ou e-mail, durante o mesmo período do estudo multinacional ESPRIT, do NIH: são completados 65 de 94 questionários enviados a membros de CEPs; 117 de 159 a pesquisadores, e 359 de 510 enviados a participantes da pesquisa⁶³. O questionário é constituído de quatro questões sobre disponibilidade dos medicamentos após o estudo, no caso dos pesquisadores e membros de CEPs, e de duas questões para os pacientes. Oitenta e três por cento dos participantes da pesquisa (dos quais 43% são da América Latina, Brasil incluído), 29% dos membros de CEPs e 42% dos pesquisadores respondem que os medicamentos deveriam ser fornecidos para todas as pessoas infectadas no mundo, se provados benéficos. A maioria dos participantes de pesquisa da Europa e América Latina opina que o medicamento deveria ser continuado, enquanto aqueles da América do Norte, Austrália e Tailândia dizem que o medicamento deveria ser disponibilizado a um preço que uma pessoa de posses médias pudesse comprar^{62,63}.

Questionamentos éticos e filosóficos sobre estudos clínicos também fazem parte dessa discussão, como abordado em trabalho de Hassani et al. Nele, os autores traçam, inclusive, um provocativo paralelo entre estudo em HIV/AIDS feito na Tailândia e os questionáveis experimentos de Tuskegee (1932-1972). Abordam a questão da “justiça distributiva”, do imperialismo ético e da cooperação entre o setor privado (indústrias) e o público (WMA, NIH, CDC etc)⁶⁴. A justiça distributiva refere-se ao que se considera ser socialmente justo com respeito à alocação de bens na sociedade e advoga igual quantidade de bens para todos os membros da sociedade⁶⁵.

Estudo qualitativo realizado por meio de *focus groups*, é conduzido no Quênia, em hospitais universitários e de referência, além de centros de saúde rurais, em um período de quatro meses. Participam 89 indivíduos, em 11 *focus groups* de três categorias: pacientes potenciais para estudos HIV/AIDS, pesquisadores clínicos e administradores⁶⁶. Os indivíduos são

recrutados até que 15 pessoas se voluntariam em cada grupo; a condução do *focus groups* é feita por dois guias separados (um para pacientes e outro para pesquisadores e administradores) e quatro facilitadores, orientados por um roteiro básico. A revisão independente dos grupos é realizada por quatro indivíduos. Como conclusão, é consistente o achado de que não seria razoável descontinuar o tratamento, após o final de um estudo em pacientes HIV/AIDS. Algumas situações em que seria aceitável descontinuar o tratamento são mencionadas: por recomendação do médico/pesquisador, se a cura se tornasse viável por alguma nova intervenção; devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento, e, finalmente, se estivesse claro, no consentimento informado, que o tratamento teria duração limitada. Caso a terapia não pudesse ser continuada, tratamento alternativo deveria ser disponibilizado⁶⁶.

Revisão sistemática de estudos clínicos inscritos em registros internacionais, de outubro de 2004 a abril de 2007 (www.clinicaltrials.gov e www.controlled-trials.com), conduzida por Cohen et al. nas áreas terapêuticas HIV/AIDS, malária e tuberculose, traz os seguintes resultados. Incluídos 312 estudos (alguns conduzidos no Brasil), a maioria em países desenvolvidos (56%), sendo 28% patrocinados por indústrias farmacêuticas e 72% com recursos públicos, apenas quatro (1,3%) mencionam provisões pós-estudo, e 59% relatam consentimento informado⁶⁷. Dentre os quatro, um deles cita que o medicamento pós-estudo seria fornecido pelos governos dos respectivos países. Outro relata que os participantes que se tornassem infectados com HIV, durante a pesquisa, receberiam aconselhamento de suporte, acompanhamento de CD4 e carga viral, educação sobre a infecção/doença HIV e acesso aos cuidados necessários, inclusive antirretrovirais, gratuitamente, se indicado. Não há, entretanto, atribuição de responsabilidade por essas provisões a qualquer instituição ou órgão público ou privado. Chama atenção a não definição prévia de provisão de tratamento após o estudo, assim como o fato de apenas 59% citarem a coleta de consentimento, hábito já consagrado há décadas em pesquisas com seres humanos.

Mais recentemente, Zong publica artigo em que discute a questão da continuidade do tratamento pós-pesquisa, citando todas as principais

diretrizes e recomendações internacionais a respeito, inclusive a Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde³³. Após cuidadosa reflexão, mencionando, por exemplo, que a provisão dos medicamentos em investigação, após a conclusão do estudo, não é necessária em algumas situações, mas é, entretanto, mandatória quando o paciente se beneficiou do tratamento e não tem alternativa de tratamento, o autor sugere uma parceria colaborativa entre os vários atores do cenário de pesquisa. Nesse modelo, o CEP aprovaria as condições de fornecimento após a pesquisa; o patrocinador organizaria a provisão dos medicamentos; o sistema de saúde local distribuiria e faria a monitoria dos pacientes; com ajuda dos pesquisadores, e, finalmente, os pacientes seriam ativamente envolvidos por meio de adequado seguimento das regras do fornecimento, comparecimento regular às visitas de acompanhamento e relato adequado de possíveis eventos adversos ocorridos.

Cianarello et al. publicam, em 2009, revisão sistemática de protocolos e consentimentos informados de estudos clínicos de fases III e IV com antirretrovirais, conduzidos entre 1987 e 2006, pela indústria ou não, com pacientes acima de 12 anos de idade, em estudos selecionados no www.clinicaltrials.gov e no registro ACTG *AIDS Clinical Trials Group*, ACTG, sendo o objetivo primário avaliar a menção a serviços pós-pesquisa. Documentos completos dos estudos são obtidos em 31 dos 65 estudos que preenchem os critérios de inclusão. Destes, 14 (45%) ensaios mencionam algum serviço pós-pesquisa: 12 (39%) citam medicamentos do estudo (dez deles oferecem o medicamento em investigação) e cinco (16%) mencionam cuidados de saúde. Outros tópicos são mencionados mais frequentemente, como pagamento pela participação no estudo (74%) ou cuidados com injúrias causadas pela pesquisa (94%). Os autores concluem que esforços devem ser feitos para que haja descrição clara dos procedimentos após a conclusão do estudo, nos protocolos e nos consentimentos⁶⁸. Os autores comentam ainda que as decisões sobre serviços pós-pesquisa são complexas, pois não há consenso sobre o que fornecer, para quem e por quanto tempo. Dos dez estudos que indicam oferecimento de medicação após o estudo, oito o fazem com patrocínio da indústria, embora apenas sete deles sejam patrocinados por ela; seis oferecem o medicamento a todos os

participantes da pesquisa até que ele esteja disponível comercialmente, ou por um período definido, e dois deles somente aos pacientes que completaram o estudo no braço experimental. Essa diversidade de ações reflete as diferenças de interpretação das diretrizes em vigor⁶⁸.

No Brasil, Cabral et al. abordam o tema da oferta pós-pesquisa, também com foco predominante em estudos na área de HIV/AIDS⁶⁹. No artigo, os autores avançam em relação aos comentários usuais e acrescentam que tornar o produto de uma pesquisa razoavelmente acessível não é suficiente para evitar a exploração do participante, na maioria dos casos. Segundo eles, quando o risco da pesquisa é elevado para o indivíduo, esse princípio não é suficiente para assegurar a não exploração.

Usualmente, fala-se apenas dos benefícios assegurados aos pacientes, deixando-se de lado a importante preocupação que deve existir com os possíveis riscos de um medicamento ainda não completamente estudado. Questão relacionada ao tema é abordada em reunião realizada em 2007, pela Associação Brasileira de Pesquisa Clínica, ABPC, em São Paulo. Nessa reunião, é mencionado o caso de um hipoglicemiante oral, então em estudo para pacientes com Diabetes tipo II, com benefício da continuidade do tratamento oferecida aos pacientes que participaram da pesquisa. Algum tempo depois, é observada incidência aumentada de câncer de bexiga nos pacientes que receberam o medicamento, quando comparados com o grupo controle. O desenvolvimento do produto é interrompido e os pacientes que fizeram parte da pesquisa e continuaram, voluntariamente, recebendo o medicamento, após a conclusão do estudo, estão sendo seguidos rigorosamente desde então, devido ao risco descrito. Falit & Gross também discutem a questão dos riscos envolvidos e da proteção ao paciente, em artigo de 2008 sobre o acesso de pacientes terminais a drogas experimentais, ressaltando a importância da minimização dos danos, em busca de adequado balanço na seleção do tratamento desses pacientes⁷⁰.

Lacativa et al. publicam, em 2008, o resultado de estudo transversal em centro de pesquisa ambulatorial, no Rio de Janeiro, no qual um questionário autoexplicativo é utilizado para anotação de respostas para perguntas que objetivam avaliar como os pacientes de pesquisa percebiam a

sua participação em pesquisa naquele centro, e o que os motivava a participar⁷¹. No momento da pesquisa, 692 pacientes participavam de pesquisa naquele centro e os pacientes foram recrutados até atingir 100 questionários completos. Uma das questões investiga especificamente o motivo pelo qual os pacientes aceitaram participar da pesquisa. Cinquenta e nove por cento respondem que o principal motivo era saber mais sobre sua própria saúde, e 47% dizem que seria para beneficiar outras pessoas no futuro. Falta ou dificuldade de atendimento médico em sua cidade é citada por 21% dos entrevistados; receber medicamentos e realizar exames de graça é uma das opções de 16% dos entrevistados (observação: os pacientes podiam responder com mais de uma alternativa). Esse estudo é, seguramente, um importante e inicial passo na discussão desse tema em nosso meio, principalmente por ser o único a trazer dados primários coletados com pacientes, em nosso país.

Em 2007 e 2008, três artigos de revisão sobre o tema são publicados no Brasil, abordando os temas aqui apresentados, propondo algumas soluções e, ao mesmo tempo, estimulando o debate e reconhecendo essa discussão como nova e ainda controversa, no ambiente da ética nacional e internacional^{34,49,72}. Dois deles, publicados respectivamente por Schroeder e Schlemper-Jr, discutem o tema do acesso após a pesquisa^{49,72}, citando diretrizes nacionais e internacionais, e ponderando sobre aspectos positivos e negativos desse acesso. Ambos oferecem oportunidade para discussão adicional. O terceiro trabalho, de Goldim, faz uma revisão sobre o fornecimento dos medicamentos após a pesquisa, mas o inclui em tema mais amplo, que é o uso de drogas ainda experimentais em assistência, por meio de extensão da pesquisa, ou de uso compassivo, ou de acesso expandido³⁴.

1.4.6 Tipos de fornecimento do(s) medicamento(s) do estudo, após a conclusão do ensaio clínico, atualmente disponíveis no Brasil

Atualmente, no Brasil, existem basicamente três maneiras de assegurar o acesso ao medicamento em investigação, após a conclusão de estudos clínicos³⁴:

- (i) Acesso Expandido, por meio da RDC nº 26 de 1999, da ANVISA⁷³: versa exclusivamente sobre doenças para as quais não existe alternativa terapêutica disponível e/ou sobre doenças que possam ameaçar a vida;
- (ii) Extensão do Estudo Clínico: é a proposta de prorrogação ou continuação da pesquisa com os mesmos sujeitos recrutados, sem mudança essencial nos objetivos e na metodologia do projeto original; definida tanto pela ANVISA⁷⁴ como pelo CNS⁷⁵;
- (iii) Doação de Medicamento, em comunicado disponível no site da ANVISA³⁷. No sentido de viabilizar a Resolução nº 251 do CNS, esse comunicado define como prosseguir o fornecimento de medicamentos de estudos clínicos, após sua conclusão, quando indicado.

Ainda assim, muitos casos geram dúvidas, na medida em que várias situações não são cobertas por uma dessas opções e nem todos os atores são suficientemente esclarecidos a esse respeito. Em trabalho recentemente publicado, Goldim ressalta que

apesar dos desafios éticos, legais e operacionais, o uso assistencial de drogas ainda experimentais tem um importante papel no atendimento de demandas de saúde da sociedade e das pessoas individualmente⁵⁶.

Cabe à sociedade viabilizar maneiras para que esse uso possa ser feito adequadamente. Há um problema nisso, e ele reside na forma e profundidade da interpretação do tema, que pode ser restritiva, ou seja,

simplesmente disponibilizar o produto no país, registrando-o por meio das agências regulatórias; ou pode ser mais ampla, quer dizer, doação totalmente gratuita aos sujeitos de pesquisa ou mesmo a todos os pacientes. Aqui emerge a confusão de papéis que ora permeia a discussão.

As Figuras 5 e 6 demonstram a passagem da assistência ou prática clínica habitual para um ambiente de pesquisa e, em seguida, o retorno do paciente de pesquisa para a prática clínica usual.

Figura 5. Esquematisação da passagem da assistência à pesquisa clínica, quando um protocolo tem início

Figura 6. Esquematisação do retorno dos pacientes de pesquisa para a assistência, quando concluído um ensaio clínico

Nesse contexto, o protocolo de pesquisa é parte da formação de evidências científicas, e difere, portanto, da evidência final, formada por artigos e outras publicações que podem se transformar em diretrizes e consensos. Adicionalmente, o foco do tratamento é o paciente e, na pesquisa clínica, é o medicamento. Dessa forma, terminada a pesquisa, os pacientes talvez prefiram ser “tratados” e não continuar, por mais tempo, em “pesquisa”.

1.5 Justificativa deste estudo

Por que o tema da oferta de medicamento pós-pesquisa aparece nesse momento? Após o advento da epidemia da AIDS e da organização de grupos de pacientes e familiares, surge demanda para tornar possível a continuidade do tratamento com as drogas experimentais após o término dos estudos⁶⁸. Ao mesmo tempo, as mais importantes diretrizes internacionais sobre ética em assistência à saúde concordam em dois pontos: primeiro, o acesso aos medicamentos pós-pesquisa é um prerequisite para a pesquisa ética no século XXI; segundo, a forma de acesso deve ser discutida e decidida antes do início do estudo⁴⁹. Ainda não há consenso, entretanto, sobre a determinação de quem são os beneficiários e de que forma o benefício será concedido.

Pesquisas clínicas vêm sendo conduzidas há muitos anos e esse tema não era uma preocupação até pouco tempo. O atual apelo pelas obrigações após a pesquisa está relacionado, provavelmente, ao aumento dos ensaios clínicos realizados nos países em desenvolvimento e, conseqüentemente, ao receio de exploração dessas populações, no processo de realização dos mesmos. Nesses países, o fim da pesquisa pode representar uma interrupção traumática na relação entre o investigador e o sujeito de pesquisa, uma vez que a participação em um ensaio clínico pode ser o único meio de acesso a cuidados de saúde, e a finalização do estudo poderia representar a interrupção dos cuidados sanitários⁴⁹. Quanto maiores as necessidades de saúde de uma população e mais eficaz o novo

procedimento ou medicamento em estudo para a saúde do paciente, mais fortes deveriam ser as obrigações de assegurar o acesso após a pesquisa.

O Brasil, país que vem ganhando destaque entre as nações emergentes, não pode mais ser comparado, felizmente, a países onde não existe acesso universal à saúde. Aqui, esse direito é garantido pela Constituição Federal de 1988, Artigo 196⁵⁹. Outro ponto em que o Brasil se destaca dos demais países em desenvolvimento é a histórica tradição da defesa ética dos participantes de pesquisas, por meio de resoluções éticas fortes e da dupla aprovação ética, necessária aos projetos de pesquisa clínica, ao menos naqueles que recebem patrocínio internacional.

A discussão sobre o tema *Fornecimento de medicamentos após a pesquisa* é empolgante, complexa e, acima de tudo, necessária. Foi, inclusive, ampliada com a nova revisão da Declaração de Helsinque, adotada em 2008. A opinião do paciente, assim como dos demais atores participantes desse cenário de pesquisa, é fundamental e deve ser ouvida e ampliada, principalmente porque a maioria dos estudos conduzidos sobre esse tema foca sua atenção na área de HIV/AIDS, sem dúvida uma área de preocupação, mas, certamente, não a única. Estudos conduzidos com patologias crônicas, como diabetes, hipertensão arterial, artrite reumatóide, osteoporose, apenas para citar algumas, têm trazido constantes desafios a pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores, no que concerne à continuidade do tratamento após a conclusão do estudo. Identificar as reais expectativas dos pacientes e demais atores, em muito ajudará a compreender e, provavelmente, equacionar a questão do acesso aos medicamentos após o estudo.

Considerando-se que a maior fonte de dúvidas é relativa à continuidade do tratamento em doenças crônicas, a proposta deste trabalho foi a de estudar duas doenças: *Diabetes mellitus*, DM, representando um exemplo de doença crônica, e HIV/AIDS, uma vez que a quase totalidade dos estudos publicados a esse respeito, o é na área de HIV/AIDS. É importante, portanto, fazer o paralelo com o que já existe de informação na literatura mundial, sendo a AIDS, indiscutivelmente, a área com maior base de dados disponível.

Este estudo foi desenhado, portanto, para avaliar a opinião de representantes dos principais grupos de *stakeholders* desse cenário de pesquisa clínica. Como pontuado anteriormente, em um sentido amplo, a definição de *stakeholder* se refere a qualquer indivíduo que possa afetar a consecução dos objetivos do grupo; em um sentido mais estrito, refere-se a qualquer grupo ou indivíduo do qual depende uma organização para sua sobrevivência no tempo⁷⁶. Dessa forma, eles se encontram no ponto de intersecção que é o motivo desta pesquisa.

Finalmente, é importante insistir que, considerando-se a complexidade do tema “acesso” e do entendimento do seu significado e abrangência, optou-se por utilizar o termo “fornecimento” do medicamento após a pesquisa, termo mais direto e que elimina algumas ambiguidades que poderiam resultar da utilização de “acesso”, as quais serão discutidas no decorrer deste trabalho.

2 OBJETIVOS

1. Identificar as questões envolvidas na continuidade do fornecimento de medicamentos após a conclusão de ensaio clínico;
2. Analisar a perspectiva de atores que compõem o cenário da pesquisa clínica nacional em relação ao fornecimento de medicamentos pós-pesquisa.

3 MÉTODOS

3.1 Elaboração dos instrumentos de coleta (questionários)

As opiniões dos principais atores (*stakeholders*) da pesquisa clínica, a saber, pesquisadores, membros de CEPs, patrocinadores e pacientes, foram avaliadas por meio de questionários enviados pela Internet. Três questionários foram utilizados: um para pacientes, outro para pesquisadores e um terceiro para os demais entrevistados (patrocinadores e membros de CEPs).

Originalmente, buscou-se padronizar os questionários, mas, na prática, isso não foi possível, dado os diferentes perfis dos entrevistados. Ainda assim, procedeu-se à uniformização das perguntas, sempre que possível. Os questionários foram baseados naqueles já utilizados na literatura, como do estudo ESPRIT⁶¹ e seus subestudos éticos, mencionados no capítulo anterior; de estudo publicado por Lacativa et al.⁷¹ (2008), além de entrevistas e reuniões, realizadas com vários especialistas da área de pesquisa clínica. Algumas questões foram modificadas em relação aos questionários originais, e outras foram acrescentadas, visando à: (i) adaptação na redação ou tradução das perguntas, (ii) retirada de questões não relacionadas aos objetivos do projeto atual, (iii) inclusão de outros temas, além dos relativos a HIV (uma vez que a maioria dos dados publicados acontecem nessa área terapêutica, tendo sido, portanto, a fonte de consulta) e ligados à área de doenças crônicas, como diabetes, hipertensão arterial, osteoporose, entre outras.

O instrumento de coleta final consistiu de 20 questões (24 para os pesquisadores e CEPs), a maioria de múltipla escolha. O questionário cobriu quatro domínios: (i) características demográficas dos participantes; (ii) experiências e satisfação com o termo de consentimento livre e esclarecido, bem como seu processo de aplicação; (iii) motivo para decidir participar de pesquisa clínica; (iv) opiniões e impressões sobre a continuidade do tratamento após a conclusão do estudo.

Considerando-se que a qualidade do instrumento de coleta de informações é fundamental para o resultado que se pretende obter em qualquer pesquisa, todo cuidado foi tomado no desenho do questionário^{77,78}. Assim como se aconselha o uso do *Consolidated Standards of Reporting Trials*, *CONSORT Statement* para estudos clínicos randomizados (www.consortstatement.org), nesta pesquisa os questionários foram desenhados, seguindo as orientações do *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, *STROBE*⁷⁹, que descreve as diretrizes recomendadas para relato de estudos observacionais (www.strobe-statement.org), e do *Checklist for Reporting Results of Internet e-Surveys*, *CHERRIES*⁷⁷, que orienta o relato de inquéritos pela Internet. Este pode ser utilizado para questionários eletrônicos, administrados pela Internet ou intranet, pela web ou simplesmente por meio de correio eletrônico (e-mails)^{77,79}.

3.2 Aprovação ética do projeto

O projeto e documentos complementares (TCLEs, questionários e cartas introdutórias) foram submetidos à avaliação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa, CAPPesq, o CEP do HCFMUSP, recebendo o número 0225/09. Foi aprovado em 02 de abril de 2009, sendo, posteriormente, submetido uma segunda vez, devido a mudanças no conteúdo e formato dos questionários, oriundas dos comentários feitos pela “banca de juízes” (avaliação piloto dos questionários). A aprovação definitiva ocorreu em 21 de agosto de 2009. Ambas as aprovações podem ser verificadas no Anexo A: primeira aprovação do CEP em 02 de abril de 2009; segunda aprovação em 21 de agosto de 2009, respectivamente.

Os entrevistados pela Internet (pesquisadores, membros de CEP e patrocinadores) receberam o TCLE anexado na mensagem com o questionário. Uma vez respondido, e devolvido completo, estava implícito que a participação fôra aceita, tornando desnecessário retorná-lo juntamente com o questionário. Os pacientes responderam questionário impresso. Foram orientados e informados antes da assinatura do TCLE, e de iniciar o preenchimento do questionário.

3.3 Avaliação piloto dos questionários

A aplicação dos questionários foi precedida de pré-teste (avaliação piloto do questionário), realizado com pessoas leigas, no caso do questionário para pacientes, e com alguns especialistas na área, para os demais questionários, objetivando a: (i) avaliar aspectos pertinentes à clareza de formulação das perguntas; (ii) possíveis resistências em responder determinadas questões; (iii) adequação e suficiência das opções de resposta; (iv) clareza das instruções contidas nas perguntas e outras formas de esclarecimento; (v) adequação da sequência e transição dos blocos temáticos e de sua diagramação, e (vi) tempo necessário para o preenchimento.

Os questionários foram, portanto, submetidos a pessoas com diferentes formações (“banca de juízes”), a saber: dois advogados com experiência em pesquisa clínica, dois membros de CEPs, dois pesquisadores, quatro patrocinadores (3 de indústria e um de uma CRO) e uma secretária. O texto introdutório da mensagem enviada com os questionários, descrito no Anexo B deste trabalho, solicitava a tais pessoas o prazo de quinze 15 dias, aproximadamente, para um retorno com comentários, sugestões e críticas.

As sugestões e comentários foram tão valiosos e repletos de boas ideias que não houve dúvida em aceitar boa parte deles, ainda que isso acarretasse dilatação do tempo do projeto, devido à necessidade de nova submissão à CAPPesq (CEP do HCFMUSP).

3.4 População estudada (Plano de amostragem)

3.4.1 Unidade e procedimento da amostragem (definição e seleção de entrevistados)

Os *stakeholders* entrevistados neste estudo foram: pesquisadores clínicos nas áreas de DM e HIV/AIDS; membros de CEPs e da CONEP; patrocinadores privados (indústrias farmacêuticas e CROs) e governamentais (CNPq, FINEP, DECIT/SCTIE/MS e Fundações de Apoio à

Pesquisa), e pacientes (das áreas terapêuticas já mencionadas, isto é, diabetes e AIDS).

A identificação de cada grupo de entrevistados foi realizada da seguinte maneira:

a) Pesquisadores

O caminho traçado para identificação dos pesquisadores clínicos começou com a busca na Plataforma *Lattes*, do CNPq (www.cnpq.br). Entretanto, a avaliação inicial dos resultados apontou para o fato de que, talvez, esse não fosse o melhor método de busca desse tipo de profissional. A busca foi realizada na Plataforma *Lattes* por assunto (DM ou HIV/AIDS), nas bases de “doutores”, sem filtro, resultando em cerca de 3.500 pesquisadores para diabetes e de 3.700 para HIV. Com o filtro para “presença no diretório de grupos de pesquisa”, resultaram cerca de 2.500 currículos em cada uma das áreas, sendo que esses números não mudaram após novo filtro para atividade profissional (pesquisa e desenvolvimento). Aqueles currículos não refletiam, entretanto, o trabalho na área de pesquisa clínica propriamente dita, pois vários “pesquisadores clínicos” não possuíam qualquer experiência em pesquisa clínica, apesar de o cruzamento assim apontar. Optou-se, então, pela realização de um filtro adicional, incluindo “pesquisa clínica” e a doença em questão: diabetes, por exemplo. O resultado apontou para cerca de 190 pesquisadores, quando selecionados apenas doutores, e cerca de 240, sem essa seleção. Entretanto, muitos dos selecionados eram não-médicos, o que não os qualificava para a lista de pesquisadores, uma vez que o pesquisador principal de qualquer pesquisa clínica deve ser médico (ou dentista, as duas únicas profissões com permissão de prescrição), de acordo com as leis brasileiras.

Se o tema do projeto não fosse fornecimento de medicação após a pesquisa, até seria possível avaliar outro tipo de pesquisa clínica (não medicamentosa), mas não era esse o caso.

O caminho alternativo encontrado foi buscar a lista de pesquisadores entre os patrocinadores de estudos clínicos, ou seja, a indústria farmacêutica e/ou as CROs. São elas que, de fato, detêm tais listas, pelo próprio trabalho

que realizam de encontrar profissionais com experiência em *Good Clinical Practices*, GCP (em português, Boas Práticas Clínicas).

A seleção dos pesquisadores, portanto, foi realizada por meio de consulta a três fontes:

- (i) Equipes de pesquisa clínica das indústrias farmacêuticas pertencentes à Interfarma, entidade que congrega as 27 empresas de pesquisa do ramo farmacêutico, sediadas no Brasil, usualmente multinacionais (www.interfarma.org.br). Considerando-se que, na última década, principalmente, algumas empresas farmacêuticas nacionais também começaram a desenvolver pesquisa clínica no Brasil, devido ao bem-vindo crescimento do setor de inovação e P&D (Pesquisa e Desenvolvimento) no país, consultou-se, na época, a Federação das Indústrias Farmacêuticas do Brasil, Febrafarma, entidade extinta alguns meses depois, a qual agregava todas as empresas do ramo farmacêutico, nacionais e multinacionais. Buscava-se conhecer empresas nacionais que deveriam ser adicionadas à lista de patrocinadores de pesquisa clínica no Brasil. Foram, então, incluídas outras cinco empresas, não pertencentes à Interfarma, mas que vêm realizando pesquisa no Brasil, de acordo com os dados colhidos junto à Febrafarma;
- (ii) Representantes de CROs (ou ORPCs, isto é, as Organizações de Pesquisa Clínica) no Brasil, que também trabalham com seleção de centros de pesquisa em nosso país. A lista de CROs foi obtida junto à Associação Brasileira de CROs, ABRACRO. Mensagem explicativa foi enviada a ambos os grupos (indústrias farmacêuticas e CROs), por e-mail, solicitando informações referentes aos pesquisadores que com eles trabalhavam nas áreas de diabetes e HIV/AIDS, conforme modelo descrito nos Anexos deste trabalho.
- (iii) Adicionalmente, uma busca foi realizada junto à página do registro internacional de pesquisas clínicas,

www.clinicaltrials.gov, pensando-se em pesquisadores que, eventualmente, não trabalhassem com indústrias ou CROs, mas individualmente, ou em grupos acadêmicos. A busca seguiu o caminho: *search for clinical trials > basic search: Brazil AND HIV ou diabetes mellitus (all studies)* e, em cada estudo identificado, *contacts and locations*. Nomes e e-mails de investigadores que participam/participaram de ensaios clínicos com estas duas doenças no Brasil foram coletados. Essa pesquisa foi realizada entre 19 e 25 de maio de 2009, resultando nos números apresentados na Tabela 1, abaixo. Nos casos em que os pesquisadores identificados no *clinicaltrials.gov* não estavam na lista previamente obtida junto às indústrias farmacêuticas e CROs, foram adicionados a ela.

Tabela 1 - Número de pesquisadores identificados no *www.clinicaltrials.gov* não constantes da lista original de pesquisadores

	Diabetes	HIV	AIDS
Número de estudos no Brasil, em andamento ou já concluídos	146	88	91
Número de pesquisadores não constantes nas listas obtidas junto às indústrias e CROs	11	0	0

Fonte: *www.clinicaltrials.gov*

Carta introdutória foi enviada aos entrevistados, juntamente com o TCLE e o questionário (disponíveis, respectivamente nos Anexos B, C e D deste projeto).

b) CEPs

A identificação de membros de CEPs e da CONEP foi conduzida a partir de lista de CEPs credenciados junto à CONEP, disponível na sua página da Internet, em maio de 2009. O contato com cada um deles aconteceu por meio do(s) e-mail(s) disponível(is) na página da CONEP. Assim como ocorrera com os pesquisadores, mensagem introdutória foi enviada a cada um dos CEPs, conforme consta no Anexo B.

c) Patrocinadores

Os patrocinadores privados foram selecionados pelo critério acima mencionado, na identificação dos pesquisadores:

- (c.1) Indústrias farmacêuticas pertencentes à Interfarma, entidade que reúne as empresas de pesquisa do ramo farmacêutico, adicionadas a algumas empresas não pertencentes à Interfarma (www.interfarma.org.br), mas que vêm realizando pesquisa no Brasil, de acordo com dados colhidos junto à Federação das Indústrias Farmacêuticas do Brasil, Febrafarma. Foram identificadas 32 indústrias (27 multinacionais e 5 nacionais);
- (c.2) Representantes de CROs no Brasil, os quais, ainda que não “patrocinadores”, atuam como representantes daqueles no país. As informações foram obtidas junto à ABRACRO, sendo que 21 CROs foram identificadas;
- (c.3) Patrocinadores públicos (agências de fomento) foram identificados como segue: CNPq, FINEP, DECIT/SCTIE/MS e Fundações de Apoio à Pesquisa (FAPs). No caso das FAPs, sua identificação foi realizada por meio da página do CONFAP (Confederação das FAPs): 22 FAPs foram identificadas, e seus endereços eletrônicos anotados. Para as FAPs

que não apresentavam contato eletrônico do presidente ou diretor científico na página da internet, procurou-se entrar em contato por meio de telefone e/ou item “fale conosco” da página consultada. Dezesseis delas responderam, perfazendo um total de dezenove patrocinadores públicos (somados CNPq, FINEP e DECIT). Como nos demais casos, carta introdutória foi enviada pela Internet aos endereços eletrônicos obtidos, solicitando-se prazo para resposta.

d) Pacientes

Finalmente, os pacientes. O caminho escolhido foi solicitar apoio dos próprios pesquisadores que participaram da pesquisa. Na mensagem a eles enviada (Anexo B), com convite e apresentação do projeto, foi incluído um texto referente aos pacientes, perguntando-lhes se concordavam em submeter o questionário a seus pacientes que já houvessem participado ou estivessem participando de pesquisas clínicas. Nos casos em que houve aceitação, vinte questionários (e respectivos TCLEs) foram enviados, por correio convencional, aos pesquisadores. Ressalte-se que os únicos atores (*stakeholder*) a responder o questionário em papel foram os pacientes, pois seria difícil e, talvez, inviável fazê-lo pela Internet. Os demais questionários (pesquisadores, patrocinadores e membros de CEPs) foram enviados e respondidos eletronicamente.

3.4.2 Tamanho da amostra

Neste estudo, trabalhou-se com amostras não-probabilísticas, ou seja, amostra por conveniência, em que os atores são selecionados convenientemente, segundo determinado critério. Procurou-se gerar amostras que representassem, de forma adequada, a população da qual foram extraídas, sendo os elementos integrantes selecionados por

julgamento de valor e/ou critério de acessibilidade, e não por questões de randomização estatística.

No caso dos pacientes, trabalhou-se também com amostra por conveniência, mas eles foram selecionados pelos pesquisadores que participaram das entrevistas e se dispuseram a coletar as informações junto a seus pacientes atuais ou anteriores de pesquisa clínica. O TCLE foi enviado juntamente com o questionário específico para pacientes, em papel, por correio (20 para cada pesquisador que aceitou aplicar o questionário a seus pacientes, sendo que mais questionários poderiam ser enviados caso o pesquisador solicitasse). De dois meses foi o prazo originalmente concedido para o retorno dos questionários, devendo ser devolvidos também pelo correio convencional, pelos pesquisadores. Pacientes que estivessem participando de pesquisa, ou que tivessem participado de pesquisa clínica nos últimos cinco anos, foram convidados a responder o questionário, depois de devido preenchimento do TCLE, previamente aprovado pelo CEP da instituição coordenadora deste estudo (HCFMUSP). A confidencialidade dos participantes foi assegurada pelo anonimato dos questionários.

A representatividade da população estudada deve ser avaliada por grupo de *stakeholders*. Quanto aos membros de CEPs, pode-se dizer que a amostra é considerada representativa, uma vez que todos os CEPs então credenciados pela CONEP foram convidados, e seu presidente ou coordenador deveria responder o questionário ou então repassá-lo a quem julgasse mais adequado em seu CEP. No caso dos patrocinadores, o mesmo comentário se aplica, uma vez que todas as empresas farmacêuticas e todas as CROs foram convidadas, na pessoa de seu diretor ou alguém que ele/ela designasse. No caso dos pesquisadores, embora fossem coletados todos os possíveis nomes da população existente, aqueles que não apresentavam um endereço eletrônico disponível foram excluídos da amostra, e isso pode ter levado a uma amostra não representativa da população total. O mesmo é válido para o grupo de pacientes, uma vez que eles não foram selecionados por critério outro além da disponibilidade do pesquisador em fazer a entrevista. Certamente, a população de pacientes em pesquisa clínica no Brasil, mesmo apenas entre portadores de Diabetes ou HIV/AIDS, é muito maior e mais diversificada do que a que se

disponibilizou a participar do estudo. Dessa forma, a população de pacientes que participou do estudo não pode, sem dúvida, ser considerada representativa do universo de pacientes no Brasil.

Foram excluídos do estudo os potenciais participantes cujos endereços eletrônicos não foram identificados. Dessa forma, a população construída resultou, em alguns casos, diferente da população-alvo (inicial), uma vez que o endereço eletrônico disponível era pré-requisito para esta pesquisa.

3.5 Método de envio dos questionários

Projetos desse tipo, envolvendo entrevistas, questionários e públicos diversos, são usualmente realizados por meio de telefone, por entrevistas pessoais ou pelo correio (*paper-and-pencil questionnaires*). Neste caso, optou-se pelo meio eletrônico. *Surveys* (inquéritos, levantamentos) por Internet podem ser realizados de duas formas: enviando-se o questionário por e-mail (caso deste trabalho) ou postando-se o questionário na web (*web-based survey*, no formato HTML).

Os participantes deste estudo foram, portanto, convidados a participar por correio eletrônico, formatado por meio de listas de distribuição (*mailing lists*). Uma correspondência (mensagem) foi enviada a todos, explicando os motivos da pesquisa; apresentando o questionário e o TCLE, e solicitando o consentimento para sua participação. O retorno do questionário preenchido já trazia em si o significado de que o consentimento havia sido dado. Pediu-se o retorno do questionário em três semanas.

A participação na pesquisa foi voluntária e nenhum incentivo material foi oferecido para o preenchimento dos questionários. Como recomendado na literatura, utilizou-se, como “incentivo”, uma carta introdutória (já mencionada), enviada por correio eletrônico da Universidade de São Paulo, USP, com nome da pesquisadora e orientador, *link* da página da CAPES com referência ao projeto de doutorado em questão e pequena explicação sobre o projeto. Além disso, foi enviado um lembrete (segundo envio), prolongando o prazo para resposta por mais 15 dias e agradecendo àqueles que já haviam, eventualmente, respondido o questionário. Um lembrete

adicional foi feito (terceiro envio), apenas para aqueles que ainda não haviam respondido anteriormente o questionário.

3.6 Análise estatística

A análise dos dados foi descritiva e não-inferencial, por se tratar de amostragem por conveniência (não-probabilística). Para construção do banco de dados, usou-se o programa EpiData versão 3.0, de 2003, em português. A entrada de dados no banco foi realizada duas vezes, por pessoas diferentes. Após a dupla entrada, foi feita a validação de dupla entrada, comparando-se ambas as entradas e voltando ao banco toda vez que havia alguma discrepância.

As questões foram descritas com uso de frequências absolutas e relativas, segundo os diferentes grupos (pesquisadores, CEPs, patrocinadores e pacientes). Para as questões com escala de Likert (gradiente de cinco possíveis respostas), foi realizado o teste de Kruskal-Wallis⁸⁰. Quando diferenças estatisticamente significativas foram observadas no teste de Kruskal-Wallis, comparações múltiplas não-paramétricas foram realizadas para completar a análise⁸⁰. Para as questões com respostas nominais (não-Likert), foram verificadas as associações entre os grupos, com uso do teste qui-quadrado (habitualmente) ou teste de razão de verossimilhança, em caso de números muito pequenos ou mesmo zero⁸¹. Para verificar, em cada bloco de perguntas, qual o aspecto mais importante por parte de cada grupo, foi realizado o teste de Friedman, seguido de comparações múltiplas não-paramétricas para medidas repetidas⁸⁰.

A comparação entre questões com alternativas iguais, porém formuladas com objetivos diferentes (por exemplo, o que é informado *versus* o que se gostaria que fosse informado), foi realizada por meio do teste de Wilcoxon pareado, para cada item dessas questões⁸¹.

Como foram entrevistados pesquisadores e pacientes em duas áreas terapêuticas (Diabetes e AIDS/HIV), as respostas foram adicionalmente comparadas entre os tipos de doença, para que se pudesse verificar a existência de associação entre as questões e a doença. Para os itens com escala de Likert, foi realizado teste de Mann-Whitney⁸¹ e, para as demais

perguntas, foram realizados testes de qui-quadrado, ou da razão de verossimilhança, ou o teste exato de Fischer, sendo que os dois últimos para amostras insuficientes à aplicação do teste qui-quadrado.

Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 População-alvo e população construída

A população-alvo (*target*), isto é, o grupo de indivíduos que constituíram objeto deste estudo, no caso dos pesquisadores, foram todos os pesquisadores de DM e HIV/AIDS do Brasil. Já a população construída (*frame population*), ou seja, a população de fato acessível ao pesquisador, foi a constituída pelos pesquisadores com e-mail disponível e válido, o que, infelizmente, reduziu razoavelmente o tamanho da amostra.

No caso dos membros de CEPs e patrocinadores, a população-alvo foi exatamente igual à população construída, uma vez que todos dispunham de endereço eletrônico acessível.

No caso dos pacientes, o questionário foi entregue pessoalmente pelo pesquisador e respondido em papel pelo paciente. Nesse grupo, não chegou a se constituir, portanto, uma população-alvo, uma vez que, se constituída, deveria ser o total de pacientes atualmente em pesquisa clínica (ou que haviam participado de pesquisas clínicas nos últimos anos), no Brasil, nos campos de DM e/ou HIV. A população construída foi derivada da disponibilidade dos pesquisadores e, dessa forma, não se pode dizer que seja representativa da população de pacientes de pesquisa clínica no país.

4.2 Taxas de resposta obtidas nas várias fases da pesquisa

A taxa de resposta foi calculada de maneira objetiva e simples, como descrito a seguir:

$$\text{Taxa de resposta} = \frac{\text{Questionários recebidos (retornados)}}{\text{Questionários enviados}}$$

O primeiro resultado a ser comentado em termos de taxa de resposta foi o percentual de resposta dos patrocinadores na primeira busca realizada, que visou a encontrar os pesquisadores clínicos em duas áreas terapêuticas: diabetes e HIV/AIDS: 8 de 21 CROs responderam (38%) e 16 de 32 indústrias farmacêuticas o fizeram (50%). Essa taxa de resposta foi considerada satisfatória, uma vez que os bancos de pesquisadores são tidos, usualmente, como confidenciais, posto serem centros de pesquisa, os quais, caso amplamente divulgados, teriam competitividade aumentada pelos demais patrocinadores. Mesmo assim, talvez, a razão do inquérito e a importância que o tema vem recebendo dos atores nos últimos anos, tenha feito com que grande número deles se dispusesse a responder, entendendo que sua colaboração seria, de fato, importante e necessária ao andamento deste projeto. Apenas duas empresas responderam não poder compartilhar essa informação, por considerá-la confidencial. A maior parte das demais empresas e CROs que não colaboraram com a informação solicitada justificaram, dizendo que não trabalhavam com as áreas terapêuticas que este projeto buscava. Algumas fusões entre empresas ocorreram durante o projeto, confundindo um pouco o cenário, mas elas foram, de qualquer maneira, contempladas já como novas empresas, quando o questionário foi aplicado.

A seguir, os questionários foram avaliados (piloto), antes do envio aos entrevistados. Foram submetidos, primeiramente, a uma banca de juízes, conforme descrito no item Métodos (dois advogados com experiência em pesquisa clínica, dois membros de CEPs, dois pesquisadores, quatro patrocinadores e uma secretária): 10 de 12 responderam (83%), tendo sido a eles dado 7 a 10 dias para resposta. Essa é uma metodologia utilizada comumente e, no caso deste estudo, acrescentou, de fato, valor ao projeto, uma vez que vários ajustes foram realizados nos questionários após a fase piloto.

Finalmente, a taxa de resposta dos entrevistados, de acordo com os grupos a que pertenciam, também pôde ser avaliada. Os questionários foram enviados aos diversos grupos, entre outubro de 2009 e janeiro de 2010.

Os respondedores finais incluíram, portanto, 124 membros de CEPs, 58 pesquisadores, 24 patrocinadores, três agências de fomento e 54 pacientes, totalizando 263 respostas, de 949 questionários enviados (27,7% de resposta, considerando-se todos os grupos). Os números absolutos e percentuais de retorno de cada grupo estudado estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Taxa de resposta, segundo os diferentes grupos de entrevistados

	Questionários enviados	Questionários retornados	Taxa de resposta
CEPs	599	124	20,7%
Pesquisadores	290	58	20,0%
Patrocinadores	53	24	45,3%
Agências de Fomento	19	3	15,7%
Pacientes	90	54	60,0%
Total	949	263	27,7%

A proporção de retorno, após o primeiro envio dos questionários, foi de 77/124 (62,0%) no caso dos CEPs (77/599 no total, 12,8%), 35/58 (60,3%) para os pesquisadores (35/290 no total, 12,0%), 16/24 (66,6%) para os patrocinadores (16/53 no total, 30,2%). Como mencionado acima, dado o pequeno número de retornos no caso das Agências de Fomento, o grupo não foi analisado com finalidade comparativa ou proporcional, mas o será, de forma descritiva, no decorrer deste capítulo. Da mesma forma, embora se possa falar em taxa de resposta para os pacientes que receberam o questionário e o responderam em papel, por intermédio do seu médico (pesquisador), não foi julgado adequado usar esse percentual comparativamente, na medida em que não é representativa da população-alvo. Comparando-se, portanto, apenas os três grupos considerados representativos da amostra populacional que se buscava (CEPs, pesquisadores e patrocinadores), observou-se que pouco mais de 60% das respostas finais foram retornadas após o primeiro envio e que, usualmente, foi importante repetir o envio do questionário ou mandar um lembrete, pois essas ações puderam aumentar a taxa de resposta global.

Os motivos que justificaram a não resposta são listados a seguir: (i) entidade ou participante não encontrado (a mensagem por e-mail voltou ao

remetente); (ii) recusa em participar; (iii) incapacidade para responder por falta de experiência com estudos clínicos com fármacos, ou com as doenças selecionadas para estudo; (iv) questionários perdidos ou que não chegaram a seu destino final.

Infelizmente, não foi possível separar cada uma dessas razões, pois os convites e questionários foram enviados para mais de um endereço eletrônico, sempre que disponível. Dessa forma, ao receber um retorno com indicação, por exemplo, de que o destinatário não fora encontrado, isso não significava obrigatoriamente que esse participante não tivesse sido encontrado em e-mail alternativo; pode ser inclusive, que tenha respondido o questionário por outro e-mail. Isso constituiu uma falha metodológica, sem dúvida, na medida em que esse erro poderia ter sido controlado, desde que o envio e o recebimento tivessem sido preparados. Acabou resultando em uma taxa de resposta menor do que se poderia obter, caso fosse possível ter certeza de quem, de fato, recebeu o questionário e optou por não responder.

Quanto aos pacientes, dos 58 pesquisadores que responderam o questionário, oito aceitaram, inicialmente, trazer seus pacientes de pesquisa (13,5%) para este inquérito. Daqueles oito, dois eram da área de diabetes e seis de HIV/AIDS. Entretanto, apenas três deles colaboraram, de fato, com o envio de questionários respondidos por seus pacientes (dois em diabetes e um em HIV). A maior causa dessa recusa secundária, após terem se oferecido para colaborar, foi justificada por eles, pesquisadores, pelo fato de não saberem que os CEPs de suas respectivas instituições também deveriam analisar e aprovar o projeto. Essa situação, detectada tardiamente, inviabilizaria o estudo, para o período em que havia sido planejado. Dessa forma, apenas três pesquisadores colaboraram, sendo um do Rio de Janeiro, outro de São Paulo e o terceiro de Fortaleza. Eles colaboraram, respectivamente, com 11, 40 e 3 pacientes, totalizando a amostra de 54 pacientes (14 em diabetes e 40 em HIV/AIDS). Tal amostra não tem representatividade e não pôde ser usada como fonte de generalização de resultados. Serviu apenas para orientar futuras pesquisas e, como será observado adiante, para tecer algumas comparações com a literatura

mundial, em que apenas dados de pacientes com HIV/AIDS estão documentados.

4.3 Primeiro Domínio: dados demográficos e características dos participantes

Os dados demográficos dos entrevistados são apresentados por grupos: pesquisadores, patrocinadores, membros de CEP e pacientes. Conforme demonstrado na Tabela 3, entre os membros de CEP, houve equilíbrio na variável sexo do participante (44,6% sexo masculino e 55,4% sexo feminino). Já entre os pesquisadores, houve predomínio do sexo masculino (37 de 58, isto é, 63,8%), e entre os patrocinadores, essa tendência se inverteu, com 62,5% sendo do sexo feminino (15 de 24 respondedores). Entre os pacientes como um grupo total, o equilíbrio também prevaleceu (52% homens, 48% mulheres), embora houvesse mais homens entre os pacientes do grupo HIV/AIDS (25 de 40 pacientes) e mais mulheres entre os pacientes do grupo Diabetes (11 de 14 pacientes).

A média das idades foi maior entre os pesquisadores (53 anos, intervalo de 24-72 anos) e menor entre os patrocinadores (40 anos, intervalo de 29-65 anos). Pacientes e membros de CEPs tiveram média das idades aproximadamente iguais (49 anos, variando entre 30 e 81anos, e 47 anos, variando entre 28 e 74 anos respectivamente).

Tabela 3 - Distribuição da composição dos grupos de entrevistados, segundo idade, sexo e escolaridade

VARIÁVEIS	CEP		PATROCINADORES		PESQUISADORES		PACIENTES	
Idade (média, intervalo)	47 (28-74)		40 (29-65)		53 (24-72)		49 (30-81)	
Sexo	N	%	N	%	N	%	N	%
Masculino	54	44,6	9	37,5	37	63,8	28	51,9
Feminino	67	55,4	15	62,5	21	36,2	26	48,1
Total	121	100	24	100	58	100	54	100
Escolaridade								
Ensino Fundamental	-	-	-	-	-	-	25	47,2
Ensino Médio	2	1,7	-	-	-	-	15	28,3
Ensino Superior	5	3,4	5	20,8	1	1,7	12	22,6
Especialização	15	12,7	6	25,0	6	10,3	-	-
Mestrado	39	33,1	5	20,8	13	22,4	1	1,9
Doutorado	54	45,8	6	25,0	30	51,7	-	-
Outro	3	2,5	2	8,3	8	13,8	-	-
Total	118	100	24	100	58	100	53	100

Do ponto de vista da escolaridade, vale mencionar que a classificação utilizada não levou em conta a conclusão do nível citado, ou seja, pessoas que estudaram apenas o primeiro ano foram colocadas no mesmo grupo daqueles que o concluíram. Dessa forma, dos 25 pacientes (47,2%) que apareceram classificados como ensino fundamental, apenas 3 (5,7%) haviam, de fato, completado esse nível, concluindo a 8ª série (antigo ginásio completo). Dos 15 pacientes (28,3%) que apareceram em ensino médio, todos referiram tê-lo completado. Finalmente, dos 12 (22,6%) classificados no ensino superior, apenas 7 (13,2%) o completaram.

Dentre os patrocinadores e pesquisadores, todos os entrevistados tinham ensino superior, no mínimo. Entre os membros de CEP, apenas dois deles (1,7%) não apresentaram ensino superior. Cinquenta por cento dos pesquisadores e 45,8% dos membros de CEPs apresentaram doutorado, comparados a apenas 25% dos patrocinadores.

Dentre os pacientes, 69,8% referiram utilizar o SUS como principal tipo de assistência médica. A média da renda mensal dos pacientes foi de

R\$ 2.983,23 (para uma média de 2,9 pessoas vivendo junto com o paciente que fôra entrevistado).

Dentre os pesquisadores, 63,8% já desenvolveram pesquisas clínicas em hospitais públicos. Setenta e um por cento deles responderam ser o principal investigador no seu centro de pesquisa (10,7% eram subinvestigadores), sendo que trabalhavam com pesquisa clínica, em média, havia 12 anos. Avaliando a experiência prévia como membro de CEPs, 31,6% deles disseram já ter participado de CEPs anteriormente. Dezesete por cento deles referiram ter atividade acadêmica.

A maioria dos questionários, em todos os grupos, foi procedente da Região Sudeste, refletindo, provavelmente, o maior número de profissionais de pesquisa nessa região, assim como de pesquisas clínicas em andamento ou recém-conduzidas no país. Dentre os CEPs, 54 de 124 respondedores eram da Região Sudeste (43,5%), sendo 33 de São Paulo (26,6%); dentre os pesquisadores, 28 de 58 eram da Região Sudeste (43,1%), e 22 de 58 de São Paulo (37,9%); já dentre os patrocinadores, 19 de 24 eram da Região Sudeste (79,2%), sendo 18 de São Paulo (75%). Dentre os pacientes entrevistados, 44 de 54 eram da Região Sudeste (81,5%), sendo 35 de São Paulo (64,8%) (ver Figura 7).

Figura 7. Distribuição da composição dos respondentes, de acordo com a região do país

4.4 Segundo Domínio: experiências e impressões sobre o (processo do) Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Os participantes foram perguntados sobre a importância e papel do TCLE. Nesse quesito, não houve diferença entre os vários grupos, sendo que os três grupos (pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores) consideraram mais importante informar adequadamente os sujeitos de pesquisa do que puramente satisfazer as exigências regulatórias ($p < 0,05$). A Tabela 4 traz os dados detalhados desse resultado.

Tabela 4 - Distribuição das respostas, segundo a importância do TCLE para cada grupo de entrevistados

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Informar adequadamente o paciente de pesquisa									0,583
Muito importante	56	98,2	117	96,7	24	100,0	197	97,5	0,055
Moderadamente importante	1	1,8	3	2,5	0	0,0	4	2,0	
Nada importante	0	0,0	1	0,8	0	0,0	1	0,5	
Satisfazer as exigências regulatórias									
Muito importante	44	77,2	78	65,5	12	50,0	134	67,0	0,677
Moderadamente importante	12	21,1	33	27,7	11	45,8	56	28,0	
Indiferente	1	1,8	1	0,8	0	0,0	2	1,0	
Pouco Importante	0	0,0	3	2,5	1	4,2	4	2,0	
Nada importante	0	0,0	4	3,4	0	0,0	4	2,0	
p&	0,001		<0,001		0,001				
Outro									
Não	46	80,7	89	74,8	18	75,0	153	76,5	
Sim	11	19,3	30	25,2	6	25,0	47	23,5	

& Resultado do teste Wilcoxon pareado

Pergunta específica sobre cada aspecto do TCLE – objetivo da pesquisa, desenho do estudo, potenciais benefícios ao paciente e potenciais riscos envolvidos na pesquisa – produziu diferença estatisticamente significativa entre os grupos (pesquisadores, membros de CEPs, patrocinadores e pacientes), nos aspectos relacionados aos potenciais benefícios e riscos ($p = 0,019$ e $p < 0,001$). Os resultados podem ser observados na Tabela 5.

Entretanto, após aplicação do teste de comparações múltiplas não-paramétricas, não foi possível identificar quais grupos discordavam em relação ao item referente aos potenciais benefícios ($p > 0,05$). Em

contrapartida, o mesmo teste mostrou significância no tópico relacionado aos potenciais riscos, sendo que os pacientes sempre deram menos importância a esse quesito que os demais grupos ($p < 0,05$). Adicionalmente, os quatro grupos deram igual importância aos itens perguntados (82 a 90,9% muito importante, no total dos grupos), com exceção do desenho do estudo (54,7%), tido por todos como menos importante ($p < 0,05$). Para os pacientes, os potenciais benefícios do estudo tiveram maior importância que os potenciais riscos (80,4% muito importante *versus* 59,2% respectivamente, $p = 0,009$).

Tabela 5 - Distribuição das respostas sobre a importância de cada aspecto do TCLE, segundo os diferentes grupos

Variável	Grupo								Total	p
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Objetivo da pesquisa										0,078
Muito importante	48	82,8	104	86,0	37	69,8	21	87,5	210	82,0
Moderadamente importante	10	17,2	15	12,4	16	30,2	3	12,5	44	17,2
Indiferente	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Pouco Importante	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Desenho do estudo, incluindo a explicação sobre a randomização										0,516
Muito importante	33	56,9	68	56,2			10	41,7	111	54,7
Moderadamente importante	21	36,2	40	33,1			12	50,0	73	36,0
Indiferente	2	3,4	5	4,1			2	8,3	9	4,4
Pouco Importante	2	3,4	6	5,0			0	0,0	8	3,9
Nada importante	0	0,0	2	1,7			0	0,0	2	1,0
Potenciais benefícios ao paciente										0,019
Muito importante	54	93,1	112	92,6	41	80,4	24	100,0	231	90,9
Moderadamente importante	4	6,9	8	6,6	9	17,6	0	0,0	21	8,3
Indiferente	0	0,0	0	0,0	1	2,0	0	0,0	1	0,4
Pouco Importante	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	0,4
Potenciais riscos envolvidos com a pesquisa (possíveis eventos adversos)										<0,001
Muito importante	57	98,3	119	98,3	29	59,2	24	100,0	229	90,9
Moderadamente importante	1	1,7	2	1,7	10	20,4	0	0,0	13	5,2
Indiferente	0	0,0	0	0,0	5	10,2	0	0,0	5	2,0
Pouco Importante	0	0,0	0	0,0	3	6,1	0	0,0	3	1,2
Nada importante	0	0,0	0	0,0	2	4,1	0	0,0	2	0,8
p&	<0,001		<0,001		0,033		<0,001			
Outros										0,872
Não	47	81,0	101	84,2			20	83,3	168	83,2
Sim	11	19,0	19	15,8			4	16,7	34	16,8

& Resultado do teste de Friedman

Na questão seguinte, ainda relativa ao TCLE, buscou-se compreender como os vários atores em pesquisa clínica acreditavam que o paciente era informado por meio do TCLE (Tabela 6). De forma geral, os pacientes consideraram-se igualmente informados sobre todas as questões mencionadas: finalidade do estudo, eventos adversos, eventos adversos sérios, número de visitas e exames necessários, possibilidade de abandonar o estudo, benefícios potenciais do novo medicamento e como obter o medicamento após o estudo ($p = 0,25$). Os pacientes, ainda, consideraram-se mais bem informados em todos os aspectos do que os demais grupos o

consideraram (bem informados em 76,9 a 94,3% dos casos, $p < 0,05$). Para todas as questões, com exceção da relativa aos benefícios potenciais do novo medicamento, os pesquisadores consideraram os pacientes mais bem informados que os CEPs os consideraram ($p < 0,05$). O teste de comparações múltiplas não-paramétricas apontou que o item menos informado pelos pesquisadores foi o referente a como obter o medicamento após o estudo ($p < 0,05$). De acordo com os CEPs, o item mais bem informado é relativo à finalidade do estudo, e o menos informado é sobre como obter o medicamento, após o estudo ($p < 0,05$). Finalmente, para os patrocinadores, assim como para os pesquisadores, o item menos informado é relativo a como obter o medicamento após o estudo ($p < 0,05$).

Tabela 6 - Distribuição das respostas sobre a informação dada aos pacientes, segundo os diferentes grupos

Variável	Grupo								Total	p	
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Finalidade do estudo											<0,001
Bem informado	28	48,3	37	31,1	50	94,3	5	20,8	120	47,2	
Moderadamente informado	25	43,1	62	52,1	2	3,8	16	66,7	105	41,3	
Indiferente	2	3,4	2	1,7	0	0,0	0	0,0	4	1,6	
Pouco informado	3	5,2	17	14,3	1	1,9	3	12,5	24	9,4	
Nada informado	0	0,0	1	0,8	0	0,0	0	0,0	1	0,4	
Eventos adversos dos medicamentos											<0,001
Bem informado	26	44,8	23	19,5	41	82,0	9	37,5	99	39,6	
Moderadamente informado	25	43,1	60	50,8	7	14,0	12	50,0	104	41,6	
Indiferente	1	1,7	2	1,7	2	4,0	0	0,0	5	2,0	
Pouco informado	6	10,3	28	23,7	0	0,0	3	12,5	37	14,8	
Nada informado	0	0,0	5	4,2	0	0,0	0	0,0	5	2,0	
Eventos adversos sérios dos medicamentos											<0,001
Bem informado	26	44,8	27	22,7	39	83,0	5	20,8	97	39,1	
Moderadamente informado	23	39,7	43	36,1	6	12,8	16	66,7	88	35,5	
Indiferente	3	5,2	3	2,5	2	4,3	0	0,0	8	3,2	
Pouco informado	6	10,3	39	32,8	0	0,0	2	8,3	47	19,0	
Nada informado	0	0,0	7	5,9	0	0,0	1	4,2	8	3,2	
Número de visitas e exames necessários											<0,001
Bem informado	31	53,4	35	29,7	46	88,5	9	39,1	121	48,2	
Moderadamente informado	24	41,4	57	48,3	5	9,6	14	60,9	100	39,8	
Indiferente	3	5,2	2	1,7	1	1,9	0	0,0	6	2,4	
Pouco informado	0	0,0	20	16,9	0	0,0	0	0,0	20	8,0	
Nada informado	0	0,0	4	3,4	0	0,0	0	0,0	4	1,6	
Possibilidade de abandonar o estudo											<0,001
Bem informado	38	65,5	57	47,9	40	81,6	5	20,8	140	56,0	
Moderadamente informado	17	29,3	43	36,1	5	10,2	14	58,3	79	31,6	
Indiferente	2	3,4	1	0,8	1	2,0	2	8,3	6	2,4	
Pouco informado	1	1,7	16	13,4	2	4,1	3	12,5	22	8,8	
Nada informado	0	0,0	2	1,7	1	2,0	0	0,0	3	1,2	
Benefícios potenciais do novo medicamento											<0,001
Bem informado	35	60,3	52	44,4	42	80,8	7	29,2	136	54,2	
Moderadamente informado	19	32,8	50	42,7	9	17,3	14	58,3	92	36,7	
Indiferente	3	5,2	2	1,7	0	0,0	0	0,0	5	2,0	
Pouco informado	1	1,7	10	8,5	1	1,9	3	12,5	15	6,0	
Nada informado	0	0,0	3	2,6	0	0,0	0	0,0	3	1,2	
Como obter o medicamento depois do estudo											<0,001
Bem informado	19	32,8	9	7,6	40	76,9	1	4,2	69	27,4	
Moderadamente informado	16	27,6	32	27,1	8	15,4	5	20,8	61	24,2	
Indiferente	3	5,2	10	8,5	0	0,0	3	12,5	16	6,3	
Pouco informado	14	24,1	34	28,8	1	1,9	7	29,2	56	22,2	
Nada informado	6	10,3	33	28,0	3	5,8	8	33,3	50	19,8	
p&	<0,001		<0,001		0,249		<0,001				

& Resultado do teste de Friedman

A Tabela 6 mostra discrepância entre os grupos em todas as questões que abordaram a informação ao paciente ($p < 0,05$). Nos grupos de pesquisadores, CEP e patrocinadores houve diferença estatisticamente significativa quanto à informação dos itens ($p < 0,05$); os pacientes não apresentaram diferença nos itens relacionados ao fato de ser informados. Eles referiram ser igualmente informados em todos os itens ($p = 0,249$).

4.5 Terceiro Domínio: decisão e motivação dos pacientes e pesquisadores para participar de uma pesquisa

O terceiro domínio do questionário versou sobre a motivação do paciente que escolhe participar de uma pesquisa clínica, assim como a motivação do pesquisador em fazê-lo. Para a primeira pergunta feita: o que leva um paciente a participar de uma pesquisa? A Tabela 7 descreve as respostas obtidas em cada um dos grupos.

Tabela 7 - Distribuição das respostas sobre o que leva um paciente a participar de pesquisas clínicas, segundo os diferentes grupos

Variável	Grupo								Total	p	
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde											0,003
Muito importante	44	75,9	84	71,2	51	96,2	19	79,2	198	78,3	
Moderadamente importante	11	19,0	24	20,3	2	3,8	2	8,3	39	15,4	
Indiferente	3	5,2	5	4,2	0	0,0	3	12,5	11	4,3	
Pouco importante	0	0,0	3	2,5	0	0,0	0	0,0	3	1,2	
Nada importante	0	0,0	2	1,7	0	0,0	0	0,0	2	0,8	
Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo											<0,001
Muito importante	24	41,4	72	61,0	47	88,7	15	62,5	158	62,5	
Moderadamente importante	29	50,0	38	32,2	4	7,5	8	33,3	79	31,2	
Indiferente	1	1,7	3	2,5	2	3,8	0	0,0	6	2,4	
Pouco importante	2	3,4	4	3,4	0	0,0	1	4,2	7	2,8	
Nada importante	2	3,4	1	0,8	0	0,0	0	0,0	3	1,2	
Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo											<0,001
Muito importante	15	25,9	49	42,2	47	88,7	4	16,7	115	45,8	
Moderadamente importante	15	25,9	46	39,7	4	7,5	6	25,0	71	28,3	
Indiferente	18	31,0	9	7,8	1	1,9	9	37,5	37	14,7	
Pouco importante	8	13,8	10	8,6	0	0,0	4	16,7	22	8,8	
Nada importante	2	3,4	2	1,7	1	1,9	1	4,2	6	2,4	
Obter melhor compreensão da sua doença											<0,001
Muito importante	10	17,2	38	32,5	47	90,4	2	8,3	97	38,6	
Moderadamente importante	21	36,2	34	29,1	5	9,6	9	37,5	69	27,5	
Indiferente	15	25,9	19	16,2	0	0,0	11	45,8	45	17,9	
Pouco importante	11	19,0	24	20,5	0	0,0	2	8,3	37	14,7	
Nada importante	1	1,7	2	1,7	0	0,0	0	0,0	3	1,2	
Colaborar para o desenvolvimento da ciência											<0,001
Muito importante	11	19,0	19	16,4	49	94,2	0	0,0	79	31,6	
Moderadamente importante	18	31,0	37	31,9	3	5,8	8	33,3	66	26,4	
Indiferente	15	25,9	26	22,4	0	0,0	8	33,3	49	19,6	
Pouco importante	13	22,4	22	19,0	0	0,0	5	20,8	40	16,0	
Nada importante	1	1,7	12	10,3	0	0,0	3	12,5	16	6,4	
Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença											0,001
Muito importante	31	54,4	88	74,6	47	90,4	18	75,0	184	73,3	
Moderadamente importante	22	38,6	22	18,6	5	9,6	5	20,8	54	21,5	
Indiferente	3	5,3	2	1,7	0	0,0	0	0,0	5	2,0	
Pouco importante	1	1,8	6	5,1	0	0,0	1	4,2	8	3,2	
p&	<0,001		<0,001		0,076		<0,001				
Outros											0,265
Não	54	93,1	104	87,4	50	96,2	21	87,5	229	90,5	
Sim	4	6,9	15	12,6	2	3,8	3	12,5	24	9,5	

& Resultado do teste de Friedman

Na Tabela 7, observou-se que os grupos diferiram sobre as questões referentes ao que leva o paciente a participar de uma pesquisa ($p < 0,05$). Houve diferença entre os itens relativos ao que os grupos julgavam ser mais importante ($p < 0,05$), com exceção do grupo de pacientes, em que todos os itens foram considerados igualmente importantes ($p = 0,076$). Observou-se que quase todos os aspectos abordados foram considerados pelos pacientes mais importantes do que para os demais grupos ($p < 0,05$). Os membros de CEP acharam que receber o medicamento gratuitamente, receber o medicamento após o estudo e ter acesso a alternativas de tratamento para sua doença eram mais importantes para os pacientes do que pensaram os pesquisadores ($p < 0,05$). Adicionalmente, na opinião dos pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores, os pacientes achavam a busca por melhores cuidados mais importante e, em seguida, receber o medicamento gratuitamente, durante o estudo.

Perguntados sobre como souberam da pesquisa, 81% dos pacientes referiram ser por intermédio de seu próprio médico. Entretanto, houve diferença importante entre os dois grupos de pacientes: 97,4% dos pacientes do grupo HIV responderam que foi por intermédio do médico, mas apenas 35,7% dos pacientes do grupo DM referiram o mesmo. A estes, a informação sobre a pesquisa chegou, de forma importante, também por meio de amigos e familiares (28,6%), ou por meio de outros pacientes do centro de pesquisa. Os meios de comunicação não apareceram, nessa pesquisa, como forma importante para receber informação relativa a pesquisas clínicas. Os pacientes também foram questionados se participariam novamente de pesquisa, e se indicariam a participação a outras pessoas. Noventa e oito por cento deles disseram que aceitariam participar de outra pesquisa clínica e a mesma proporção referiu que recomendaria a participação a outras pessoas.

Receios e medos podem interferir na decisão dos pacientes em participar de pesquisas clínicas. Nesse sentido, foi perguntado a eles o que mais provocara preocupação durante a pesquisa. Trinta e quatro por cento deles responderam que o maior receio esteve relacionado a possíveis efeitos indesejáveis, com proporção um pouco maior no grupo HIV (36,8%) do que no grupo DM (28,6%). A segunda maior preocupação em ambos os grupos foi relativa a como chegar ao centro de pesquisa e o tempo que isso exigiria.

Ainda no Domínio 3, a respeito da motivação e decisão de participar de pesquisa clínicas, perguntou-se aos vários grupos o que eles entendiam ser a maior motivação para um pesquisador participar de pesquisas clínicas patrocinadas (Tabela 8). A resposta obtida diferiu entre os grupos: estar atualizado tendeu a ser mais importante para o pesquisador do que para os membros de CEP ($p = 0,081$); receber treinamento não pareceu ser importante e decisivo para os pesquisadores, do ponto de vista dos patrocinadores ($p < 0,05$). A obrigação, por parte do serviço ou do departamento, foi entendida pelos membros de CEP como um dos fatores que levam o pesquisador a participar de uma pesquisa, quando comparado ao que responderam os pesquisadores ($p < 0,001$), e comparado aos patrocinadores ($p = 0,012$). Tanto os pesquisadores como os membros de

CEP e patrocinadores indicaram acreditar que o mais importante para o pesquisador é estar atualizado em relação a novos procedimentos ou medicamentos, sendo o menos importante a obrigatoriedade por parte do serviço ou departamento.

Tabela 8 - Distribuição das respostas sobre a motivação do pesquisador em participar da pesquisa, segundo os diferentes grupos

Variável	Grupo								p	
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Prover o que há de mais inovador aos seus pacientes, através do estudo cl										0,217
Muito importante	40	70,2	66	57,4	15	62,5	121	61,7		
Moderadamente importante	16	28,1	42	36,5	8	33,3	66	33,7		
Indiferente	1	1,8	2	1,7	1	4,2	4	2,0		
Pouco Importante	0	0,0	3	2,6	0	0,0	3	1,5		
Nada importante	0	0,0	2	1,7	0	0,0	2	1,0		
Estar atualizado(a) com novos procedimentos e medicamentos										0,040
Muito importante	44	77,2	69	60,5	19	79,2	132	67,7		
Moderadamente importante	10	17,5	38	33,3	5	20,8	53	27,2		
Indiferente	3	5,3	2	1,8	0	0,0	5	2,6		
Pouco Importante	0	0,0	3	2,6	0	0,0	3	1,5		
Nada importante	0	0,0	2	1,8	0	0,0	2	1,0		
Receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica										<0,001
Muito importante	25	43,9	52	45,2	4	16,7	81	41,3		
Moderadamente importante	24	42,1	48	41,7	7	29,2	79	40,3		
Indiferente	6	10,5	10	8,7	8	33,3	24	12,2		
Pouco Importante	2	3,5	4	3,5	5	20,8	11	5,6		
Nada importante	0	0,0	1	0,9	0	0,0	1	0,5		
Ter uma fonte de renda adicional										0,579
Muito importante	17	29,8	52	44,8	9	39,1	78	39,8		
Moderadamente importante	29	50,9	32	27,6	12	52,2	73	37,2		
Indiferente	6	10,5	17	14,7	1	4,3	24	12,2		
Pouco Importante	5	8,8	13	11,2	1	4,3	19	9,7		
Nada importante	0	0,0	2	1,7	0	0,0	2	1,0		
Obrigação por parte do serviço em que trabalha										<0,001
Muito importante	2	3,5	21	18,3	2	8,3	25	12,8		
Moderadamente importante	5	8,8	35	30,4	3	12,5	43	21,9		
Indiferente	17	29,8	33	28,7	8	33,3	58	29,6		
Pouco Importante	7	12,3	19	16,5	7	29,2	33	16,8		
Nada importante	26	45,6	7	6,1	4	16,7	37	18,9		
p&	<0,001		<0,001		<0,001					
Outros										0,142
Não	56	98,2	106	89,8	22	91,7	184	92,5		
Sim	1	1,8	12	10,2	2	8,3	15	7,5		

& Resultado do teste de Friedman

4.6 Quarto Domnio: opinies e impresses sobre a continuidade do tratamento aps a concluso do estudo

O ltimo domnio do questionrio foi aquele que buscava avaliar as opinies relativas continuidade do tratamento com o medicamento em investigao, aps a concluso da pesquisa clnica, tema central do projeto. Vrias perguntas exploraram esse tema.

A primeira delas questionava: se a pesquisa revelasse que o medicamento em estudo fosse, de fato, um tratamento mais efetivo do que o até então utilizado, a quem deveria caber o fornecimento dele, logo após a conclusão do estudo? As respostas apresentadas foram: a ninguém; às pessoas participantes do estudo; às pessoas que se beneficiariam; a todas as pessoas, ou outro grupo de pessoas. Como foi possível observar, pela Tabela 9 abaixo, os pacientes responderam proporcionalmente mais do que os demais grupos que todas as pessoas deveriam receber o medicamento após o estudo: 60,4%, comparados a 35,3% dos membros de CEP, 8,6% dos pesquisadores e zero dos patrocinadores ($p < 0,001$). Dentre os pesquisadores, a maior parte (43,1%) respondeu que o medicamento deveria ser fornecido às pessoas participantes do estudo, e 39,7% deles responderam que o medicamento deveria ser fornecido às pessoas que se beneficiariam com o medicamento do estudo. Os representantes de CEP concordaram com os pacientes que todas as pessoas deveriam receber o medicamento, mas em proporção bem menor (35,3%), com percentuais mais equilibrados entre as demais opções. Os patrocinadores opinaram que o medicamento do estudo deveria ser fornecido aos participantes da pesquisa que se beneficiariam dele (50%). Outros 33% dos patrocinadores responderam que o medicamento deveria ser assegurado a todas as pessoas participantes do estudo. Sete e meio por cento dos participantes (no total) responderam que o medicamento não deveria ser fornecido a ninguém (8,6% dos pesquisadores, 6,7% dos membros de CEP, 7,5% dos pacientes, e 8,3% dos patrocinadores).

Tabela 9 - Distribuição das respostas relativas a quem deve receber o medicamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo								Total	p	
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Se a pesquisa revelar ... deve fornecer o medicamento logo após o fim do e											<0,001#
Ninguém	5	8,6	8	6,7	4	7,5	2	8,3	19	7,5	
Pessoas do estudo	25	43,1	31	26,1	4	7,5	8	33,3	68	26,8	
Pessoas que se beneficiaram	23	39,7	28	23,5	10	18,9	12	50,0	73	28,7	
Todas as pessoas	5	8,6	42	35,3	32	60,4	0	0,0	79	31,1	
Outro grupo de pessoas	0	0,0	10	8,4	3	5,7	2	8,3	15	5,9	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

As questões seguintes referiram-se sempre à questão anterior, ou seja, se entrevistado respondesse que o medicamento em investigação

deveria ser dado somente às pessoas que participaram do estudo, ou somente àquelas que se beneficiariam e assim por diante (Tabela 9). O objetivo conjunto desse grupo de questões foi responder “a quem” o medicamento deveria ser disponibilizado após a pesquisa; “como” isso seria feito, “quem” seria o responsável pelo fornecimento e “por quanto tempo”.

Seguindo esse conceito, a pergunta seguinte dizia: “a fim de fornecer o medicamento do estudo ao grupo que o(a) Sr(a). acaba de escolher na pergunta anterior, deverá ele ser fornecido como?” As respostas disponíveis eram: gratuitamente; a um preço estabelecido pelo governo; ao custo de fabricação do remédio; a um preço estabelecido pela indústria farmacêutica, ou outra alternativa. A Tabela 10, a seguir, traz os detalhes das respostas.

Tabela 10 - Distribuição das respostas sobre como deve ser fornecido o medicamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo								Total	p	
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%			
A fim de fornecer o medicamento do estudo..., deverá ele ser fornecido											<0,001#
Gratuitamente	40	76,9	59	55,1	41	93,2	14	63,6	154	68,4	
Preço estabelecido pelo governo	4	7,7	21	19,6	2	4,5	0	0,0	27	12,0	
Custo de fabricação	2	3,8	13	12,1	0	0,0	2	9,1	17	7,6	
Preço estabelecido pela Farmacêutica	1	1,9	0	0,0	1	2,3	1	4,5	3	1,3	
Outra alternativa	5	9,6	14	13,1	0	0,0	5	22,7	24	10,7	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

De forma geral, todos os grupos concordaram que, caso fosse fornecido ao grupo de pacientes definido na questão anterior, deveria ser de forma gratuita (76,9%, 55,1% 93,2% e 63,5%, respectivamente, dos pesquisadores, membros de CEP, pacientes e patrocinadores assim o disseram). Apesar de todos concordarem, os pacientes sobressaíram, proporcionalmente, aos demais grupos ($p < 0,001$) (ver Figura 8).

Figura 8. Percentual de cada grupo de entrevistados que respondeu à pergunta “como deve ser fornecido o medicamento após o estudo” com “gratuitamente”

Na sequência, foi perguntado quem seria o responsável pelo fornecimento do medicamento, após o estudo e antes de o mesmo estar registrado no país. Também houve coincidência nas respostas, uma vez que todos os grupos de entrevistados responderam, em sua maioria, que o fornecimento deveria ser feito pelo patrocinador (94,3%, 64,2%, 68,2% respectivamente, dos pesquisadores, membros de CEP e patrocinadores).

Essa pergunta não foi realizada aos pacientes, pois, talvez, o termo “patrocinador” não fosse algo suficientemente claro para eles. Membros de CEP e patrocinadores responderam, também, em proporção maior do que os pesquisadores ($p = 0,001$, pelo teste da razão de verossimilhança) que o medicamento deveria ser fornecido pelo governo (17,4% e 13,6% respectivamente, comparado com apenas 3,8% dos pesquisadores). A Tabela 11 fornece todos os percentuais.

Tabela 11 - Distribuição das respostas sobre quem deve fornecer o medicamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP	Patrocinadores					
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Quem seria responsável ... antes dele estar registrado no país?									0,001#
Patrocinador	50	94,3	70	64,2	15	68,2	135	73,4	
Intuição de pesquisa	1	1,9	9	8,3	1	4,5	11	6,0	
Governo	2	3,8	19	17,4	3	13,6	24	13,0	
Outro	0	0,0	11	10,1	3	13,6	14	7,6	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

Uma vez decidido que o fornecimento do medicamento em investigação deveria ser feito, a questão seguinte foi: por quanto tempo deveria ser ele mantido? A Tabela 12 mostra que os pesquisadores e patrocinadores consideraram, em maior proporção, que o medicamento deveria ser fornecido até estar disponível na rede pública, enquanto que os membros de CEP, durante o período que o paciente fosse beneficiado. Os pacientes acharam que o benefício deveria ser mantido pela vida toda ($p < 0,05$). Os patrocinadores também responderam, como importante, “enquanto o médico/pesquisador julgar adequado”.

Tabela 12 - Distribuição da pergunta sobre tempo de fornecimento do medicamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo								Total		p	
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Por período definido em protocolo de pesquisa e no TCLE												0,009#
Não	38	71,7	88	83,0	42	93,3	21	95,5	189	83,6		
Sim	15	28,3	18	17,0	3	6,7	1	4,5	37	16,4		
Enquanto o paciente estiver se beneficiando												0,015
Não	33	62,3	54	50,9	32	71,1	18	81,8	137	60,6		
Sim	20	37,7	52	49,1	13	28,9	4	18,2	89	39,4		
Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado												0,008
Não	40	75,5	81	76,4	31	68,9	9	40,9	161	71,2		
Sim	13	24,5	25	23,6	14	31,1	13	59,1	65	28,8		
Até o medicamento estar disponível ... no país ou disponível na rede públ												0,008
Não	26	49,1	63	59,4	31	68,9	6	27,3	126	55,8		
Sim	27	50,9	43	40,6	14	31,1	16	72,7	100	44,2		
Pela vida toda												<0,001#
Não	52	98,1	97	91,5	22	48,9	22	100,0	193	85,4		
Sim	1	1,9	9	8,5	23	51,1	0	0,0	33	14,6		
Outro												0,552#
Não	49	92,5	101	92,7	44	97,8	21	95,5	215	93,9		
Sim	4	7,5	8	7,3	1	2,2	1	4,5	14	6,1		

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

Em que situações seria aceitável interromper o tratamento (deixar de fornecer o medicamento) após a conclusão do estudo, foi a questão seguinte. Cada hipótese deveria ser assinalada com Sim ou Não. Nessa questão, os patrocinadores acharam, em maior número, que o tratamento deveria ser interrompido por recomendação do médico/pesquisador ($p = 0,021$), e os pesquisadores acharam, em proporção menor, que o fato de surgir um novo tratamento deveria resultar na interrupção do tratamento em curso ($p = 0,038$). Embora sem diferença estatisticamente significativa entre os vários grupos, os pesquisadores responderam como importante a incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento em teste, além de que o tratamento deveria ser interrompido por recomendação do médico/pesquisador. Assim também responderam os patrocinadores. Já os membros de CEPs, optaram mais vezes pela alternativa “quando e se o tratamento da doença se tornar mais efetivo através de alguma nova intervenção”. Os dados são descritos na íntegra na Tabela 13.

Da mesma forma que na questão anterior, vale mencionar a importância da opinião do médico/pesquisador nessas decisões: na Tabela 12, os patrocinadores também responderam como importante, “enquanto o médico/pesquisador julgar adequado” e, na Tabela 13, “por recomendação do médico/pesquisador”.

Tabela 13 - Distribuição das respostas sobre quando deve ser interrompido o tratamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Por recomendação do médico/pesquisador									0,021#
Não	7	13,2	19	18,8	0	0,0	26	14,9	
Sim	46	86,8	82	81,2	20	100,0	148	85,1	
Quando e se o tratamento da doença se tornar ... alguma nova intervenção									0,038#
Não	12	22,6	8	7,8	2	10,5	22	12,6	
Sim	41	77,4	94	92,2	17	89,5	152	87,4	
Devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento									0,145#
Não	4	7,5	10	9,6	0	0,0	14	7,9	
Sim	49	92,5	94	90,4	21	100,0	164	92,1	
Se estivesse claro no consentimento informado que o tratamento teria dura									0,347
Não	28	52,8	57	57,6	8	40,0	93	54,1	
Sim	25	47,2	42	42,4	12	60,0	79	45,9	
Disponibilizando tratamento alternativo , caso a terapia não pudesse ser									0,104
Não	27	50,9	44	44,4	5	23,8	76	43,9	
Sim	26	49,1	55	55,6	16	76,2	97	56,1	
Outros									0,335#
Não	50	94,3	101	95,3	22	100,0	173	95,6	
Sim	3	5,7	5	4,7	0	0,0	8	4,4	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

Considera-se que, ao fornecer um medicamento ainda em fase de testes clínicos, benefícios podem existir, mas, indubitavelmente, também os riscos devem ser considerados. Dessa forma, a pergunta seguinte trouxe exatamente esse ponto para a discussão: “pensando no benefício, mas também na proteção ao paciente de pesquisa, qual alternativa é a melhor para a continuidade do tratamento após o fechamento da coleta de dados, mas ainda antes de se saber os resultados finais da pesquisa?”

Cinquenta e sete por cento dos pesquisadores opinaram que o melhor seria continuar com o que o paciente recebeu durante a pesquisa; esse percentual foi significativamente maior que nos outros grupos ($p < 0,001$): os membros de CEP e patrocinadores responderam que os pacientes deveriam voltar para o tratamento padrão existente na instituição (55,7% e 81,8% respectivamente (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição das respostas sobre qual seria a melhor alternativa de tratamento após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Pensando no benefício, mas também na proteção ao paciente de pesquisa...									
Continuar com o mesmo da pesquisa	30	57,7	30	28,3	0	0,0	60	33,3	<0,001#
Tratamento já existente	15	28,8	59	55,7	18	81,8	92	51,1	
Outro	7	13,5	17	16,0	4	18,2	28	15,6	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

Para a pergunta sobre quem deveria se responsabilizar por reações adversas que eventualmente pudessem ocorrer, após o estudo e antes do registro sanitário no país, tanto pesquisadores como membros de CEP acharam ser o patrocinador responsável pelos eventos adversos, após o estudo ($p < 0,05$). Os patrocinadores, entretanto, responderam essa questão com “outro” (62,5%). A verificação das respostas abertas na alternativa “outro” revelou um predomínio de respostas que apontavam o pesquisador como responsável pelos eventos adversos na fase pós-pesquisa, seguido de “todos os envolvidos”. Observando-se as respostas dos membros de CEP, 42,6% deles também apontaram o pesquisador como corresponsável pelos relatos (Tabela 15).

Tabela 15 - Descrição da pergunta sobre a responsabilidade pelas reações adversas após a conclusão da pesquisa

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
O pesquisador									
Não	53	93,0	66	57,4	21	87,5	140	71,4	<0,001
Sim	4	7,0	49	42,6	3	12,5	56	28,6	
O patrocinador									
Não	20	35,1	25	21,7	19	79,2	64	32,7	<0,001
Sim	37	64,9	90	78,3	5	20,8	132	67,3	
O CEP									
Não	57	100,0	106	93,0	23	95,8	186	95,4	0,035#
Sim	0	0,0	8	7,0	1	4,2	9	4,6	
A ANVISA									
Não	55	96,5	103	90,4	24	100,0	182	93,3	0,054#
Sim	2	3,5	11	9,6	0	0,0	13	6,7	
Outro									
Não	43	75,4	105	90,5	9	37,5	157	79,7	<0,001#
Sim	14	24,6	11	9,5	15	62,5	40	20,3	

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

Considerando-se que, na maior parte dos códigos e legislações, a palavra “acesso” ao medicamento do estudo aparece preferencialmente a “fornecimento”, como usado neste estudo, foi perguntado aos entrevistados o que entendiam pela palavra “acesso”. A Tabela 16 mostra que o conceito de “acesso” para pesquisadores e membros de CEP foi de que houvesse fornecimento do medicamento em investigação por parte dos patrocinadores. Já os patrocinadores entenderam acesso como disponibilização do medicamento após o registro na ANVISA ($p < 0,001$).

Tabela 16 - Distribuição das respostas sobre o conceito e entendimento da palavra “acesso” ao medicamento

Variável	Grupo						Total		p
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Como o(a) sr(a). entende a palavra acesso ao medicamento em ...									
Fornecimento direto pelo patrocinador	37	67,3	90	78,3	6	25,0	133	68,6	<0,001#
Disponibilização após registro na ANVISA	14	25,5	19	16,5	13	54,2	46	23,7	
Outro	4	7,3	6	5,2	5	20,8	15	7,7	
# Resultado do teste da razão de verossimilhanças									

Resultado do teste da razão de verossimilhanças

No final do questionário, abriu-se um espaço para comentários adicionais e livres sobre o tema. Todos os grupos responderam, na mesma proporção, essa questão aberta (Tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição sobre comentários livres adicionais ao tema abordado

Variável	Grupo						Total		p	
	Pesquisadores		CEP		Patrocinadores					
	n	%	n	%	n	%	n	%		
O(a) sr(a). gostaria de fazer algum comentário adicional sobre o tema do f										0,580
Não	39	70,9	88	75,9	16	66,7	143	73,3		
Sim	16	29,1	28	24,1	8	33,3	52	26,7		

Os comentários feitos pelos entrevistados foram listados a seguir.

Pesquisadores	<ul style="list-style-type: none"> - A exigência é da CONEP, de acesso ao medicamento após o estudo. - Não se pode fornecer medicamento ao paciente após o estudo. - Estudos de fase III deveriam ser acoplados aos de fase IV. - Se o medicamento não for registrado no Brasil, é obrigatório o fornecimento. - Mais importantes são o atendimento e orientação dados pelos profissionais. - Supervisão do CEP e ANVISA até comprovação de eficácia. - Não é justo o patrocinador ser responsável pelo paciente, na pesquisa. - O acesso deveria ser garantido até disponibilização na rede pública. - Os medicamentos devem ser fornecidos aos pacientes enquanto forem seguros. - Se fornecido, também deveria ser ao grupo controle. - independente de quem forneça, o paciente tem que ser beneficiado. - O patrocinador deve fornecer gratuitamente o medicamento. - O medicamento deve ser continuado após o término da pesquisa. - Patrocinador deve fornecer o medicamento até a cura do paciente. - Não concordo com o fornecimento pós-estudo, se monitoria não existir. - Se continuar eficaz, o medicamento deve ser continuado.
Membros de CEPs	<ul style="list-style-type: none"> - Sujeito da pesquisa merece receber o medicamento depois da pesquisa. - Apenas locais como o HC conseguem “forçar” o fornecimento. - Medicamento deve ser fornecido pelo tempo necessário, até a cura. - É justo o paciente receber o medicamento após a pesquisa. - Tema complexo: diferente em cada caso. - Obrigatório para o patrocinador, que deve controlar e arcar com eventos adversos. - Tema controverso: dispor intervenção para quem? - Se após o estudo, não pode comprar o medicamento, deve ser gratuito. - Medicamento deve ser fornecido após a pesquisa pela instituição ou governo. - Legalidade do uso: desenvolvimento de protocolos. - Legislação para disciplinar o fornecimento. - Comitês de Ética devem ser guardiões do compromisso. - Medicamento acessível após registro na Anvisa. - Fornecimento até a comercialização. - Condicionar o consumo; precaver-se de interesses econômicos. - Permitir acesso ao sujeito da pesquisa, de forma gratuita. - Se medicamento eficaz: providenciar registro. - Novo conhecimento deve se tornar patrimônio da humanidade. - Fornecimento para a população que não tem condições. - Para a empresa: impossibilidade de continuar o fornecimento. - Tema complexo. - Resoluções 196/956 e 404/08 reforçam a compreensão. - Onde atuo, a pesquisa com novos fármacos não é uma realidade. - Novas possibilidades de discussão; estender o benefício. - Tema ainda controverso. - Gostaria de receber resultados da pesquisa.
Patrocinadores	<ul style="list-style-type: none"> - Acesso ao medicamento após, exige avaliação cautelosa. - Tema controverso. - Como fazer após estudos de fase I e II ou mesmo de fase III? - Tema desvirtuado pelos próprios integrantes da CONEP. - Tempo de tratamento, opções terapêuticas eficazes. - Administrar medicamentos conhecidos para doenças crônicas. - Resolução para especificar condições de acesso ao medicamento. - Legislação vigente pouco clara a esse respeito.

Figura 9. Comentários adicionais feitos pelos entrevistados a respeito do tema “fornecimento do medicamento após o estudo”

A última questão abordou o tema “realização de estudos clínicos no país”, em sentido amplo. A crença sobre os benefícios da realização de estudos clínicos no país diferiu estatisticamente entre os grupos, sendo que os membros de CEP julgaram sua realização menos benéfica que os demais grupos ($p < 0,05$): 53% a julgaram muito benéfica (mas outros 43,5% consideraram moderadamente benéfica). Os pacientes consideraram muito benéfica em 94,2%. Os números completos estão disponíveis na Tabela 18.

Tabela 18 - Distribuição das opiniões sobre benefícios ou prejuízos advindos da realização de estudos clínicos no país, segundo os diferentes grupos

Variável	Grupo								Total	p
	Pesquisadores		CEP		Pacientes		Patrocinadores			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
No conjunto, o(a) sr(a). crê que a realização de estudos clínicos em nosso										
Muito benéfica	45	77,6	61	53,0	49	94,2	19	79,2	174	69,9
Moderadamente benéfica	12	20,7	50	43,5	2	3,8	5	20,8	69	27,7
Nem benéfico nem prejudicial	1	1,7	1	0,9	1	1,9	0	0,0	3	1,2
Moderadamente prejudicial	0	0,0	2	1,7	0	0,0	0	0,0	2	0,8
Muito prejudicial	0	0,0	1	0,9	0	0,0	0	0,0	1	0,4

4.7 Comparações adicionais realizadas

Como foram utilizados dois grupos de pacientes e de pesquisadores (nas áreas de DM e HIV/AIDS), algumas comparações foram realizadas, buscando-se eventuais diferenças entre essas populações. As comparações são descritas a seguir.

4.7.1 Pesquisadores nas áreas de HIV/AIDS *versus* DM

Dos 58 pesquisadores que responderam ao inquérito, 38 trabalhavam na área de DM (a maioria deles, endocrinologista) e 20 na área de HIV/AIDS (predomínio de infectologistas). Não foi encontrada diferença significativa entre os dois subgrupos, no que tange a sexo (foi observada apenas uma tendência a maior de pesquisadores do sexo masculino em HIV/AIDS do que em DM), idade e função no centro de pesquisa (a maior parte dos respondedores era, de fato, o pesquisador principal do centro). A experiência anterior em pesquisa clínica também foi semelhante (média de 12 anos de

atividade em pesquisa clínica), embora os pesquisadores de diabetes tivessem participado de mais estudos do que os de HIV (16 pesquisas *versus* 7, respectivamente), sendo esses estudos patrocinados em maior número, também na área de DM (13 estudos *versus* 4).

O nível de escolaridade dos pesquisadores foi semelhante: cerca de 50% deles possuíam doutorado e outros 20-25% possuíam mestrado. Cinco por cento de cada grupo eram professores titulares. Trinta por cento dos pesquisadores, na área de HIV, exerciam atividade acadêmica, comparados aos 10,5% na área de diabetes. Vinte e quatro por cento dos pesquisadores em DM já trabalharam anteriormente como membros de CEPs, comparados a 45% dos pesquisadores em HIV.

Indagados sobre quem, da equipe de pesquisa, em seus respectivos centros, gastava mais tempo explicando o TCLE aos pacientes de pesquisa, os pesquisadores responderam de forma semelhante: o pesquisador principal, em 26% a 28% das vezes, e o subinvestigador, em 50 a 66% delas, respectivamente nas áreas HIV e DM.

Com relação aos Domínios 2 a 4 do questionário, algumas diferenças foram observadas dentre os pesquisadores, a saber:

- a) Domínio 2. Na questão que abordou a maneira como as informações relativas à pesquisa foram dadas aos pacientes, observou-se que o item “como obter o medicamento após o estudo” foi tido como mais bem informado na área de HIV do que na área de DM ($p = 0,049$) (ver Figura 10);
- b) Domínio 3. Não foi observada diferença entre os dois grupos quanto ao que acreditavam que levaria o paciente a participar de pesquisas clínicas. Já em termos de motivação do pesquisador para participar de pesquisas patrocinadas, os pesquisadores da área de DM entenderam como razão mais importante a oportunidade de se manter atualizado em relação a novos procedimentos e medicamentos ($p = 0,049$, quando comparado ao grupo da área de HIV).
- c) Domínio 4. No domínio relativo ao fornecimento do medicamento após o estudo, foram encontrados dois pontos de diferença entre os pesquisadores: na questão que abordou a duração da

continuidade do medicamento após a pesquisa, os especialistas em HIV opinaram que ele deveria ser mantido enquanto houvesse benefício ao paciente, mais do que os pesquisadores da área de DM (70 *versus* 18%, $p < 0,001$). A pergunta que abordou o entendimento da palavra “acesso” também apontou diferença significativa: os pesquisadores de HIV entenderam acesso como fornecido diretamente pelo patrocinador, mais do que os especialistas em DM (75% *versus* 63%, $p = 0,046$).

Figura 10. Distribuição da clareza das informações oferecidas aos pacientes, segundo os pesquisadores, quanto ao item “como obter o medicamento após o estudo”

4.7.2 Pacientes que participaram de pesquisas na área de HIV/AIDS *versus* DM

Cinquenta e quatro pacientes responderam o questionário em papel, entregue por seus médicos, também pesquisadores entrevistados neste inquérito. Deles, 40 eram pacientes do grupo HIV/AIDS e 14 do grupo DM. A primeira diferença observada foi na média de idade dos pacientes: 44,5 anos (variando de 30 a 64 anos) para HIV *versus* 64 (variando de 38 a 81) para DM. Também houve mais pacientes do sexo masculino no grupo HIV do que entre os pacientes com DM (62,5% vs 21,4%, $p = 0,008$).

A maioria dos pacientes nunca havia participado de outra pesquisa (79,5% *versus* 93%, HIV e DM, respectivamente). Também a maioria deles

referiu utilizar o SUS como assistência médica usual (69% *versus* 71%, respectivamente HIV e DM).

Com relação à escolaridade, 11 pacientes com DM (78,6%) referiram ter o ensino fundamental, embora apenas dois deles (14,3%) o tivessem completado. Os outros três pacientes (21,4%) referiram ter pelo menos iniciado o ensino superior. No grupo de pacientes vivendo com HIV, 14 pacientes (35,9%) referiram ensino fundamental, sendo que apenas um deles (2,6%), de fato, completou esse nível de escolaridade. Doze pacientes vivendo com HIV (30,8%) pelo menos iniciaram o ensino superior, sendo que 8 deles o completaram (20,5%).

Com relação aos demais domínios do questionário, as únicas diferenças significativas observadas entre os pacientes HIV e DM foram:

- a) Domínio 4. Na questão que abordou como deve ser o medicamento fornecido após o estudo, 100% dos pacientes vivendo com HIV responderam que deveria ser gratuito, enquanto que, no grupo de pacientes DM, a resposta variou: 78,6% disseram que deveria ser gratuito; 14,3% com preço estabelecido pelo governo, e 7,1% com preço estabelecido pela indústria farmacêutica ($p = 0,025$);
- b) Domínio 4. Para a pergunta sobre a duração do fornecimento da medicação, os pacientes de ambos os grupos referiram que deveria ser pela vida toda (57,1% *versus* 48,4% para os pacientes DM e HIV, respectivamente). Encontrou-se diferença significativa entre os dois grupos na alternativa que mencionava “enquanto o médico/pesquisador julgar adequado”: 57,1% *versus* 19,4%, respectivamente nos pacientes DM e HIV ($p = 0,017$).
- c) Domínio 4. Ao se perguntar se os pacientes achavam benéfica a realização de pesquisas clínicas no Brasil, observou-se que os pacientes HIV as acharam mais benéficas do que os pacientes DM (100% *versus* 78,6 % respectivamente, $p = 0,004$) (Figura 11).

Figura 11. Distribuição da opinião dos pacientes (HIV e DM) quanto à realização de pesquisas clínicas no país

4.7.3 Pacientes: quão importantes são os tópicos do TCLE para os pacientes *versus* como eles são informados a respeito desses tópicos

Uma das questões feitas aos pacientes foi, de certa maneira, repetida (questões 10 e 11, do questionário para pacientes, Anexo D), de modo a verificar se, no TCLE, o paciente se considerava bem informado sobre itens que considerasse importante conhecer. A questão 10 perguntava que importância ele(a) dava para cada uma das informações, ao tomar a decisão de participar da pesquisa, e a questão 11 checava se ele(a) era bem informado sobre esses mesmos itens. A comparação das respostas das duas questões foi realizada por meio do teste de Wilcoxon pareado, e concluiu que os pacientes são mais bem informados do que, de fato, dão importância aos itens listados ($p < 0,05$), exceção feita aos itens relacionados aos potenciais benefícios do medicamento e como obter o novo medicamento após o estudo ($p = 0,763$ e $0,099$, respectivamente), para os quais consideram-se adequadamente bem informados.

4.8 Resultados dos questionários oriundos das Agências de Fomento

Das dezenove Agências de Fomento convidadas a participar deste estudo, apenas três responderam o inquérito. Como o número de respostas foi muito pequeno, julgou-se inadequado fazer qualquer tipo de comparação com os demais grupos. Apenas um breve relato das respostas será feito.

A média de idade dos respondedores foi de 52 anos, dois deles do sexo masculino e um do sexo feminino. Dois eram médicos e um biomédico.

No Domínio 2, perguntado sobre a importância do TCLE, todos os três responderam que informar adequadamente o paciente de pesquisa era o mais importante, embora todos tivessem considerado também muito importante, ou moderadamente importante, satisfazer as exigências regulatórias.

Quanto ao grau de importância que deve ser dado a cada aspecto do TCLE, todos referiram que é muito importante o objetivo da pesquisa, os potenciais benefícios aos pacientes, assim como os potenciais riscos envolvidos na pesquisa.

Para a pergunta sobre a qualidade de informação oferecida aos pacientes sobre o estudo, nenhum item foi considerado bem informado.

No Domínio 3, a questão relativa ao motivo de um paciente participar de pesquisa clínica, a única alternativa que obteve 100% de “muito importante” foi a que falava sobre ter acesso a alternativa de tratamento para sua doença. Com relação à motivação do pesquisador, o único item com 100% de respostas “muito importante” foi o que mencionava receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica.

No Domínio 4, a pergunta sobre “a quem” dar o medicamento em teste após a pesquisa, um entrevistado disse que deveria ser somente às pessoas que participaram do estudo e dois deles responderam que deveria ser fornecido às pessoas que se beneficiariam do novo tratamento e não teriam outra alternativa disponível de tratamento.

Para a questão sobre como seria o fornecimento, os três entrevistados responderam que deveria ser gratuito. E quem seria responsável pelo fornecimento? Um deles respondeu que seria o

patrocinador e os outros dois não responderam. Por quanto tempo deveria ser fornecido o medicamento? Cada um deles respondeu com uma alternativa diferente: por período definido no protocolo e no TCLE; enquanto o paciente estiver se beneficiando, e enquanto o médico/pesquisador julgar adequado.

Para a pergunta sobre a situação em que se tornaria aceitável interromper o tratamento, todos os três responderam: por recomendação do médico/pesquisador; quando e se o tratamento se tornasse mais efetivo por alguma outra intervenção, e devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento.

A questão que mencionava o possível benefício, mas também o potencial risco do novo medicamento, foi respondida por dois dos três entrevistados como: dever-se-ia instituir (ou reinstituir) o tratamento padrão já existente na instituição. Quem deve se responsabilizar pelas reações adversas? Dois deles responderam que o patrocinador.

A pergunta sobre como se entende a palavra “acesso” foi respondida por apenas um deles: acesso é entendido como fornecimento gratuito pelo patrocinador. Finalmente, ao questionados se a realização de pesquisas clínicas no Brasil é benéfica ou não, dois deles responderam que é muito benéfica e um que é moderadamente benéfica.

5 DISCUSSÃO

5.1 Caracterização da casuística

A participação de seres humanos em projetos de pesquisa biomédica sempre foi baseada na justificativa humanitária de agregar conhecimentos que possibilitem melhorar a qualidade de vida das pessoas³⁴. Três quartos de todas as pesquisas clínicas são patrocinados por companhias farmacêuticas⁸². Nesse contexto, a crescente internacionalização das pesquisas clínicas traz oportunidades para pacientes, pesquisadores e instituições de saúde de países em desenvolvimento, desde que sejam assegurados procedimentos éticos e equilibrados, conforme definido em diretrizes internacionais.

Essa tendência de globalização tem inúmeras implicações para a saúde pública, assim como para o ambiente regulatório e econômico do país. Benefícios advêm dessa tendência, mas algumas preocupações também emergem: (i) inadequada avaliação ética, considerando-se o contexto de país em desenvolvimento e de sua população, tida como vulnerável; (ii) integridade do processo de aplicação do consentimento informado e (iii) dificuldade na geração de conclusões cientificamente válidas, a partir de dados coletados em populações tão étnica e culturalmente diferentes¹.

Buscando colaborar no tratamento de algumas dessas preocupações, este trabalho visou a avaliar situações específicas da pesquisa clínica atual, por meio de um questionário enviado pela internet, com as limitações intrínsecas a esse tipo de mídia em um país em desenvolvimento.

5.1.1 O uso da internet como fonte de acesso aos entrevistados

Este trabalho foi conduzido pela internet, com envio de questionários por e-mail, na forma de anexo. Outro modelo de *survey* pela internet é a utilização de questionários em formato HTML. Estes têm sido cada vez mais utilizados, pela possibilidade de envio no formato de um link; por terem

retorno facilitado (os dados entram diretamente no banco de dados), e por permitirem o completo anonimato dos entrevistados, na medida em que as respostas são direcionadas para o banco de dados e não para o remetente. O formato de *survey* vem sendo usado para inquéritos, como no site *SurveyMonkey* (www.surveymonkey.com), mas raramente, ainda, em pesquisa acadêmica.

A internet é cada vez mais usada como ferramenta de pesquisa, dado o seu crescimento nos últimos anos no mundo e, no Brasil, em especial. O Brasil é o 5º país com o maior número de conexões: eram 67,5 milhões de internautas, segundo o Ibope/Nielsen, em dezembro de 2009. Nas áreas urbanas, 44% da população estavam conectados à Internet; 97% das empresas e 23,8% dos brasileiros estavam conectados. Trinta e oito por cento dos brasileiros acessaram a rede diariamente; 87% entraram na internet semanalmente, seja no trabalho ou na residência. A entrada da classe C nesse grupo de internautas deve reforçar o crescimento nos próximos anos⁸³.

Dados da Teleco (Inteligência em Comunicações) informam que havia 32,5 milhões de usuários em 2006, 39 milhões em 2007, 62,3 milhões em 2008 e 66,3 milhões em 2009. Uma atualização das informações, em maio de 2010, apontou 73 milhões de usuários de Internet no Brasil. Destes, 12% tinham idade entre 6 e 14 anos, e 56% idade entre 15 e 34 anos⁸⁴. Comparativamente, nos Estados Unidos, cerca de 60% das residências estavam conectadas à Internet em 2001, sendo que esse percentual foi para 75%, em 2004.

Em contrapartida, o número de telefones fixos no mundo vem caindo desde 2007, embora, no Brasil, esse número ainda esteja relativamente estável. Já o uso de telefones celulares aumentou 53,6% no quadriênio 2005-2008, no Brasil, comparado ao quadriênio anterior (Dados PNAD 2009), sendo que o maior salto, em termos proporcionais, ocorreu entre os grupos de baixa renda⁸⁴.

Questão ainda não completamente respondida é a adequação do uso da internet a pesquisas científicas. Pesquisas realizadas por meio da internet representam uma metodologia promissora de coleta de dados, devido ao alto número de respostas, à facilidade da coleta das mesmas e à economia

de tempo e recursos financeiros. A implacável expansão da informática, da mídia eletrônica e do acesso aos equipamentos, conforme demonstrado acima, torna cada vez mais facilitado e, talvez, recomendado, utilizar a rede como alternativa ao envio de questionários em papel pelo correio, ou mesmo às entrevistas realizadas por telefone, uma vez que a crescente substituição da telefonia fixa pela móvel torna cada vez mais difícil localizar pessoas pelo telefone fixo. Ao fazê-lo pelo telefone móvel, nem sempre um potencial entrevistado tem condições de responder um questionário de forma adequada e tranquila.

A Internet é uma ferramenta que vem tendo uso cada vez maior, com abrangência também maior de públicos. Várias razões justificam esse interesse, inclusive na pesquisa científica ou acadêmica^{85,86,87}:

- (i) acesso a amostras maiores do que obtidas com os métodos típicos de coleta de dados, permitindo maior alcance, inclusive geográfico;
- (ii) eficiência com que os dados são coletados, em termos de qualidade (questionários completos), fato observado no presente inquérito, em que os questionários retornaram, em geral, completos;
- (iii) eficiência, em termos de rapidez nas respostas (embora seja necessário considerar tempos adicionais para busca de endereços de e-mails, checagem e redefinição de e-mails inválidos, entre outros novos desafios). Smith et al. obtiveram respostas em uma pesquisa feita por meio da web, em 2001, em 7 dias, em média, sendo que 89% dos respondedores o fizeram no mesmo dia⁸⁷. Na presente pesquisa, cerca de 60% dos questionários que retornaram, o fizeram após o primeiro envio, em três semanas;
- (iv) maior grau de anonimato percebido;
- (v) facilidade de recrutamento em situações possivelmente constrangedoras;
- (vi) conveniência para os entrevistados, que podem responder no horário mais confortável;
- (vii) ausência de viés do entrevistador;

- (viii) custos totais mais baixos, embora as atividades iniciais (*start-ups*) possam ter custos substanciais.

Certamente, algumas desvantagens ou limitações também podem ser enumeradas no uso do envio eletrônico de questionários^{88,89}:

- (i) a população da internet pode não ser representativa da população em geral, levando a um viés de seleção; entretanto, a amostra pode ser considerada representativa de um subgrupo da população total e, para reduzir o erro de amostragem, recomenda-se incluir as populações inteiras de certos grupos para se evitar/reduzir o erro^{85,88}. Esse cuidado foi tomado nesta pesquisa, de modo que todo o universo disponível foi convidado a participar do inquérito;
- (ii) redução da validade externa (resultados não generalizáveis);
- (iii) custos aos entrevistados, caso utilizem acesso à Internet via linha discada (cada vez menos frequente);
- (iv) dificuldade no cálculo preciso da taxa de resposta, uma vez que nem sempre é possível saber exatamente quantos receberam o questionário enviado (a menos que se utilize recurso de controle de recebimento da mensagem pelo remetente, não disponível em todos os sistemas web);
- (v) baixas taxas de resposta, devido à preocupação dos entrevistados com vírus, hábito de excluir mensagens não solicitadas ou de desconhecidos, além da incorreção ou desatualização dos endereços eletrônicos.

Alguns estudos buscam fazer uma comparação entre inquéritos feitos pela internet e os clássicos questionários em papel, enviados pelo correio convencional, ou aplicados por telefone, ou ainda por entrevistas pessoais. Dada a evolução contínua da informatização mundial, dados dos primeiros anos desse século apresentam diferenças interessantes, quando comparados aos mais recentes (últimos 2 ou 3 anos), conforme pode-se observar abaixo.

Estudo publicado por Ritter et al., em 2004, avalia características de respostas de pacientes recrutados pela internet, randomicamente divididos, para participar de um inquérito pelo correio ou pela internet. Observam que a participação é tão boa quanto, senão melhor entre aqueles que receberam o questionário pela internet em relação aos que receberam pelo correio. Adicionalmente, as respostas não diferem significativamente entre os dois grupos, embora os questionários enviados pela Internet tenham exigido menos lembretes para alcançar similar taxa de resposta⁹⁰.

Aproximadamente na mesma época, Leece et al. publicam estudo em que dividem randomicamente um grupo de cirurgiões ortopédicos para participar de pesquisa pela internet ou pelo correio. Observam, significativamente, menor taxa de resposta dos questionários enviados pela internet em relação aos enviados pelo correio convencional⁸⁸. Os diferentes achados entre esses dois estudos podem ser explicados, por exemplo, pelas características dos participantes (os autores comentam que as taxas de resposta são especialmente baixas em inquéritos entre cirurgiões), mas também pelas diferentes estratégias de recrutamento utilizadas. Ritter recruta participantes pela internet, os quais, provavelmente, têm maior probabilidade de responder a um questionário pela web do que a população em geral. Analogamente, um inquérito pelo correio convencional alcançaria maior taxa de resposta quando os potenciais respondedores fossem contatados pelo correio e não pela internet⁹¹.

Em trabalho conduzido nos Estados Unidos, entre 2003 e 2006, e publicado em 2008, Rankin et al. encontram similaridade de resultados entre questionários aplicados pela Internet e por telefone (os participantes podiam escolher o método de resposta), no que se refere a características como factibilidade, propriedade das respostas e relação custo-benefício⁹². Kongsved et al., por sua vez, avaliam a taxa de resposta e quão completos os questionários retornam, em estudo randomizado por internet *versus* questionários em papel (com envelope prepago para resposta). O estudo é conduzido na Dinamarca, entre 2004 e 2005. A taxa de resposta é de 18% para o grupo internet e 73% para o grupo papel. Os não respondedores recebem um lembrete com a opção de preencher a outra forma do questionário. Após esse lembrete, em que os participantes podem escolher

entre as duas formas de responder, as taxas de resposta são de 64% *versus* 76,5%, respectivamente, para internet e papel ($p = 0,002$). Para aqueles que preenchem a versão enviada pela Internet, 98% completam o questionário sem deixar dados faltantes, comparados a 63% na versão papel ($p < 0,001$). Nessa população, a taxa de resposta é, portanto, melhor para a versão papel, embora os questionários tenham voltado mais bem preenchidos na versão pela internet⁹³.

Cook, Dickinson e Eccles publicam, em 2009, estudo observacional que avalia a taxa de resposta a questionários aplicados pela Internet, por fax ou pelo correio convencional, dirigidos a profissionais de saúde, entre 1996 e 2005. Trezentos e cinquenta estudos, realizados em vários países, são incluídos. A taxa média de resposta é de 57,5%; é maior, quando enviado um lembrete, embora isso tenha ocorrido somente em metade dos estudos analisados. Os autores comentam que é importante ter cautela ao analisar inquéritos que não mencionem as taxas de resposta, uma vez que isso pode ocultar um possível viés da não resposta⁹⁴.

O presente inquérito recebeu, como já mencionado, cerca de 60% de respostas após o primeiro envio dos questionários, algo entre 25 e 30% de respostas após o segundo envio (primeiro lembrete) e o restante no último envio.

Malin e Barrowman comparam a administração de questionários de qualidade de vida em insuficiência cardíaca, quando enviados pela Internet, com os questionários em papel, distribuídos e preenchidos pessoalmente ou retornados pelo correio⁹⁵. Os autores comentam sobre o possível viés de seleção, ao exigir habilidade e acesso à Internet. Dessa forma, seria esperado que fossem recebidas mais respostas de uma população com maior nível educacional e mais jovem. O estudo, conduzido entre 2006 e 2007, mostra média de idade de 51 anos, mais jovem, de fato, do que a média de idade de 72 anos, característica dos pacientes admitidos no mesmo hospital com essa situação clínica. No entanto, em relação ao nível educacional, 60% daqueles que participam têm curso superior, comparados aos 52% que possuem o mesmo nível de escolaridade na população em geral.

A média de idade, no presente inquérito, variou entre 47 anos (membros de CEPs) e 53 anos (pesquisadores). Não se trata, portanto, de população muito jovem, que poderia ter sido selecionada simplesmente por apresentar maior habilidade e facilidade com a mídia digital. Pode, entretanto, ter havido algum viés, entre os membros de CEP, no que tange à escolaridade, uma vez que houve uma porcentagem alta de profissionais com especialização, mestrado e doutorado dentre os que responderam o questionário, configurando, talvez, uma amostra com maior nível educacional e acesso à mídia.

Alguns trabalhos conduzidos em nosso país também devem ser mencionados. Dados de Mazzon, de 1983, citam que a taxa de retorno de questionários enviados pelo correio, no Brasil, varia em função da fonte emissora da pesquisa, sendo que as instituições de ensino são as que obtêm a maior taxa (15%). O uso de incentivo aumenta a taxa de retorno, principalmente quando financeiro (envio de valor simbólico para retribuir o esforço e boa vontade do respondente), com a taxa de retorno alcançando os 33%. A maioria dos questionários é devolvida nas duas primeiras semanas, sugerindo que é recomendado um *follow-up* após a primeira semana⁹⁶.

Hipólito et al. apresentam trabalho, em 1996, discutindo a utilização de tecnologias de informação por professores da FEA/USP. Verificam que a taxa média de retorno de questionários em papel (30%) é maior que a de questionários por e-mail (8,2%). O prazo de retorno por e-mail é relativamente curto: 80% dos questionários retornam em 10 dias, sendo que o prazo de retorno máximo é de 18 dias. Os autores ressaltam, ainda, que, no caso de envio de questionário por e-mail, deve-se estar atento à infraestrutura de TI (Tecnologia da Informação) da qual dispõe o pesquisador⁹⁷.

No caso desta pesquisa, conduzida pelo e-mail da USP, vale ressaltar que foi necessário pedir autorização para ampliação da capacidade de recepção de e-mails e arquivos, item que poderia ter sido um problema, caso não identificado antecipadamente. A taxa de retorno obtida nesta casuística foi de cerca de 20% a 21%, para pesquisadores e membros de CEPs, e 45% para patrocinadores.

Silva et al. publicam outra pesquisa, em 1997, na qual um questionário em papel é enviado a professores da Escola Politécnica da USP, com a opção de preenchimento em papel ou por meio de uma página na Internet. Sessenta e quatro por cento dos 102 professores que recebem o questionário respondem, sendo que 64,6% o fazem pelo questionário em papel e 35,4% por meio da Internet. Naquela época, ainda há evidente preferência pelos questionários em papel⁹⁸.

Extensa revisão do tema é apresentada por Vasconcelos e Guedes, durante os Seminários em Administração FEA-USP, em 2007. Eles avaliam as vantagens e limitações dos questionários eletrônicos respondidos pela internet, no contexto da pesquisa científica. Ressaltam a expansão da internet – o número estimado de usuários conectados na Internet era, em 2007, de 32 milhões, representando um aumento de 542% em relação a 2000 –, evidenciando o potencial dessa ferramenta para a realização de pesquisas científicas, entre outros usos. Um levantamento de dados secundários reforça várias das observações feitas como similares às apresentadas. A conclusão ressalta que todas as metodologias de pesquisa apresentam limitações, sendo que o pesquisador deve conhecer bem esses problemas e realizar ações para minimizá-los, escolhendo adequadamente a metodologia que melhor responda aos objetivos de sua pesquisa⁹⁹.

Publicação recente, de 2010, em dez países da Europa Ocidental, sobre reembolso de medicamentos, utilizando envio de questionário por e-mail a associações de pacientes, tem taxa de retorno de 31% (21 de 68 associações respondem). Os autores do estudo comentam sobre seleção de organizações de pacientes: embora haja o cuidado de buscar um espectro amplo de doenças (diabetes, asma, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla e doença de Cushing, esta representando uma doença rara), existem muitas associações desse tipo para cada uma delas, de forma que não é possível afirmar que as organizações selecionadas sejam representativas de todas as doenças¹⁰⁰.

No presente estudo pensou-se, inicialmente, em utilizar associações de pacientes do país, seja em DM ou AIDS/HIV, como possíveis atores para entrevista. Entretanto, após avaliação do número delas e, principalmente, de sua representatividade (existem associações nacionais, regionais, estaduais,

municipais, entre outras) e do conhecimento do tema “pesquisa clínica” e “acesso após o estudo”, optou-se pela abordagem direta dos pacientes, os quais, de fato, participaram de pesquisas e, portanto, viveram essa experiência pessoalmente.

Sumarizando, três pontos são considerados críticos na realização de pesquisa mediada pela internet: (i) a questão amostral (viés de seleção), referente à não representatividade da amostra vinda da internet e à autosseleção dos participantes (“*volunteer effect*”); (ii) a consequente validade (externa) dos dados coletados e, obviamente, (iii) a ética dos procedimentos^{89,101}. No último quesito, se a privacidade não pode ser assegurada, uma vez que o endereço eletrônico vem, automaticamente, com a resposta, pelo menos a confidencialidade das informações deve ser assegurada^{88,89,101}.

Nas mais recentes tecnologias disponibilizadas para realização dos inquéritos pela internet (*web-based surveys*), como, por exemplo, no *SurveyMonkey* ou *E-Questiona*, esse problema desaparece, na medida em que os dados vão automaticamente para o banco de dados e os respondedores podem permanecer anônimos⁸⁹. De qualquer forma, desde que reconhecidas essas limitações, pesquisas e entrevistas eletrônicas vêm sendo consideradas *emerging scientific research methodologies*⁸⁹, e devem ocupar lugar importante na pesquisa científica, nos próximos anos. A possibilidade de uso combinado de estratégias (meio eletrônico associado ao telefone ou correio convencional, ou entrevistas pessoais), de acordo com o perfil da pesquisa, também deve ser considerada, levando-se em conta que essa combinação pode elevar o erro, devido à falta de uniformidade das medições.

5.1.2 Limitações do estudo

5.1.2.1 Representatividade

Quatro grupos de atores fizeram parte da amostra do presente estudo: pesquisadores, membros de CEPs, patrocinadores e pacientes. A discordância entre a população-alvo (“*target population*”) e a população

construída (“*frame population*”), ou seja, aquela que tinha endereço eletrônico disponível, foi maior entre os pesquisadores, uma vez que todos os CEPs e patrocinadores tinham acesso eletrônico, o que não aconteceu com os pesquisadores inicialmente listados. Entretanto, considerado que todo o universo disponível foi incluído, como usualmente recomendado nesses casos^{85,88}, os três primeiros grupos poderiam ser considerados representativos da amostra populacional que se buscava. A limitação, e possível crítica, estaria relacionada ao fato de o inquérito ter sido realizado pela Internet, o que poderia ter excluído participantes não afeitos ou acostumados à mídia eletrônica (talvez tenha ocorrido isso com os pesquisadores). A estratégia de recrutamento, entretanto, seguiu a recomendação de busca dos potenciais participantes por meios similares aos que foram utilizados para o envio dos questionários pela internet⁹¹. Dessa forma, o risco de os resultados não serem representativos de uma população mais ampla seriam reduzidos⁸⁸.

Gosling et al. comentam, em publicação de 2004, adicionalmente, que amostras pela internet podem até ser mais representativas do que as tradicionais. Questionários em papel permaneceriam úteis, no futuro, apenas para populações com limitada experiência ou acesso à internet⁸⁶. Se isso já é uma ponderação feita em 2004, quiçá em 2010. Entretanto, deve-se salientar a distinção entre pesquisa desenhada para permitir generalização e coleta de dados que enfatiza somente o número de respondedores. Estudo desta natureza aportará valor como fonte de continuidade de pesquisa sobre o tema, não como ponto final da discussão⁹⁹. Foi o caso da pesquisa ora apresentada. Portanto, aponta-se a primeira limitação ligada à representatividade: a população foi restrita a usuários da Internet.

Os pacientes que receberam o questionário e o responderam em papel, por intermédio de seu médico (pesquisador), não podem ser considerados representativos da população em geral. A amostra foi, portanto, apenas sugestiva, trazendo *insights* dos pacientes que aceitaram participar, e poderão ser úteis para a elaboração de futuros questionários sobre o tema. Essa limitação, identificada já no início do estudo, foi considerada adequada posto que o objetivo, nesse caso era sondar a opinião dos pacientes, no sentido de comparar os resultados com os dados

disponíveis na literatura (no caso de pacientes com AIDS), ou mesmo comparar os dados entre os dois grupos (DM e HIV/AIDS). A segunda limitação ligada à representatividade foi, portanto, o número de pacientes e modo de sua seleção.

Nos grupos tidos como representativos da população de pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores, observou-se que cerca de 60% das respostas finais foram enviadas após o primeiro envio. A fim de aumentar a taxa de resposta e, conseqüentemente, ter uma maior representatividade da população, é extremamente válido recorrer ao reenvio do questionário ou de um lembrete aos entrevistados, como foi realizado neste inquérito.

Ainda em relação à representatividade da amostra, no caso dos patrocinadores, vale pontuar que a Interfarma mudou seu estatuto após o início deste estudo, de modo que, atualmente, também pesquisadores e centros de pesquisa podem associar-se a ela. Adicionalmente, todas as empresas nacionais detentoras de registro de medicamento similar têm, obrigatoriamente, pesquisas clínicas em andamento para renovação do registro desses produtos. Usando-se, portanto, o conceito ampliado, será possível, no futuro, considerar todas as empresas na amostra em pesquisas futuras, e não apenas as que foram aqui incluídas. Terceira limitação ligada à representatividade: empresas farmacêuticas “de pesquisa”, multinacionais e nacionais, mas apenas empresas de pesquisa.

No caso dos CEPs, todos os credenciados pela CONEP foram incluídos. Todos possuíam endereço eletrônico disponível no site da CONEP, facilitando o acesso. A própria CONEP foi convidada a participar da pesquisa.

Embora tenham sido enviados convites para participação a profissionais de todo o Brasil, a maior parte dos questionários retornados, em todos os grupos, foi procedente da Região Sudeste, refletindo, provavelmente, o maior número de profissionais de pesquisa nessa região, assim como de pesquisas clínicas em andamento ou recém-conduzidas em nosso país. Maior disponibilidade de financiamento para pesquisas talvez seja outra explicação. O número de CEPs na Região Sudeste também é maior que nas demais regiões. Essa preponderância da Região Sudeste nas

respostas é, seguramente, outra limitação desta pesquisa, embora reflita a realidade da pesquisa no país, e, provavelmente, não apenas da pesquisa clínica.

5.1.2.2 Tipo de amostra

Dentre as amostras não-probabilísticas, este estudo utilizou a amostra por conveniência. Uma limitação da amostra não-probabilística é que os resultados podem não ser generalizados. Apesar da impossibilidade de generalização, uma amostra não probabilística pode ser útil e, até mesmo, preferível em relação à amostra probabilística, em uma série de situações. O importante é que suas limitações estejam claramente expressas, para que não haja erros na análise dos resultados.

5.1.2.3 “Acesso” versus “fornecimento”

Embora o termo utilizado na legislação seja, usualmente, “acesso” a medicamentos no período pós-pesquisa, ele é bastante amplo e, com frequência, gera ambiguidade na interpretação. Por esse motivo, optou-se, nesta tese, por usar “fornecimento” no lugar de “acesso”, na tentativa de bem delimitar a questão central, evitando assim, sua diluição. Certamente, isso traz limitações à pesquisa, uma vez que o termo mais comumente usado é, de fato, “acesso”. Esse tema, e as dificuldades a ele inerentes serão retomados adiante.

5.2 Questões emergentes

5.2.1 A pesquisa em países em desenvolvimento

Muito se fala da pesquisa em países em desenvolvimento e mais, recentemente, quando a globalização tem proporcionado a chegada de mais pesquisas para o país e mais investimentos, de uma forma geral. Torna-se importante, nesse caso, descrever o que, exatamente, se entende por países em desenvolvimento.

Não existe um consenso entre as várias escolas de pensamento econômico sobre a definição de desenvolvimento de um país. O mais comum é a classificação baseada no PIB (Produto Interno Bruto) *per capita*, como faz o Fundo Monetário Internacional, FMI, ou o Banco Mundial. O Brasil se encontra em 75º lugar na classificação do FMI e na 72ª posição no ranking do Banco Mundial, estando classificado como uma economia emergente e em desenvolvimento¹⁰². Esse critério, entretanto, recebe críticas, uma vez que o Catar, por exemplo, tem a maior renda *per capita* do mundo (US\$ 83.841,00 anuais, comparados aos US\$ 10.514,00 anuais do Brasil, US\$ 2.001,00 da China, e US\$ 797,00 da Índia), mas o país não figura em quaisquer das listas usuais de países desenvolvidos. Em classificação mais recente (2008), países com PIB *per capita* abaixo de US\$ 11.905,00 (e acima de US\$ 900,00) foram classificados como “em desenvolvimento”. Vale observar que, por esse critério, o Brasil está muito próximo do limite de classificação de “país desenvolvido”, enquanto os demais países emergentes, ou chamados de BRIC (Brasil, Rússia, Índia e China), estão muito longe disso¹⁰².

A Organização das Nações Unidas, ONU, desenvolveu um índice que avança em relação aos critérios puramente econômicos, e padroniza a avaliação do bem-estar de uma determinada população, o Índice de Desenvolvimento Humano, IDH, que contempla três dimensões: riqueza, educação e esperança média de vida. Os países desenvolvidos geralmente têm um IDH elevado ou muito elevado. Por esse critério, o Brasil tem um IDH de 0,813 (elevado), comparado ao da China, com 0,772 (médio), e da Índia, 0,612 (médio).

Tais considerações são importantes, pois o Brasil, felizmente, não deve mais ser comparado a outros países em desenvolvimento, posto que ocupa, atualmente, uma posição diferenciada no cenário mundial, muito diferente da que ocupava há alguns anos. No campo da ética em pesquisa clínica, pode-se dizer, com orgulho, o mesmo. Não é possível comparar o Brasil com países como a Índia, onde sequer existe um código de ética médica¹⁰³.

A questão do fornecimento após o estudo tangencia a discussão mais ampla sobre a participação de países em desenvolvimento em pesquisas

clínicas internacionais, principalmente as financiadas por indústrias farmacêuticas. Características de exploração dos sujeitos de pesquisa são por vezes citadas, como: (i) participação desses países somente para evitar a supervisão ética mais rigorosa existente nos países de origem dos projetos de pesquisa; (ii) utilização de sujeitos de pesquisa em desvantagem econômica, para acelerar o recrutamento e, eventualmente, submetê-los a procedimentos não recomendados e que não seriam aprovados nos países desenvolvidos, (iii) não disponibilidade dos benefícios gerados, ao término do estudo, aos participantes da pesquisa, ou mesmo às comunidades que acolheram a pesquisa¹⁴.

Exploração poderia ser definida como ato de tirar vantagem injusta de outros para servir a seus próprios interesses⁴⁹. Nesse sentido, testar intervenções novas em populações que não terão acesso aos resultados e benefícios, após a pesquisa, é considerado um ato exploratório, uma vez que se tira vantagem de uma população (a de países em desenvolvimento que participam das pesquisas clínicas) para servir a outra (aquela dos países desenvolvidos, onde o novo medicamento será comercializado).

Nos países desenvolvidos, onde, no passado, a pesquisa era predominantemente realizada, os sujeitos que participam da pesquisa são recompensados posteriormente com benefícios diretos, por meio da disponibilidade de novos produtos e serviços. Indiretamente, são eles (e toda a população daqueles países) também beneficiados, por meio da geração de empregos e da riqueza gerada pela indústria⁴⁹.

A vulnerabilidade de pacientes nos países em desenvolvimento representa grande preocupação e exige especial atenção das pessoas envolvidas com análise ética e regulatória, na medida em que representam os mecanismos adequados e necessários para proteger pacientes vulneráveis³. Populações de pacientes que, por algum motivo, não são consideradas detentoras de autonomia plena, são designadas como “populações vulneráveis”. A falta de autonomia pode conduzir a uma relação de subordinação, como ocorre com prisioneiros, por exemplo¹¹.

Entende-se vulnerabilidade social como um fenômeno determinado pela estrutura de vida cotidiana das pessoas e comunidades. Dessa forma, o conceito de vulnerabilidade social indica situação de fragilidade,

desproteção, debilidade, desfavorecimento e, até, desamparo ou abandono¹⁵.

Em saúde pública, observa-se que pesquisas e políticas, desenhadas para proteger os mais vulneráveis, acabam protegendo todos os membros da sociedade¹⁰⁴. Portanto, é perfeitamente compreensível, e saudável, a preocupação com as populações vulneráveis que podem ser incluídas em pesquisas clínicas. O ideal seria que os países em desenvolvimento criassem seus próprios sistemas de revisão ética de pesquisas, com documentos coerentes em relação aos contextos locais, mas embasados, evidentemente, em códigos internacionalmente aceitos.

Denúncias de desvios éticos, como tentativas de “relaxamento de normas de proteção” da Declaração de Helsinque¹⁰⁵ e a questão do “duplo-standard”^{15,106,107} são, por vezes, citadas. O duplo-standard se refere à existência de padrões éticos diferenciados para protocolos de pesquisa, teoricamente justificados em função da diversidade socioeconômica dos diversos países. No caso de populações para as quais tratamentos mais modernos não estejam disponíveis, alguns acreditam que seja aceitável utilizarem-se opções terapêuticas diferentes das consideradas padrão-ouro (ou até mesmo placebo), uma vez que seria oferecida aos pacientes ao menos uma chance de tratamento, caso fossem sorteados para o braço de tratamento experimental. As justificativas para o “duplo-standard” são, entretanto, questionáveis, uma vez que a falta de acesso a medicamentos não caracteriza uma desigualdade natural e sim uma situação de exclusão social. As dificuldades existentes, nesses casos, são, muitas vezes, mais relacionadas à precária capacidade de distribuição de medicamentos. O acesso aos cuidados de saúde não é determinado inteiramente por escolhas individuais, mas também pelas políticas de saúde do país, seu compromisso com a saúde da população e a distribuição de recursos¹⁰⁸.

Artigo publicado em 2009, por Garrafa e Lorenzo, comenta a última revisão da Declaração de Helsinque, sob o título: “Helsinque 2008: Redução de proteção e maximização de interesses privados”¹⁵. Segundo os autores, a modificação introduzida na Declaração, no tópico referente aos cuidados após o estudo,

legítima benefícios secundários e indiretos e sedimenta a opção para os patrocinadores fazerem acordos que signifiquem menores custos para suas empresas. Tais acordos [...] envolvendo sujeitos e grupos sociais com baixo nível de instrução e em condições de exclusão social, tudo isso avaliado por comitês que possivelmente apresentem os problemas já anteriormente descritos.

Talvez isso fosse verdade há alguns anos, antes da publicação da Resolução nº 196/96, mas o Brasil evoluiu com as experiências e treinamentos, assim como sua legislação ética e sanitária. Dessa forma, o país tem seus próprios sistemas de revisão ética de pesquisas, autônomos, suficientemente desenvolvidos e adequados aos contextos locais (Resoluções CNS nº 196/1996, nº 251/1997, nº 292/199, nº 301/2000, nº 404/2008 e RDC nº 39/2008, para citar apenas as mais relevantes). Adicionalmente, são eles inseridos em mecanismos de controle social, os quais muitas vezes fazem com que protocolos originalmente aprovados em países desenvolvidos não o sejam no país.

O número de projetos em andamento em países desenvolvidos, reprovados pela CONEP e impedidos em território nacional não é pequeno. Seguramente, essa independência é bem-vinda, desde que ponderada de forma apropriada e não impedindo o acesso de pacientes brasileiros a protocolos de pesquisa cujas opções terapêuticas adicionais possam, inclusive, salvar suas vidas. Sem dúvida, é antiético aprovar projetos de pesquisa que possam prejudicar os pacientes, mas é igualmente antiético não aprovar projetos que possam beneficiá-los. De fato, não há evidências de que os comitês de ética aprovem pesquisas com risco excessivo, mas evidências sugerem que os comitês sejam extremamente cautelosos, algumas vezes proibindo pesquisas com favorável relação risco-benefício¹⁰⁹.

A diversidade é considerada, adicionalmente, importante para a generalização dos resultados da pesquisa (validade externa). Assim, “raça” refere-se a como a genética das pessoas é evidenciada em características físicas como cor da pele, aspectos faciais, caminhos metabólicos, entre outros. “Etnicidade” refere-se à raça mais o local de nascimento, religião, dieta, aspectos culturais, entre outros fatores. Tanto a raça como a etnicidade podem afetar a resposta do paciente aos medicamentos.

Adicionalmente, a etnicidade afeta a atitude e a probabilidade de os pacientes serem incluídos em estudos clínicos. Fica evidente a importância da inclusão de pacientes de diversos países, representando a diversidade das populações existentes¹¹⁰.

Em artigo que discute a ética ao incluir pacientes de países em desenvolvimento em pesquisas clínicas na área de oncologia, Mano et al. enfatizam que, embora o benefício individual para os pacientes deva ser levado em conta, o real benefício para a sociedade pode ser, muitas vezes, mínimo. Segundo os autores, é possível, também, que somente pacientes de economias mais saudáveis se beneficiem dos dados gerados pelos estudos. Em uma era de novas terapias biológicas, a questão do acesso a tratamentos de alto custo deve se tornar um dos maiores desafios para a sociedade e pode, na verdade, extrapolar o campo da ciência, envolvendo a sociedade como um todo. Seria inaceitável acompanhar todo um esforço de desenvolvimento de novos medicamentos e tecnologias disponíveis apenas para um grupo pequeno de pacientes. Acordos prospectivos devem ser firmados, de modo a assegurar os benefícios das pesquisas à população dos países onde elas são conduzidas. Os autores ressaltam, enfim, que não se trata de desencorajar a pesquisa em países em desenvolvimento, mas de definir acordos entre as várias partes, de modo que a pesquisa possa continuar sendo realizada nesses países, sem que eles se tornem mera linha de produção¹¹¹.

Alguns autores consideram que, em estudos clínicos patrocinados por indústrias, a maioria das pesquisas não reflete as características e a epidemiologia dos países em desenvolvimento, e limitam, “de forma perversa”, a possibilidade de os pesquisadores nacionais fazerem alterações significativas no projeto⁷². Dessa forma, sugerem que o investigador (pesquisador) nem deveria ser assim chamado, uma vez que apenas aplica o protocolo, sem ter participado de seu desenho ou feito qualquer crítica, ou adição intelectual ao projeto. Nesse caso, o condutor da pesquisa seria mais bem designado como “executor da pesquisa” ou “prestador de serviço”, e não um pesquisador de fato.

Tal quadro tem mudado nos últimos anos, com participação mais ativa de pesquisadores nativos, graças à crescente participação do Brasil em

estudos multicêntricos internacionais e consequente treinamento e capacitação dos pesquisadores nas metodologias de pesquisa, culminando com a inclusão de seus nomes, como autores principais, nas publicações que resultam do trabalho conjunto.

Em matéria recente, publicada em revista de divulgação, pesquisadores são ouvidos a respeito da situação dos estudos clínicos no país¹¹². Alguns comentários de médicos pesquisadores em oncologia trazem o contexto da pesquisa nesse campo da Medicina:

Muitos dos participantes dessas pesquisas, especialmente no caso do câncer, são pessoas com doenças em estágio avançado que já passaram por outros tratamentos. O acesso às drogas experimentais, portanto, é sua grande e às vezes última esperança,

considera Sergio Petrilli, do Hospital Graac, em São Paulo. A respeito do receio ético que alguns ainda manifestam, Paulo Hoff, do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, acrescenta:

A lei está correta e protege o voluntário de pesquisa. O entrave está na morosidade e na dupla avaliação dos protocolos [...] Não somos um país em que as pesquisas são feitas a troco de banana. Nosso foco é o paciente, que deve ter o melhor atendimento. Além disso, participamos da discussão e do desenho dos estudos¹¹².

Quando se discute pesquisa clínica no Brasil, fala-se muito da pesquisa patrocinada pela indústria farmacêutica multinacional, com produtos completamente inovadores. Entretanto, existe um número crescente de estudos clínicos com medicamentos de indústrias nacionais, que precisam desenvolver estudos para revalidação de seus registros de produtos similares e, ainda, um outro conjunto de pesquisas sendo conduzidas com produtos em desenvolvimento no país, os quais, de fato, representam inovação¹¹³.

5.2.2 Definição de acesso

Acesso é uma palavra de definição complexa. Seu significado tem mudado no tempo e, muitas vezes, é usado incorretamente. Por vezes, tem sido limitado a aspectos relativos à decisão de procurar cuidado médico, mas também deve envolver a efetividade do cuidado médico recebido. Cláudia Travassos, em 2006, por ocasião do Simpósio Internacional da *United Nations Research Institute for Social Development*, UNRISD, no Rio de Janeiro, faz uma revisão das definições de acesso, a seguir sumarizada¹¹⁴.

Segundo Donabedian, acessibilidade é apenas um aspecto do suprimento de serviços de saúde em uma determinada população¹¹⁵. Para o autor, acesso é a facilidade com que as pessoas podem obter cuidados médicos, incluindo aspectos organizacionais e geográficos dos serviços de saúde. Já Penchansky e Thomas definem acesso como o nível de ajuste entre clientes e o sistema de saúde¹¹⁶. Essa definição foca na relação de duas mãos entre o suprimento de serviços de saúde e os indivíduos, e inclui cinco dimensões: disponibilidade, acessibilidade, acomodação, *affordability* (ter recursos) e aceitabilidade. A disponibilidade refere-se a como as necessidades dos indivíduos se enquadram na capacidade dos serviços. Os aspectos relacionados à acessibilidade incluem distância dos serviços, meios de transporte e tempo de deslocamento. *Affordability* tem a ver com a maneira como os indivíduos são capazes de pagar pelos serviços. Acomodação refere-se a como os indivíduos são capazes de ter vantagens com a organização dos serviços. Finalmente, aceitabilidade está relacionada à satisfação dos pacientes com as práticas oferecidas pelos “pagadores”, assim como as atitudes destes em relação às características pessoais dos pacientes.

Na década de 1990, o *Institute of Medicine of United States*, IOM, propôs definição de acesso, como segue: “utilização dos serviços de saúde em tempo adequado para se obter os melhores resultados possíveis”¹¹⁷. Por essa definição, acesso se torna quase sinônimo de utilização. Similarmente, a OMS, em 2001, propôs um indicador relacionado a acesso, chamado “cobertura efetiva”, definido como a proporção da população necessitada de

certo procedimento e aquela que, de fato, o recebe. Essa definição é ampla e combina acesso potencial, acesso realizado (utilização) e acesso efetivo (qualidade do cuidado)¹¹⁸.

A questão do acesso está invariavelmente ligada a ideias de disparidade, equidade e valores sociais. Um exemplo nessa área é o debate sobre universalismo *versus* foco (*targeting*). Ambas as abordagens têm o mesmo objetivo, que é melhorar o acesso de serviços de saúde àqueles que necessitam, mas cada um é baseado em valores diferentes. Conceitos potencialmente úteis ao discutir equidade são os de equidade horizontal (igual tratamento para iguais) e equidade vertical (tratamento desigual para desiguais, mas equitativo). A extensão em que as sociedades estão preparadas para buscar a equidade vertical depende muito de quão compassivas elas são. Diferentes sociedades e culturas podem optar por diferentes caminhos.

Os sistemas de saúde e seu impacto na equidade em saúde dependem dos valores de base de cada sociedade, do nível de solidariedade entre seus membros e do entendimento da importância dos determinantes sociais de saúde. A evidência, originária dos países da *Organisation for Economic Cooperation and Development*, OECD, sustenta o papel da atenção básica em melhores desfechos de saúde, tanto no nível individual como no populacional. Evidências também dão suporte ao fato de que sistemas de atenção básica à saúde bem estruturados podem facilitar outros aspectos de acesso (tais como efetividade e adequação), e que esse tipo de acesso (ao contrário de outras formas de cuidados mais especializados) pode contribuir diretamente para a redução de iniquidade em saúde¹¹⁴. A importância e o papel da epidemiologia ficam, então, claramente definidos¹⁰⁴.

Ponto ainda não mencionado nesse tópico é o relativo ao acesso à pesquisa, questão que também tangencia o tema deste trabalho. Infraestrutura inadequada pode limitar a participação de países e suas populações em pesquisa, podendo esse problema ser solucionado de algumas formas: (i) definir prioridades de saúde pública nacional; (ii) implementar processos éticos, (iii) tornar a pesquisa válida e transferível; (iv) estimular redes de pesquisa e colaboração; (v) criar e estimular ambientes

de pesquisa e estruturas de carreira para a disseminação de pesquisa; (vi) alocar recursos suficientes para os sistemas de saúde, (vii) comprometer-se com avaliação continuada, (viii) produzir e disseminar políticas e diretrizes.

A articulação, mais recentemente estimulada, entre os setores de Ciência e Tecnologia (C&T) e o de Saúde, por meio, por exemplo, da criação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) e, nela, do Departamento de Ciência e Tecnologia, DECIT, abriu oportunidade para o estabelecimento de um ciclo virtuoso, de modo a “promover a pesquisa necessária ao desenvolvimento efetivo e equitativo da saúde nacional”^{119,120}.

Nesta pesquisa, optou-se por usar a expressão “assegurar o fornecimento” no lugar de “garantir acesso”, justamente devido à dificuldade de interpretação e da ambiguidade que poderia advir dos resultados. A dúvida interpretação ficou documentada, por meio de uma pergunta, no final do questionário: ao se perguntar como o entrevistado entendia a palavra “acesso”, pesquisadores e membros de CEPs responderam que entendiam acesso como “dado pelo patrocinador”. Já os patrocinadores entenderam a palavra como “disponibilizado através de registro na ANVISA”. (Figura 12)

Figura 12. Distribuição das respostas dos vários grupos de entrevistados sobre o entendimento da palavra “acesso”

5.2.3 Pontos conflitantes na legislação, relativos à doação de medicamentos após conclusão da pesquisa

Ao falar de pesquisa, a análise do tema acesso pós-pesquisa, do ponto de vista legal, aponta para dificuldades, e até proibições, quando da tentativa de viabilizar a doação de medicamentos. O artigo 12 da Lei nº 6.360, de 1976, por exemplo, cita: “Nenhum dos produtos que trata esta lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde”¹²¹. Além disso, crime contra a saúde pública é tipificado quando qualquer pessoa importa, distribui ou entrega produtos para consumo não registrados no país (se assim requerido), de acordo com o Código Civil Penal, Lei nº 9.677, de 1988. A penalidade é de prisão de 10 a 15 anos e aplicação de uma multa¹²². A única exceção à regra é o uso experimental do medicamento em pesquisas clínicas, sob controle do médico responsável e aprovado pela ANVISA, limitado a três anos, findos os quais o medicamento ficará sujeito a apreensão, de acordo com o artigo 24 da Lei nº 6.360¹²¹.

Recente decisão de corte, no Brasil, sentenciou o laboratório patrocinador de uma pesquisa a pagar o medicamento, então já comercializado, com base no fato de que o protocolo de pesquisa do medicamento continha uma declaração de fornecimento após o estudo. Outro caso, dessa vez em Porto Alegre, envolvendo participante de pesquisa sobre AIDS, também por ação judicial foi concedido o direito ao paciente de receber os medicamentos após conclusão do estudo, disponibilizado pela empresa patrocinadora da pesquisa¹²³. Em ambos os casos, a Lei nº 6.360 foi desobedecida.

Interessante observar que, embora abordem o mesmo tema – uso experimental de medicamentos –, as resoluções da ANVISA (Resoluções da Diretoria Colegiada, RDC) e as do Conselho Nacional de Saúde não citam os mesmos decretos e leis em seus “considerandos” iniciais. A Lei nº 6.360, por exemplo, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, insumos farmacêuticos etc, é citada em todas as RDCs da ANVISA, mas em nenhuma Resolução do CNS. Já as Resoluções do CNS citam usualmente o Decreto nº 99.438, de

07 de agosto de 1990 (organização e atribuições do Conselho Nacional de Saúde), a Lei Orgânica da Saúde nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (dispõe sobre as condições de atenção à saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondedores), a Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990 (dispõe sobre participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde) e o 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)¹²⁴.

Em geral, leis citadas nas resoluções, portarias, atos normativos são aquelas que conferem poderes às autoridades de regular sobre a matéria ou tratam da matéria a ser regulada. Assim, as leis que criaram e estabeleceram as competências do CNS e da ANVISA são distintas: o CNS tem natureza consultiva e deveria trabalhar apenas com políticas de saúde pública. A ANVISA cuida do registro de produtos e da vigilância sanitária. Apesar de o CNS e de a ANVISA protegerem o mesmo bem (saúde), pode acontecer de um órgão recomendar algo que é praticamente inviável para o outro.

Para ilustrar a relevância do tema, vale citar reunião plenária aberta, promovida pela CONEP em 21 de agosto de 2009, que dá lugar à discussão do tema acesso pós-pesquisa com participação de vários atores do cenário da pesquisa clínica²⁴. Um dia inteiro é tomado para as discussões, com a parte da manhã dedicada às pesquisas em diabetes e a parte da tarde ao tema acesso pós-pesquisa. São discutidos temas como o risco-benefício da continuidade do tratamento. Questões sobre acesso expandido e uso compassivo também são abordadas. É esclarecido que acesso expandido não é doação pós-estudo e que existe uma preocupação grande, por parte da ANVISA em especial, quanto ao acompanhamento do paciente, fora do ambiente controlado de pesquisa, particularmente no caso de medicamentos ainda não registrados no Brasil.

O debate traz outras ponderações úteis para a discussão, como, por exemplo²⁴:

- (i) a preocupação de os pesquisadores em manter a prescrição de um novo medicamento fora de ensaio clínico, sem o aval da

ANVISA e sua admissão da dificuldade em manter o acompanhamento dos sujeitos de pesquisa, após o término da pesquisa. Essa responsabilidade do pesquisador também foi observada no presente inquérito, em alguns pontos, como no acompanhamento dos pacientes e no relato de possíveis eventos adversos;

- (ii) a sugestão de credenciamento ou constituição de centros voltados ao acompanhamento dos pacientes após a pesquisa, de modo que seja assegurado não apenas o medicamento, mas também o acompanhamento médico dos pacientes no mesmo centro;
- (iii) o reconhecimento de que a comprovação de eficácia nem sempre pode ser assegurada, imediatamente após a conclusão do estudo;
- (iv) a aceitação generalizada e irrestrita de que a doação pós-estudo acaba por criar vulnerabilidade ao próprio paciente, por continuar exposto a um tratamento experimental, quando outros tratamentos reconhecidos e eficazes estão disponíveis. No presente estudo, ao serem questionados sobre a relação risco-benefício da continuidade do tratamento, 70% dos pesquisadores de HIV optaram por continuar com o tratamento disponibilizado durante o estudo, enquanto que no grupo DM, apenas 50% optaram por essa forma, sendo que 34% optaram por voltar ao tratamento padrão disponível. Sem dúvida, tais diferenças podem ser explicadas pelas diferentes características dessas doenças, e de seus respectivos tratamentos. Já entre os membros de CEPs, 57% responderam que se deveria voltar ao tratamento padrão, talvez preocupados com a vulnerabilidade dos pacientes em tratamento experimental;
- (v) o reconhecimento da diferença evidente entre situações de pesquisas como no caso de diabetes, em que há outros tratamentos disponíveis, e situações em que, de fato, o medicamento experimental é a única opção para o participante

- de pesquisa. Uma sugestão emerge sobre esse item do debate, considerando-se que seria interessante substituir a palavra “benefício” (quando houver benefício) por “necessidade” (“o medicamento do estudo deveria ser fornecido quando há necessidade” e não quando há benefício);
- (vi) a aceitação de que o tema é motivo de pendência recorrente nos CEPs e que a decisão da doação do medicamento pós-estudo deve estar nas mãos do médico pesquisador. O papel do pesquisador nessa decisão também ficou demonstrado no presente estudo, sendo que sua opinião é considerada fundamental para os pacientes continuarem ou não recebendo o medicamento;
 - (vii) a identificação de dificuldade na continuidade de fornecimento do medicamento após o estudo no caso de estudos de fase III duplo-cegos, em que, ao final do estudo, ainda não se sabe que medicamento cada paciente está recebendo, e assim sendo até o fechamento do banco de dados (*data base lock*) e a análise estatística concluída;
 - (viii) a identificação de a possibilidade de impacto econômico importante aos patrocinadores no fornecimento de medicamentos pós-consulta ser considerada pequena por eles mesmos, os quais consideram o risco de manter os pacientes em tratamento experimental, fora do ambiente de pesquisa, como mais relevante;
 - (ix) a dúvida em relação a: “se for fornecido o medicamento e der problema, quem deverá ser acionado? A CONEP?”, trazida por um dos participantes²⁴.

A reunião não tem uma conclusão propriamente dita. Pode-se dizer que a CONEP entende que o processo das pesquisas, como são conduzidas atualmente, já pode induzir na participação dos sujeitos nas pesquisas, e que o acompanhamento pós-estudo poderia ser conduzido como um processo de farmacovigilância. A princípio, os representantes da CONEP não concordam com a mudança do texto das normas, sugerindo a

manutenção da solicitação de acesso como regra e, após o estudo, seria avaliado o que e como fazer. Por outro lado, a ANVISA reafirma que o fornecimento de droga como extensão de estudo seria o processo ideal, pois o paciente receberia o acompanhamento de acordo com o protocolo, e em ambiente (ainda) controlado de pesquisa. Essa primeira reunião plenária aberta da CONEP, como pode ser observado é muito importante, não apenas como oportunidade de discussão, mas como aproximação dos diversos setores envolvidos e reconhecimento da importância do tema no ambiente da ética em pesquisa clínica no Brasil.

Importante que se comente outro ponto: não há razão aparente para que um protocolo de pesquisa, envolvendo novo medicamento de uma empresa multinacional, deva passar por segunda aprovação ética (da CONEP, após o CEP da instituição) e um protocolo de pesquisa, igualmente de novo medicamento, mas de uma empresa nacional, não deva fazê-lo. Esse é um exemplo da orientação ideológica que a CONEP dá a algumas de suas decisões.

A avaliação ética envolvida no estudo de um novo medicamento deve ser a mesma para um protocolo internacional (usualmente, já aprovado por outros Comitês de Ética, fora do Brasil) e para um nacional, seja qual for: para aqueles que defendem a descentralização da aprovação ética – considerando a aprovação do CEP institucional suficiente, sem necessidade de ir para a CONEP – deveria valer para ambos os tipos de protocolos; já aqueles que insistem na necessidade da dupla aprovação ética (CEP e CONEP), esta deveria ser aplicada também aos projetos nacionais, como já o é para as multinacionais.

Sach, em artigo provocativo de 2010, fala que a consistência ética requer que, se duas ações são iguais em todos os aspectos eticamente relevantes, devam ser ambas eticamente permitidas ou ambas eticamente proibidas. Entretanto, as regras éticas que se aplicam à relação investigador-sujeito de pesquisa na pesquisa biomédica são muito mais restritivas do que as que se aplicam a outras relações que compartilham situações semelhantes à relação investigador-sujeito de pesquisa, como é o caso da relação empregador-empregado, ou entre o organizador de um voluntariado e o voluntário propriamente¹²⁵.

No que tange à questão do fornecimento do medicamento após o estudo, aquele autor pondera que a preocupação ética envolvida nessa discussão diz respeito a que a retirada do tratamento possa prejudicar ou causar dano aos pacientes. Isso, no entanto, já está devidamente descrito em vários códigos de pesquisa. Certamente, entretanto, há casos em que a retirada do medicamento de pesquisa não causará danos ao participante de pesquisa, mas, ao contrário, fará com que o participante retorne ao estado anterior à pesquisa, em outras palavras, que o benefício seja retirado. Nessa situação, para que se justifique a continuidade do tratamento, o princípio norteador deve ser que os participantes de pesquisa merecem benefícios, o que é um pouco diferente. Além disso, não se trata de qualquer benefício, mas do benefício específico do fornecimento de tratamento após conclusão da pesquisa. Sem dúvida, o assunto é instigante e provocativo e, como tal, gera alguma controvérsia, mas o autor faz uma consideração que é, certamente, consensual: a importância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Sachs comenta que as preocupações existentes em torno da pesquisa biomédica podem sugerir que os participantes de pesquisa são incluídos em estudos clínicos sem ter dado seu consentimento ou tendo-o feito sem a adequada atenção e informação.

A necessidade do consentimento já está presente em vários códigos de ética em pesquisa, aceitos e seguidos mundialmente. Talvez seja necessário apenas reforçar essa regra, requerer que os pesquisadores tentem, de fato, por meio do termo de consentimento, explicar detalhada e profundamente o contexto em que a pesquisa acontece. Conhecendo-se as dificuldades na aplicação do termo de consentimento, só isso já será uma tarefa árdua, porém poderosa.

Levando-se a interpretação das diretrizes e códigos éticos ao “pé da letra”, as demandas colocadas aos patrocinadores incluem fornecimento gratuito do medicamento, e enquanto houver benefício, aos pacientes de pesquisa. De acordo com Goldfarb, tais exigências podem inviabilizar as pesquisas clínicas, tanto por razões práticas quanto econômicas¹²⁶. Duas questões éticas surgem dessa discussão: (a) A relação risco *versus* benefício para o participante é aceitável, independentemente dos benefícios potenciais que possam advir da pesquisa para a sociedade como um todo

(“bem maior”)?; (b) Os benefícios para a família, comunidade, país, entre outros, justificam o impacto no sujeito de pesquisa, enquanto indivíduo?

A Figura 13 mostra esse modelo ético, considerando riscos *versus* benefícios ao participante da pesquisa e à sociedade como um todo e, adicionalmente, considera esse paciente como um membro da sociedade.

Figura 13. Modelo ético para custo e benefício do indivíduo e da sociedade, adaptado de NM Goldfarb¹²⁶

O “bem maior”, como considera Goldfarb, não justifica a exploração dos participantes de pesquisa. De fato, uma avaliação em curto prazo e, portanto, mais estreita, pode colocar muito peso no impacto direto sobre o indivíduo e privar a sociedade de significantes benefícios, dos quais o indivíduo também pode usufruir. Entretanto, observar o quadro com algum distanciamento, permite balancear os direitos individuais e os da comunidade, com vantagens para todos, incluindo o próprio sujeito da pesquisa.

O *tradeoff* (conflito de escolhas) entre direitos do indivíduo e da comunidade é a uma das questões éticas centrais em todas as sociedades. No entanto, os códigos de ética em pesquisa protegem seus participantes, sendo que o “bem maior” para a sociedade tem tido pouco peso¹²⁶.

5.2.4 O papel da pesquisa clínica no desenvolvimento do país

Cerca de dois bilhões de pessoas no mundo carecem de fornecimento de medicamentos essenciais. A responsabilidade de prover esse fornecimento é principalmente do Estado. Entretanto, outros atores, como a indústria farmacêutica, também dividem essa responsabilidade, por meio do desenvolvimento e posterior comercialização de medicamentos. Elas contribuem, à sua maneira, com inúmeros avanços no sentido de melhorar a qualidade de vida das pessoas, e ajudam a salvar vidas. Mas, com essa contribuição, vêm também as responsabilidades¹²⁷.

A globalização trouxe a pesquisa clínica, anteriormente apenas conduzida nos Estados Unidos e Europa, para a América Latina, assim como para os países do leste europeu. Como a estrutura e organização da pesquisa clínica exigem utilização de procedimentos internacionais padronizados e boas práticas, essas atividades acabam induzindo a formação de competências gerenciais e capacitações tecnológicas que podem ser compartilhadas com outras áreas de empresas e instituições de pesquisa⁴.

Ao abordar o tema “capacitação”, ligado não somente à condução de pesquisa clínica, mas à melhor avaliação dos projetos de pesquisa, vale mencionar experiência de avaliação de currículos feita em 2006, na Faculdade de Medicina da USP, por aluno de iniciação científica, durante o projeto de implementação do NAPesq, no HCFMUSP (www.napesp.hcnet.usp.br). Foi analisado o currículo do Curso de Medicina da FMUSP (*Sistema Júpiter*, 2007), sendo selecionadas as disciplinas que – conforme descrição e resenha – englobassem discussão sobre o tema da pesquisa clínica¹²⁸. Três disciplinas obrigatórias (todas sob responsabilidade do Departamento de Medicina Preventiva) e uma disciplina optativa (oferecida pelo Departamento de Cardio-pneumologia) foram encontradas.

Os critérios utilizados para análise qualitativa dessas disciplinas recaíram sobre: (i) o sujeito de pesquisa (visão da participação de um sujeito de pesquisa em estudo clínico: recrutamento, seleção e informação sobre a pesquisa); (ii) a pesquisa (capacidade de identificar e analisar criticamente as propostas do pesquisador e da pesquisa em si; sua viabilidade; meios de atuação; legalidade, e compromisso com os preceitos do desenvolvimento científico em curso, baseados nas Boas Práticas Clínicas estabelecidas); (iii) a legislação (conhecimento e entendimento da legislação vigente); (iv) o patrocínio (necessidade da busca de recursos; entendimento sobre as fontes públicas e privadas de financiamento de projetos, e análise da possibilidade de geração de propriedade intelectual destes projetos); (v) os aspectos administrativos (infraestrutura necessária; aprovação de contrato de prestação de serviço ou outro que se aplique, e definição das relações interdepartamentais necessárias para que o projeto fosse conduzido a contento). O resultado desse estudo apontou para o fato de que, apesar da importância dada pela instituição ao desenvolvimento de pesquisas clínicas, o aluno tem pouco contato com esse universo durante a graduação. Sabe-se que, após 2006, outros cursos foram introduzidos, principalmente como disciplinas de pós-graduação, algumas delas obrigatórias, visando a reduzir este *gap* de formação.

Como comentado por Marandola et al. (2004),

o Brasil precisa considerar a pesquisa clínica como área estratégica, caso queira receber os crescentes investimentos internacionais, aproveitar os avanços biomédicos para a população e fomentar o desenvolvimento tecnológico do setor ⁴.

Quental, por sua vez, comenta, em publicação de 2006:

Para o fortalecimento do setor, em benefício dos interesses nacionais, é necessário ter todos os elementos do sistema fortes e suas interações virtuosas, minimizando os obstáculos para tal. Neste sentido, algumas capacitações precisam ser desenvolvidas ¹²⁹.

Parte da atual dificuldade nesse campo parece acontecer em função da escassez de recursos humanos capacitados, sendo necessárias medidas

no sentido de apoiar a formação e fortalecimento de grupos de pesquisa, e empresas de serviços relacionadas. A retenção dos recursos humanos é outro ponto a ser estudado e melhorado¹²⁹.

No presente inquérito, a dificuldade (ou resistência) observada para obtenção de retorno dos questionários e, portanto, das opiniões das Agências de Fomento, as quais também são financiadoras de projetos, mostra que o tema da pesquisa clínica talvez ainda não esteja suficientemente alicerçado no cotidiano dessas agências. Tal cenário pode estar mudando, devido a ações recentes do MS, MCT e FINEP, com criação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica, por exemplo. A Medicina Translacional, emergindo como nova disciplina, traz consigo o conceito da tradução do conhecimento da pesquisa básica para a pesquisa clínica e, avançando um pouco mais, das evidências geradas pela pesquisa clínica para propostas concretas de solução sustentável dos problemas em saúde pública^{130,131}.

Existem dados na literatura que apontam para o fato de que a pesquisa clínica pode, inclusive, melhorar o atendimento médico da instituição como um todo. A presença de infraestrutura adequada, profissionais qualificados e especializados, e seguimento das boas práticas clínicas consistem em fatores exigidos e fundamentais para a participação de hospitais em estudos clínicos. A observação desses fatores poderá beneficiar a instituição envolvida e seus pacientes.

Artigos publicados recentemente mostram que a participação em estudos clínicos está intimamente associada à melhor avaliação, ao tratamento e ao seguimento dos pacientes no ambiente hospitalar¹³². Majumdar et al. avaliam estudos realizados na área de cardiologia e apontam resultados nesse sentido¹³³. Os dados, entretanto, ainda são reduzidos e controversos. Revisão sistemática realizada pela *Cochrane Fundaction*, em 2008, não conseguiu demonstrar efeito positivo da realização de pesquisa clínica na assistência à saúde¹³⁴.

Schaefer, em 2009, aborda a obrigação de participar em pesquisas biomédicas, e defende que o conhecimento biomédico é um bem público. Portanto, participar de pesquisas clínicas é uma forma de dar suporte a um bem público, de maneira que todos os indivíduos devem participar. Segundo

o autor, um bem público tem duas características: (i) o uso individual daquele bem não diminui o uso por outros, e (ii) não é factível impedir os indivíduos de usarem esse bem. Em contrapartida, um bem é privado quando seu uso por um indivíduo diminui o uso pelos demais e/ou quando, ao dá-lo para um, isso impeça o uso por outros. Atualmente, seguindo seu raciocínio, os indivíduos participam de pesquisa clínica somente quando têm uma boa razão para fazê-lo, quando deveria ser o oposto, ou seja, deveriam participar sempre, a menos que tivessem uma boa razão pra não fazê-lo! Acrescente-se a isso que a obrigação de participar de pesquisas não elimina o direito de o indivíduo retirar sua autorização, se e quando achar conveniente⁸². Leitura crítica desse artigo permite identificar uma falha em sua premissa, pois não distingue pesquisas feitas sobre importantes questões clínicas ou científicas, e que, de fato, agregam valor substancial à sociedade, em oposição a pesquisas feitas para responder questões regulatórias, não clínicas. O primeiro tipo de pesquisa poderia ser considerado uma obrigação, de acordo com o conceito de bem público de Schaefer, mas não o segundo tipo¹³⁵.

5.3 Discussão dos resultados

5.3.1 Primeiro domínio: dados demográficos

Conforme demonstrado no capítulo Resultados, houve, dentre os membros de CEP, equilíbrio na variável sexo do participante (44,6% sexo masculino e 55,4% sexo feminino). Já dentre os pesquisadores, houve predomínio do sexo masculino (37 de 58, ou seja, 63,8%), e, dentre os patrocinadores, essa tendência se inverteu, com 62,5% do sexo feminino (15 de 24 respondedores). Dentre os pacientes como um todo, o equilíbrio também prevaleceu (52% homens, 48% mulheres), embora houvesse mais homens no grupo HIV/AIDS (25 de 40 pacientes) e mais mulheres no grupo Diabetes (11 de 14 pacientes). Esses percentuais refletem, provavelmente, os grupos que representam: por exemplo, um equilíbrio poderia ser esperado entre os membros de CEPs; entre os pesquisadores ainda existe predomínio de homens e, entre os patrocinadores, de mulheres (Figura 14).

As proporções na variável sexo dos pacientes, com predomínio de homens entre os pacientes do grupo HIV e de mulheres no grupo DM também não surpreenderam. A média das idades dos vários grupos foi comentada no início deste capítulo, quando abordada a pesquisa por internet.

Figura 14. Distribuição da composição dos respondentes dos vários grupos entrevistados, segundo sexo (os números representam porcentagens)

Sobre a escolaridade dos entrevistados, observou-se, principalmente no grupo dos pacientes, que 47,2% deles referiram ter, pelo menos, iniciado o ensino fundamental, embora apenas 5,7% houvesse, de fato, concluído os oito anos de estudo (antigo ginásio completo). Vinte e oito por cento dos pacientes referiram ter iniciado (e concluído) o ensino médio. O restante, 22,6%, disseram ter iniciado um curso superior, embora apenas 13,2% o tivessem completado. Pelo menos nesta amostra – sem dúvida, limitadíssima – não se pode dizer que os participantes de pesquisa clínica sejam, em sua maioria, letrados ou pouco instruídos, como usualmente se afirma. Vale lembrar, entretanto, que a maioria das respostas deste inquérito

foi proveniente da Região Sudeste, onde o nível de escolaridade é reconhecidamente mais elevado do que nas demais regiões do país.

Ainda a respeito dessa questão, é importante considerar que, no Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional, Inaf, considera-se analfabetismo a condição dos que não conseguem realizar tarefas simples que envolvam a leitura de palavras e frases. O alfabetismo rudimentar corresponde à capacidade de localizar uma informação explícita em textos curtos e familiares. O alfabetismo básico inclui as pessoas que leem, compreendem textos de média extensão e localizam informações necessárias para realizar pequenas inferências, porém com limitações para fazer o mesmo em textos maiores ou mais complexos. No alfabetismo pleno estão aqueles cujas habilidades não impõem restrições para compreender e interpretar elementos usuais da escrita¹³⁶. A Região Sul do Brasil possui o mais alto nível de alfabetismo: 71% da população são funcionalmente alfabetizados. Destes, apenas um terço é plenamente alfabetizado, situação semelhante à da região sudeste, onde 67% são funcionalmente alfabetizados e 28% plenamente alfabetizados. Na Região Nordeste, 46% da população são tidos como analfabetos funcionais. A importância desses comentários reside no fato de que, nem sempre, o nível de escolaridade reflete adequadamente o quanto o indivíduo sabe ler e compreender textos complexos como os TCLEs.

Trabalho conduzido por Araujo, Zoboli e Massad, sobre o entendimento do TCLE, avalia essa questão, entre os usuários do Ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aponta que, quanto maior a escolaridade, maior a probabilidade de o indivíduo ser funcionalmente alfabetizado. Entretanto, alertam para o fato de que a variável escolaridade, isoladamente, não pode ser considerada um indicador seguro de alfabetização¹³⁷.

5.3.2 Segundo domínio: informações relativas ao TCLE

No domínio 2 do questionário utilizado neste inquérito, avaliaram-se os aspectos relativos ao TCLE. Um dos estudos utilizados como referência para a pesquisa foi o de Sabik et al., que aplica um questionário aos

pesquisadores do estudo ESPRIT (avaliação da interleucina em pacientes HIV-positivo), já mencionado. Os principais aspectos abordados são: entendimento do TCLE pelo paciente e ênfase dada a cada aspecto do TCLE⁶². Dos 159 questionários aplicados, 117 (73,6%) retornam (23 países incluídos). Apesar da diversidade geográfica que caracteriza o estudo ESPRIT, a maioria dos pesquisadores que responde a esse *survey* é de países desenvolvidos, talvez pelo questionário ter sido aplicado em inglês. Entretanto, como conclusão geral do estudo, os autores propõem que os desafios associados à compreensão do texto do TCLE podem ser reduzidos, quando se dá adequado tempo a seu entendimento e “esforços criativos” são aplicados para explicar aos pacientes os objetivos do estudo, além dos riscos envolvidos.

Como descrito por Segre e Cohen, a palavra consentimento implica em uma atitude tomada livre e espontaneamente, mas não necessariamente com pleno conhecimento dos fatos¹³⁸. Por isso, no Brasil, atualmente, propõe-se a obtenção do “consentimento esclarecido” do paciente (por meio do TCLE), deixando-se claro que o paciente deve tomar a decisão de participar plenamente consciente, não simplesmente concordar com isso. Da mesma forma, a expressão “consentimento esclarecido” parece melhor do que “consentimento pós-informado”, na medida em que o consentimento deve ser obtido não apenas após a transmissão da informação puramente, mas após o esclarecimento completo do sujeito potencial da pesquisa.

Neste trabalho, foi consenso em todos os grupos que informação sobre como obter o medicamento após o estudo é o item menos esclarecido aos pacientes (Figura 15). Esse achado não surpreende, na medida em que o tema é relativamente novo. Trabalho de Cohen, citado anteriormente observa que apenas 1,3% dos protocolos fazem menção a obrigações pós-pesquisa⁶⁷.

Figura 15. Distribuição das respostas do grupo como um todo quanto à informação contida no TCLE: “como obter o medicamento do estudo é o item menos informado”

5.3.3 Terceiro domínio: questões relacionadas à motivação do paciente e sua decisão de participar de uma pesquisa

Participantes de pesquisas clínicas decidem fazê-lo por vários motivos: maior cuidado e atenção com sua própria saúde; ter acesso a novos tratamentos antes que eles se tornem amplamente disponíveis, e ajudar outros pacientes, ao contribuir com a pesquisa médica^{71,125,139}.

No terceiro domínio do questionário, que visava a avaliar a motivação dos participantes de pesquisa sob diferentes ângulos (pesquisadores, membros de CEPs, patrocinadores e os próprios pacientes), observou-se que os pacientes sempre dão menor importância aos riscos do novo tratamento do que os demais grupos. A Figura 16 esquematiza esse achado.

Figura 16. Importância que cada grupo de atores dá à informação relativa aos potenciais riscos, no TCLE

E, ao analisar apenas os pacientes, os potenciais benefícios do estudo tiveram maior importância que os potenciais riscos (80,4% muito importante *versus* 59,2%) (Figura 17).

Figura 17. Importância que o grupo de pacientes dá a cada um dos aspectos do TCLE

É interessante observar que isso pode variar de acordo com a doença estudada. Pesquisa qualitativa, realizada em 2003/2004, como monografia de MBA, revela que, em pacientes oncológicos, essa constatação pode se inverter. Para a pergunta: “Ao se submeter a um tratamento para câncer, o que se espera desse medicamento ou tratamento?”, a resposta mais comum é: “Cura, mas principalmente, que não cause dor nem efeitos colaterais agressivos”. E, para a pergunta: “Quais são suas maiores preocupações, quando o médico lhe explica o tratamento a que o(a) submeterão?”, as respostas mais ouvidas são: “Que cure o mal, sem desencadear outros”; “Sofrer no percurso do tratamento, perder o cabelo, a memória ou outro dano ao cérebro”¹⁴⁰.

Isso faz sentido: pacientes com doenças crônicas como diabetes e, talvez, AIDS, mais recentemente, não se preocupam muito com eventos adversos ou riscos, mesmo porque os tratamentos habituais não implicam, usualmente, em grandes riscos. Ao contrário, um tratamento para câncer costuma trazer consigo toxicidade importante.

Quando a questão é saúde, a esperança tem um papel importante. As pessoas doam tempo e investem recursos para que novas descobertas e melhorias ocorram para elas e para os outros. A solidariedade, associada à identificação, também interfere: relacionar-se com outras pessoas que apresentam as mesmas doenças gera identificação, rompendo o sentimento de estar sozinho. Pode-se observar isso nas redes sociais que se formam, atualmente, na internet com esse propósito^{141.142}. Provavelmente, isso represente também uma motivação importante na decisão de participar de uma pesquisa clínica. De qualquer modo, os pacientes podem ter motivações diversas para decidir tomar parte de uma pesquisa clínica. Como relatado por Palca, estudos com pessoas vivendo com AIDS na África, a participação em pesquisa pode ser a única oportunidade de obter acesso a tratamentos inovadores, os quais, de outra forma, não seriam oferecidos pelo sistema de saúde local¹⁴³.

Voluntários, por definição, não esperam qualquer benefício por seu trabalho. São motivados por uma causa e, portanto, têm uma razão para aceitar os riscos necessários para sua promoção; mas, não necessariamente, outros riscos associados¹²⁵. Revisão sistemática e

metanálise recém publicada por Zammar et al. analisa a razão por que pacientes brasileiros participam de pesquisa, e as comparam a resultados de outra pesquisa, anteriormente conduzida, pelo mesmo grupo de pesquisadores, com pacientes de pesquisa na Índia. Os principais achados do estudo são: (i) a maior motivação dos pacientes brasileiros é o altruísmo (possibilidade de beneficiar outros pacientes e/ou oportunidade de ajudar a ciência), presente em 55% das respostas; (ii) o reembolso monetário é o fator menos importante para esses pacientes (6% dos participantes); (iii) os benefícios pessoais relacionados à saúde são a motivação para 30% deles (como possibilidade de consulta com especialista, consulta mais detalhada, saber mais sobre sua doença, testes e exames gratuitos); (iv) a conveniência é citada por 11% dos participantes (não ter que esperar muito pelo atendimento, fornecimento de medicamentos e exames gratuitos); (v) a maior barreira para os pacientes brasileiros participarem de pesquisa é o medo de efeitos colaterais; (iv) os pacientes brasileiros são mais propensos a participar de estudos clínicos do que os pacientes da Índia¹⁴⁴. De maneira contrastante, 48% dos pacientes da Índia relatam que a maior motivação para participar de estudos clínicos são os benefícios pessoais. Uma explicação possível, proposta pelos autores, é relacionada à confiança no sistema de saúde de cada país. No Brasil, o SUS (Sistema Único de Saúde) assegura cobertura universal à saúde, o que não ocorre na Índia. Vale mencionar, ainda, que quatro dos cinco estudos incluídos nessa revisão sistemática/metanálise dos pacientes brasileiros são relativos a pesquisas na área de HIV, em que, adicionalmente, há cobertura total das necessidades dos pacientes, por meio do Programa Nacional de AIDS.

Os resultados do presente estudo também apontaram o benefício pessoal e o altruísmo como principais motivos (dos pacientes) para a participação em pesquisas: 96,2% dos pacientes responderam como “muito importante”, na decisão, a busca de melhores cuidados médicos e atenção à própria saúde, e 94,2% deles acusaram também como “muito importante” o fato de colaborar para o desenvolvimento da ciência (altruísmo). Entretanto, os demais grupos entrevistados não pensaram da mesma forma: a análise dos grupos, como um todo, permite observar que o altruísmo apareceu em última posição. Os entrevistados consideraram que a maior motivação dos

pacientes, ao participar de pesquisas clínicas, foi a busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua saúde, seguido pela busca de acesso a alternativa de tratamento para sua doença (Figura 18).

Quanto à motivação dos pesquisadores em participar de pesquisas, o total de entrevistados respondeu que estar atualizado com novos procedimentos e medicamentos deve ser a maior motivação para os pesquisadores (Figura 19).

Figura 18. Distribuição das respostas dos vários grupos como um todo, quanto à motivação dos pacientes para participar de pesquisas clínicas

Figura 19. Distribuição das respostas dos vários grupos como um todo, quanto à motivação dos pesquisadores para participar de pesquisas clínicas

5.3.4 Quarto domínio: questões relativas especificamente ao fornecimento pós-pesquisa

O domínio 4 do questionário, relativo à continuidade do tratamento após a conclusão da pesquisa, trouxe alguns pontos de similaridade entre os vários grupos entrevistados, e outros de discordância.

5.3.4.1 “O melhor método comprovado”

A primeira questão prática surgida foi relativa ao termo “*best proven method*”, utilizado na Declaração de Helsinque, na Revisão de Edimburgo, de 2000. O “melhor método comprovado” não é simples e consensualmente definido, e traz algumas incertezas como:

- (i) Dificilmente um único estudo prova a eficácia de determinada intervenção, sendo que a própria agência regulatória americana (FDA) exige, usualmente, dois estudos multicêntricos internacionais antes de aprovar um novo

medicamento. O próprio conceito de validade externa em pesquisa traz em si o conceito de quão generalizável é ou não o resultado de um estudo clínico randomizado^{145,146}. Goldim ressalta que a superioridade de uma nova droga somente pode ser comprovada por meio de análise estatística dos dados, e não a partir da evolução clínica de um único paciente³⁴;

- (ii) Há um intervalo de tempo entre o fim do estudo e a análise das informações coletadas, que passa pela inserção e gerenciamento de dados (*data management*), seguida da submissão de artigos para publicação em periódicos científicos *peer review*, e apresentação dos dados a órgãos regulatórios competentes, os quais concederão, ou não, a autorização para comercialização do novo produto. Quando o estudo é encerrado, seguindo as normas de pesquisa estabelecidas em códigos internacionais como o ICH-GCP, a contabilidade completa do medicamento em investigação (fornecido e remanescente) deve ser feita. Não há, usualmente, autorização para continuidade de acesso à droga experimental, salvo quando um projeto de extensão do estudo é previamente definido. A Figura 4, comentada na Introdução deste trabalho, sumarizou o ciclo de vida de um ensaio clínico, com esses vários momentos e fases.
- (iii) Muitas vezes, durante o desenvolvimento de novos medicamentos, são utilizados estudos de não inferioridade (e não de superioridade). Nesse caso, mesmo que o estudo seja positivo, fica confirmada a não inferioridade (ou equivalência) entre os tratamentos, mas não um “melhor método”. Aos pacientes que participaram do estudo e se beneficiaram, qual dos tratamentos deveria ser oferecido de modo a assegurar a continuidade do tratamento não é uma questão facilmente respondida.

Embora o termo “melhor método comprovado” não conste da versão atualizada da Declaração de Helsinque, a questão persiste, pois o Brasil não

“reconheceu” sua nova versão, conforme mencionado anteriormente, quando da citação da Resolução nº 404/2008^{15,58}.

5.3.4.2 Extensão do benefício

Quanto à extensão do benefício aos pacientes, algumas questões também se impõem:

- (i) Por quanto tempo, após a conclusão do estudo, deverá o fornecimento do novo medicamento, ser assegurado aos pacientes?
- (ii) Para quem exatamente deverão as intervenções estar disponíveis: apenas aos pacientes que se beneficiaram? A todos os pacientes do estudo, mesmo os que foram alocados originariamente no grupo controle (com droga comparadora ou placebo)? Em contrapartida, se o paciente não se beneficiar do tratamento, ficará o compromisso de fornecimento de outro medicamento?
- (iii) O que exatamente significa estar “razoavelmente disponível”, de acordo com os termos do CIOMS? Será totalmente gratuito, parcialmente subsidiado ou apenas aprovado no país e disponível, por preços de mercado?⁵²

Neste inquérito, a pergunta sobre quem deveria ter assegurado o benefício da continuidade do tratamento, 60,4% dos pacientes e 35,3% dos membros de CEPs responderam que “todas as pessoas”. Já a maior parte das respostas de pesquisadores e patrocinadores foi: para aqueles que haviam, de fato, participado da pesquisa e se beneficiado com o tratamento (Figura 20). Na questão da duração do benefício após a conclusão do estudo, este trabalho revelou que, para os pacientes, a doação deveria continuar pela vida toda; para os membros de CEPs, enquanto houver benefício para o paciente, e, para pesquisadores e patrocinadores, até que o novo medicamento estivesse disponível na rede pública.

Figura 20. Distribuição das respostas de cada grupo entrevistado, relativas a “a quem” deve ser fornecido o medicamento após o fim da pesquisa

5.3.4.3 Responsabilidade do fornecimento

Outra questão se impõe: a quem caberá o fornecimento do medicamento após a conclusão da pesquisa clínica? Existindo um patrocinador, não há dúvida de que será ele o responsável pelo fornecimento. Entretanto, ainda assim, existem dificuldades que devem ser trazidas para discussão, como a produção de lotes do produto não mais apenas para os estudos clínicos, mas em escala maior, com GMP (*Good Manufacturing Practices*) assegurada, estabilidade prolongada, entre outros. O desenvolvimento de um novo medicamento passa por fases de pesquisa não clínica e clínica, conforme descrito anteriormente, mas também deve passar, em paralelo, pelo desenvolvimento farmacêutico. Este definirá a maneira de apresentação e respectivos dados farmacotécnicos, os quais, usualmente, não estão concluídos durante a fase de pesquisa.

Retomando, no entanto, a questão “a quem caberá o fornecimento?”, deve-se ter em mente que, ao se tratar de estudos conduzidos por instituições acadêmicas, grupos cooperativos etc, não existe, usualmente, a figura do patrocinador. A Resolução nº 39/2008, da ANVISA, introduz o termo “investigador-patrocinador”, sendo que, nesses casos, o investigador assume todos os deveres que seriam do patrocinador⁹. Este estudo apontou,

com quase unanimidade, o patrocinador como responsável pelo fornecimento (Figura 21).

Figura 21. Percentual de cada grupo de entrevistados que respondeu à pergunta “quem deve fornecer o medicamento após o fim da pesquisa” como sendo o patrocinador

5.3.4.4 Utilização de medicamentos não registrados no país

Medicamentos não registrados não podem ser utilizados no país, fora de ambiente de pesquisa¹²¹. Assumindo a continuidade do tratamento com um medicamento ainda experimental, emerge a questão de como proceder em relação à necessidade de monitoramento, dispensação e administração de medicamento ainda não aprovado, do ponto de vista regulatório e sanitário, no país. A avaliação de segurança do novo medicamento, no que concerne ao relato de eventos adversos, é preocupação de todos, nessa fase. Vale lembrar que o período imediatamente posterior ao lançamento de um novo medicamento pode revelar reações adversas não relatadas anteriormente, o que imprime a ele um estrito controle de eventos adversos. Na ausência de um ambiente de pesquisa clínica, isso ficaria totalmente sob responsabilidade do “pesquisador” que acompanha o paciente (na verdade, não se trata mais de pesquisador, já que a pesquisa foi concluída).

Uma das perguntas desta pesquisa abordou a questão do tempo de fornecimento da medicação após o estudo. Interessante, cada grupo de entrevistados pensa de uma forma. A Figura 22 ilustra as respostas de cada um deles.

Figura 22. Distribuição das respostas de cada grupo de entrevistados quanto ao tempo de fornecimento do medicamento após a conclusão do estudo

Perguntados sobre quem deveria fazer o acompanhamento dos possíveis eventos adversos na fase pós-pesquisa, os entrevistados deste inquérito responderam, na maior parte, que deveria ser o patrocinador. No espaço reservado para comentários, nessa questão, como em todas as outras, apareceu muito também o papel do pesquisador.

5.3.4.5 Possibilidade de indução indevida

A legislação de pesquisa preconiza usualmente a não compensação, financeira ou de outra natureza, aos participantes de pesquisa. A Res. 196/96 faz referência a isso no item VI-h:

[...] apresentar previsão de ressarcimento de gastos aos sujeitos de pesquisa; a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na autonomia da decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa¹⁴.

De modo geral, é aceitável que seja dado ao paciente apenas um auxílio para transporte e/ou alimentação, para facilitar o seu retorno ao centro de pesquisa, uma vez que, em protocolos de pesquisa clínica, é comum haver mais visitas de acompanhamento do que habitualmente. A pergunta que se impõe é se a continuidade do tratamento após a conclusão do estudo não seria atraente demais, fazendo com que o paciente fosse incapaz de recusar participar do estudo. Nesse caso, o fornecimento do medicamento para o resto da vida não diferiria de “pagamento” pela pesquisa. Essa discussão vem sendo abordada na literatura sob o título de “indução indevida”.

É oportuno, nessa discussão, diferenciar a indução apropriada da não apropriada, uma vez que nem toda indução é indevida¹⁰⁹. O propósito de qualquer indução é mudar um comportamento. Se isso é feito sem violar a autonomia ou a voluntariedade, tais casos não são eticamente problemáticos e não constituem uma indução indevida. A preocupação passa a existir quando é oferecido aos indivíduos algum bem que os conduza a um julgamento inadequado, de modo que se disponham a assumir riscos substanciais, que possam prejudicar seu bem-estar. O próprio CIOMS, em sua Diretriz nº 7, menciona: “O pagamento em dinheiro ou em espécie aos participantes de pesquisa não deve ser grande o suficiente de modo a levá-los a aceitar riscos indevidos. Pagamentos ou recompensas que prejudicam a capacidade de exercício da livre escolha invalidam o consentimento”⁵¹.

O conceito de indução indevida é um pouco mais complexo do que parece à primeira vista. Emanuel (Chefe do Departamento de Bioética do

NIH) et al. discutem esse tema em profundidade, em artigo publicado no *Lancet*, em 2005¹⁰⁹. Segundo os autores, quatro aspectos são considerados necessários para ocorrer a “indução indevida”: (i) oferecimento de um bem que é valioso ou desejável; (ii) oferta excessiva ou irresistível, no contexto em questão; (iii) indução a julgamento prejudicado, devido à oferta feita, e (iv) risco de prejuízo sério. No caso da pesquisa clínica, ofertas como pagamento financeiro, serviços médicos, ou itens diversos como transporte, alimentos, entre outros, podem ser tão atraentes que conduzem a julgamento inadequado, superestimando-se os benefícios de curto prazo e/ou subestimando-se os riscos de longo prazo. Segundo os autores, prejuízo ou risco sem julgamento prejudicado é apenas “*misfortune*” (infortúnio), e prejuízo ou risco devido a julgamento incorreto, mas sem o oferecimento de um bem, é apenas “imprudência”. A “indução indevida” requer, portanto, o oferecimento de um bem desejável, que comprometa o julgamento e conduza a um risco substancial de prejuízo importante: físico, psicológico, econômico ou outros que ameacem os interesses fundamentais do indivíduo.

Dando continuidade a essa diferenciação, alguns outros conceitos diferenciais devem ser assinalados. A “coerção”, por exemplo, refere-se a uma ameaça que faz uma pessoa escolher uma opção que ela, necessariamente, não faria. Já “exploração” se refere a uma distribuição não razoável de benefícios e prejuízos, a partir de uma interação. Finalmente, a compreensão inadequada de uma informação essencial não passa de “mal entendido”¹⁰⁹.

Embora seja uma preocupação importante, a indução indevida não deveria, a princípio, ocorrer se a pesquisa clínica preenchesse, como deve fazê-lo, todos os quesitos éticos básicos de condução de pesquisa, quais sejam: (1) adição de valor (melhora da saúde ou do conhecimento); (2) validade científica (metodologia adequada); (3) adequada seleção de pacientes; (4) favorável relação risco-benefício; (5) revisão independente; (6) consentimento informado, e (7) respeito aos pacientes. A estes se adiciona um quesito adicional, quando se trata de pesquisa em países em desenvolvimento: (8) parceria colaborativa ou cooperação^{109,139}.

Dessa forma, deveria tornar-se uma preocupação não a possível indução indevida em si, mas a melhoria do sistema de revisão de protocolos, com valorização do treinamento de pesquisadores, CEPs, e consequente melhor avaliação dos projetos de pesquisa. Não há dados confirmando que o pagamento conduza à pior, ou melhor, compreensão da informação. Portanto, se a preocupação ética reside nessa compreensão, ela deve ser fortalecida diretamente e não por meio de outros caminhos¹⁰⁹.

Grady, em página do NIH a respeito de questões éticas sobre o recrutamento e pagamento a participantes de pesquisa, comenta que, geralmente, são várias as razões que influenciam os sujeitos a participar de pesquisas, podendo estar, entre elas, o reembolso financeiro. Argumenta que um modesto valor, calculado com base no tempo e na contribuição do participante de pesquisa, no lugar de constituir indução indevida, pode significar uma indicação de respeito pela contribuição que esses indivíduos oferecem à pesquisa e à ciência¹⁴⁷.

O questionário deste inquérito não possuía questão voltada especificamente para o tema da indução indevida. Entretanto, vale lembrar que receber o medicamento gratuitamente (seja durante o estudo, ou após o estudo) não foi o principal fator na decisão dos pacientes em participar de pesquisa, fazendo crer que o fornecimento do medicamento, em si, não constituiria uma forma de indução à participação.

Outra questão ética vem sendo adicionada à discussão: devem os participantes de estudos clínicos, uma vez concluído o estudo, ter preferência para receber o tratamento, sem contemplar seus compatriotas com igual necessidade e elegibilidade clínica?

Durante a condução de um estudo, o acesso ao tratamento aumenta, temporariamente, para todos os pacientes com a doença em foco (mesmo para os não participantes do estudo), na medida em que os não participantes do estudo têm maior probabilidade de receber tratamento por outras fontes (diminuindo a “competição” pelo tratamento, quando se trata de medicamentos fornecidos por fundos globais, por exemplo), considerando-se que parte deles vai receber medicamento, gratuitamente, por meio da pesquisa¹⁴⁸. Os participantes da pesquisa, que colaboram na sua execução e, indiretamente, para o bem-estar coletivo, deveriam ter algo em retorno,

seguindo o conceito de “justiça como reciprocidade” (receber o bem pelo bem concedido ou, passando para o caso da pesquisa clínica, exigir que os sujeitos de pesquisa recebam os benefícios pelo fato de ter participado). Entretanto, deve-se ter cuidado com essa interpretação, pois aqueles que aceitam os riscos de participar de um estudo, deveriam, sim, ser beneficiados posteriormente, mas não por intermédio de desproporcional aumento de ameaça (não receber o tratamento) aos demais pacientes¹⁴⁸. Em outras palavras, a justiça por reciprocidade deve ser assegurada desde que não comprometa o outro lado da balança, o da “justiça distributiva”. Esta, por sua vez, refere-se ao que é socialmente justo, com relação à alocação de bens na sociedade. Em pesquisa, ela determina que os riscos e benefícios das pesquisas sejam repartidos com equidade¹⁴⁹.

5.3.4.6 Pesquisas precoces, como de fases I e II

No caso de estudos de fase I e mesmo de fase II, em que a eficácia está longe de ser assegurada, e apenas dados de tolerabilidade são colhidos, fica difícil a determinação do que seria um benefício ao paciente⁶⁹. Que tipos de obrigações seriam devidas a esses participantes não é uma pergunta facilmente respondida. Pergunta semelhante vale para outras situações nas quais não há benefício direto do medicamento, como no caso dos participantes de grupo placebo (ou grupo controle), ou mesmo aqueles que não respondem positivamente ao tratamento.

Nesses casos, portanto, acredita-se que a opção de “*fair benefits*”, mais ampla e aberta, pode trazer melhor reciprocidade aos pacientes que se tornam voluntários para a pesquisa do que o medicamento em si, o qual, nesse caso, ainda está em fase muito inicial de experimentação.

5.3.4.7 Como lidar com os estudos duplo-cegos

A maioria dos estudos multicêntricos internacionais de fase III são duplo-cegos, isto é, nem o médico/pesquisador, nem o sujeito da pesquisa sabe qual medicamento o paciente está recebendo. Tratando-se de um estudo duplo-cego, torna-se difícil fornecer o medicamento, quando não se

sabe qual ele é. Nesse período, ainda não se pode quebrar o código de mascaramento do estudo. Usualmente, a abertura dos códigos só pode ser feita após o “*database lock*” e a finalização da análise estatística. Vale mencionar que quebrar o código de mascaramento implica em violação de protocolo, de acordo com o ICH-GCP e o Documento das Américas^{6,13}. Como proceder durante esse intervalo de tempo, em que o paciente já saiu do estudo, mas ainda não se sabe em qual grupo esteve ele alocado, é uma questão que tem sido levantada, mas não solucionada.

Fica evidente que o cenário não é claro, pois, como comenta Christine Grady, do NIH, em 2006, “*the devil is in the details*”, na medida em que, nem sempre há acordo formal prévio sobre os benefícios que devem ser concedidos após o estudo. Quem exatamente é responsável por tornar os produtos disponíveis, qual o significado preciso de “razoavelmente disponível”? Seria suficiente submeter os dados do novo produto à aprovação das agências regulatórias, ou deveria haver subsídio à produção e transferência de tecnologia para os países?⁴⁴ Dessa forma, embora pareça fácil chegar a uma resposta, as certezas iniciais se misturam às várias dúvidas que emergem, quando se tenta trazer o conteúdo dos códigos e legislação para a prática clínica.

Não houve questão específica sobre esse tópico no presente inquérito. A prática, entretanto, tem mostrado que, no caso de estudos duplo-cegos, que constituem a maioria dos estudos de fase III, deve haver um acordo pré-estudo sobre o que vai acontecer no seu final. A alternativa mais utilizada vem sendo a extensão do estudo, em ambiente controlado de pesquisa. Nesse contexto, aos pacientes que se beneficiaram do novo tratamento é oferecida a continuidade do tratamento, desde que o pesquisador esteja de acordo e julgue adequado.

5.4 Considerações finais

Esta pesquisa foi pioneira, no sentido de avaliar o tema do acesso a medicamento pós-pesquisa em uma doença crônica como DM, além de também fazê-lo, de maneira comparativa, no contexto de HIV/AIDS. O único trabalho que analisa a opinião de participantes de pesquisa em doenças

crônicas, realizado por Sofaer et al. e publicado em 2009, descreve a opinião de 93 indivíduos que participam de estudos clínicos nos Estados Unidos, sobre as obrigações pós-pesquisa¹⁵⁰. Nesse estudo, os pacientes são divididos em 10 grupos focais e respondem questionários curtos e autoadministrados. Muitos participantes opinam que pesquisadores, patrocinadores e seguradoras deveriam dividir as obrigações pós-pesquisa, definidas como cuidado médico, medicamentos e informação sobre os resultados. Alguns ponderam que essas obrigações pós-pesquisa deveriam incluir cuidados de transição, ou seja, acompanhamento por tempo limitado; fornecimento do medicamento do estudo a um preço razoável ou um equivalente terapêutico por um período curto; transferência para outro médico que não o pesquisador, e cuidados (de longo prazo) em relação a eventos adversos. Outros ainda referem que nenhum cuidado ou medicamento deveria ser necessário após a pesquisa, mas há um acordo praticamente geral de que os pacientes deveriam receber informações sobre o estudo e seus resultados. As solicitações descritas são menos exigentes que as observadas em pacientes de estudos de outros países. Entretanto, são mais intensas em relação à informação sobre os resultados dos estudos. Os autores sugerem que o debate sobre obrigações pós-pesquisa devem ir além do tema do medicamento em investigação¹⁵⁰.

Barsdof et al., em trabalho publicado em 2010, avaliam as perspectivas de uma comunidade na África do Sul quanto ao fornecimento de vacinas para HIV, após a participação em pesquisas de prevenção de contaminação. Para tanto, 29 adultos que trabalham ou são atendidos em cinco clínicas de cuidados básicos, em duas áreas rurais de KwaZulu-Natal, participam de entrevistas em profundidade. Eles expressam que os pesquisadores deveriam ajudar os pacientes no acesso a tratamentos e cuidados de saúde, porque “eles estão em posição de fazer isso” e porque “têm uma relação com os participantes da pesquisa”. Também sugerem que os pesquisadores deveriam ajudar, facilitando seu atendimento até que os participantes possam fazê-lo por própria conta, evidenciando importantes implicações aos pesquisadores, pelo menos nesse cenário e população¹⁵¹.

Ao propor o fornecimento de medicamentos até que os mesmos estejam disponíveis na rede pública, alguns autores defendem que os

patrocinadores estariam induzindo os sujeitos de pesquisa a exercerem pressão junto aos gestores de saúde pública. Evidentemente, “não é ético ou moral transferir responsabilidades para terceiros sem que os mesmos tenham conhecimento e estejam de acordo com esta pretensão”⁷². Entretanto, a flexibilidade da negociação sobre o que ocorrerá no final da pesquisa pode, por outro lado, ser considerada uma ajuda, no sentido de permitir alternativas sequer visualizadas anteriormente.

Shah produziu um sumário da situação atual do tema, em apresentação realizada em outubro de 2010, no Departamento de Bioética do NIH/EUA¹⁵². Na apresentação, cita dois estudos que descrevem o que se faz em relação ao fornecimento de medicamentos após o estudo, ambos no campo de HIV/AIDS. No primeiro estudo, Ciaranello et al. analisam sistematicamente protocolos e consentimentos de estudos de fases III e IV, em adultos, na área de HIV, conduzidos por vários patrocinadores, privados e públicos, entre 1987 e 2006 (estudo já descrito na revisão da literatura)⁶⁸. Concluem que declarações explícitas sobre o pós-estudo ainda não são uma prática habitual (o que vai ao encontro dos resultados de nosso estudo). Esforços são, portanto, necessários para caracterização das expectativas dos participantes. Além disso, os planos para a fase pós-pesquisa devem ser comunicados aos pacientes, aos pesquisadores e aos comitês de ética, por ocasião da submissão do protocolo.

O segundo estudo mencionado por Shah, em sua apresentação no NIH (outubro de 2010), foi publicado por Shah, Elmer e Grady, em 2009. Eles examinam se as diretrizes do NIH vêm sendo implantadas em estudos por ele patrocinados em países em desenvolvimento, entre julho de 2005 e junho de 2007¹⁵³. Todos os dezoito estudos identificados no banco de dados do *Division of AIDS*, DAIDS, têm planos de acesso após a pesquisa. Mais de 70% (13 de 18) têm mecanismos específicos para isso, mas nenhum deles garante acesso de longo prazo. Todos, exceto um estudo, discutem o tema pós-estudo no protocolo ou no consentimento informado. O estudo que não o faz, aborda o tema em cartas enviadas ao DAIDS.

Exemplos de declarações aos participantes são descritas a seguir:

- (i) um estudo declara que os participantes que seguem até o final serão elegíveis para tratamento com medicamentos

- antirretrovirais, por meio do programa de acesso do Ministério da Saúde;
- (ii) outro indica que os pacientes poderão comprar os medicamentos em uma clínica, a preço equivalente a US\$ 30-150, por mês;
 - (iii) cinco estudos declaram que não será possível fornecer os medicamentos após a conclusão da pesquisa, mas caso seja benéfico continuar com algum tratamento, a equipe de estudo discutirá como fazer para obtê-lo;
 - (iv) outro estudo ainda afirma que o patrocinador fornecerá os antirretrovirais por dois meses, assegurando a continuidade do tratamento entre o fim do estudo e o início do acesso pelos programas de HIV;
 - (v) finalmente, um estudo menciona que os medicamentos em investigação não abertos ou não usados serão dados aos pacientes após o estudo.

Metade dos estudos contém descrições de acesso pós-estudo que incluem colaboração com fontes externas, como *President's Emergency Plan for AIDS Relief*, ou o *Global Fund* ou ainda, programas de acesso nacionais, criados pelos governos dos países hospedeiros das pesquisas. Nenhum estudo declara que os participantes da pesquisa receberão acesso prioritário em relação a outros pacientes do país.

Um dos estudos avança um pouco e cria um sistema de captura imediato para fornecer acesso aos antirretrovirais a seus participantes que deixam prematuramente a pesquisa. Outro, ainda, indica que os participantes receberão cuidados suplementares de saúde por meio de programas privados ou públicos, como monitoria da função imunológica ou profilaxia de infecções oportunistas. O Brasil é citado no texto, como país onde estudos na área de HIV/AIDS podem contar com a provisão de medicamentos antirretrovirais assegurada pelo Programa Nacional de AIDS¹⁵³, lembrando que o Brasil é o primeiro país não rico a adotar a política de acesso universal e gratuito aos antirretrovirais¹⁵⁴. Os autores terminam, comentando que a força e a forma das diretrizes do NIH encorajam os

pesquisadores a buscar alternativas e colaboração para facilitar o acesso ao tratamento requerido. Ao mesmo tempo, a flexibilidade das diretrizes facilita e estimula o aprendizado das dificuldades práticas, estratégia mais efetiva do que a imposição de requerimentos que os investigadores podem não conseguir cumprir.

Uma carta é enviada como comentário a esse artigo de Shah et al. O autor cita que a maioria dos participantes de pesquisa na área de HIV/AIDS, em países em desenvolvimento, esperam compensação por meio da provisão de medicamentos antirretrovirais ou fundos para comprar os medicamentos¹⁵⁵. Shah & Grady respondem ao comentário, reforçando a complexidade ética do acesso após a pesquisa: embora exista uma concordância de que, eticamente, os indivíduos que se beneficiaram do estudo deveriam continuar recebendo os medicamentos, o desafio para todos os envolvidos na condução ética de pesquisa é justamente como fazê-lo. Eles retomam, também, as diretrizes em vigor do NIH, as quais citam que os pesquisadores têm a obrigação de considerar o tema da provisão de medicamentos após a pesquisa, mas não a obrigação de fornecê-los diretamente¹⁵⁶.

A diretriz do NIH é esclarecedora em vários aspectos. Por exemplo, uma das perguntas cobertas pela sessão de *Questions and Answers*, Q&A, é por que o próprio NIH não fornece o tratamento antirretroviral após a conclusão do estudo conduzido por eles mesmos¹⁵⁷. A resposta passa pela justificativa de que o NIH é estatutariamente autorizado a dar suporte e conduzir pesquisas biomédicas. Nesse contexto, não pode dar suporte ou fornecer medicamentos fora da situação de pesquisa. Mesmo assim, como já descrito, ele reconhece a necessidade de verificar alternativas para a continuidade do tratamento após a pesquisa. Também esclarece porque a diretriz se aplica somente à área de HIV/AIDS, e somente para países em desenvolvimento (onde o cenário é mais crítico, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais a descontinuidade do tratamento poderia ter consequências trágicas, incluindo o aumento do risco de mortalidade). Esclarece também que, no caso do estudo contemplar centros de pesquisa dentro e fora dos Estados Unidos, a diretriz se aplica somente àqueles fora do país. Vê-se, portanto, uma preocupação adicional com os pacientes de

outros países, ao contrário do que se costuma ler quando críticas são feitas à forma “não ética” de condução de estudos multicêntricos internacionais em países de menor renda.

Outro ponto do Q&A que merece destaque é referente à pergunta: “o tratamento pós-estudo tem que ser o mesmo regime usado durante a pesquisa?” Fica claro que o propósito da diretriz é assegurar que os pacientes continuem a receber tratamento efetivo depois do estudo, mas não especificamente um tipo particular de tratamento. O tratamento deve ser determinado com base nas necessidades médicas individuais; no que existe disponível no país, e no progresso científico do campo de estudo¹⁵⁷.

Os pesquisadores, assim como os patrocinadores e, indiretamente, também os Comitês de Ética que aprovam protocolos e consentimentos das pesquisas clínicas, têm uma série de obrigações, entre elas manter a integridade científica do projeto e proteger os voluntários da pesquisa. Embora a relação entre esses diversos atores da pesquisa não possa durar para sempre, as obrigações devidas aos participantes não terminam quando a última visita de estudo é feita, ou os últimos dados são coletados. A relação criada entre eles deve ser terminada com responsabilidade e respeito¹⁵³. Ajudar os participantes da pesquisa a se transferirem para outros centros de atenção médica, por exemplo, é obrigação proporcionalmente maior ou menor, dependendo do quanto os pacientes ainda careçam de assistência; de quão intensa foi a relação criada durante a pesquisa; de quão dependentes os pacientes são do atendimento criado durante a fase de pesquisa, e de como são as condições de saúde pública do país onde a pesquisa foi conduzida. Tudo isso deve estar obrigatoriamente incluído, e deve ser levado em consideração, ao se conduzir e concluir pesquisas que pretendam ser científica, social e eticamente responsáveis.

Vivencia-se outra era, como referido por Schlemper-Jr, em trabalho publicado em 2007, e os patrocinadores (e pesquisadores) devem entender suas responsabilidades. Elas não são encerradas com a conclusão do estudo⁷². Marcia Angell menciona que muitas dessas questões dependem de como se vê os limites da responsabilidade do investigador. De qualquer forma, ele deve fazer o melhor por seus pacientes¹⁵⁸.

A provisão dos medicamentos em investigação, após a conclusão do estudo, é mandatória, quando o paciente se beneficiou e não tem alternativa de tratamento. Nesse caso, não existe muita dúvida de que deve ser feita a continuidade do tratamento; a dúvida está em como fazê-la. Zong sugere uma parceria colaborativa entre os vários atores envolvidos na pesquisa, idealmente planejada antes de ela começar³³. Dessa forma, o CEP aprovaria as condições de fornecimento após a pesquisa; o patrocinador organizaria a provisão dos medicamentos; o sistema de saúde local distribuiria e faria a monitoria dos pacientes, com ajuda dos pesquisadores, e, finalmente, os pacientes seriam ativamente envolvidos por meio de adequado seguimento das regras do fornecimento, comparecimento regular às visitas de acompanhamento e relato adequado de possíveis eventos adversos ocorridos. Seria a situação ideal; talvez um pouco utópica, mas ideal. As dificuldades práticas não podem, entretanto, ser tomadas como subterfúgio para escapar da responsabilidade pós-pesquisa³³.

Teoricamente, o bem-estar e autonomia do paciente de pesquisa são protegidos pela adequada aplicação do TCLE. Sabe-se, entretanto, que o entendimento do termo de consentimento nem sempre é ótimo e é, provavelmente, pior em comunidades mais carentes. Dessa forma, o procedimento do termo de consentimento não deve também ser tomado como desculpa para não assegurar o tratamento pós-pesquisa, com base no fato de que o paciente fora informado anteriormente³³.

Todas essas dificuldades existem, de fato, mas podem ser gerenciadas. O fornecimento mandatório pós-pesquisa não é necessário em todos os casos, mas também o é em outras situações. Portanto, diretrizes e códigos que governam a pesquisa biomédica poderiam, por exemplo, adicionar um “se necessário”, em vez de “se houver benefício”⁶⁴. As controvérsias seriam reduzidas e os pesquisadores e patrocinadores teriam um guia mais real e aplicável para utilizar. Essa proposta foi mencionada por ocasião da Sessão Plenária da CONEP, de agosto de 2008, descrita anteriormente²⁴.

Importante, deve-se definir o “se necessário”. Um conjunto de critérios pode ser utilizado nessa definição. Zong, por exemplo, sugere alguns: (i) o ensaio clínico conduz diretamente à verdadeira inovação científica; (ii)

somente aqueles pacientes que tiveram uma resposta positiva durante o ensaio deveriam ser considerados para a continuidade; (iii) quando a descontinuidade do tratamento após a conclusão da pesquisa pode causar danos ou perdas aos pacientes da pesquisa; (iv) a nova intervenção é melhor ou, no mínimo, igual às demais intervenções disponíveis no país; (v) não há outra forma de acesso à intervenção após a conclusão do estudo; (vi) o acesso após a pesquisa deve ser aprovado pelos comitês de ética em questão, e (vii) os participantes concordam em receber a nova intervenção ou medicamento após o estudo, depois de terem sido completamente informados sobre seus potenciais riscos e benefícios (um novo termo de consentimento deveria ser assinado)³³.

A justificativa teórica para a proposta de realizar as pesquisas em etapas e fases consecutivas é o “Princípio da Precaução”, baseado nas idéias de Hans Jonas, de 1994. Esse princípio estabelece que a existência de risco de dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prevenir a ocorrência do mesmo^{56,159}. Da mesma forma, esse princípio pode ser retomado, propondo-se e justificando-se também a cautela de uso de medicamentos em investigação após a conclusão da pesquisa. Com o uso do “se necessário” em vez do “em caso de benefício”, esse princípio estaria plenamente aplicado, pois todas as possibilidades anteriores teriam sido esgotadas, de modo que somente os pacientes de fato necessitados do medicamento o receberiam. A precaução de evitar o risco desnecessário estaria sendo seguida.

Trabalho publicado por pesquisadores na área de oncologia da Duke University, em 2010, avalia as implicações de tratamentos “fora de protocolo”, no que concerne à segurança dos pacientes, ao acesso aos cuidados de saúde e à inclusão em ensaios clínicos¹⁶⁰. Estes são conduzidos sob condições altamente reguladas, para promover o interesse dos participantes da pesquisa, bem como a capacidade de os pesquisadores em responder questões cientificamente importantes. Embora os sujeitos de pesquisa possam participar por razões altruísticas, muitos procuram acesso a novas intervenções, na esperança de benefício pessoal direto. Nesse trabalho, 172 estudos de fase III, em oncologia são selecionados por pesquisa no MEDLINE, seguindo determinados critérios definidos pelos

autores. Embora 47% das intervenções experimentais tenham provado superioridade em pelo menos um desfecho clínico maior, somente 27% delas demonstram uma melhora em relação à sobrevida. Em cerca de dois terços dos estudos clínicos randomizados, no mínimo uma toxicidade maior é observada no braço experimental, quando comparado à terapia padrão. Adicionalmente, ainda que na maioria dos estudos clínicos os desfechos sejam, no mínimo, comparáveis entre os dois grupos, em 11 estudos randomizados, os pacientes no braço experimental pioram. Essa pesquisa, baseada na literatura, fornece informações sobre potenciais consequências de tratamentos experimentais fora de protocolos de pesquisa, trazendo benefícios ou prejuízos aos pacientes. Esse estudo reforça o princípio da precaução de Hans Jonas, acima mencionado¹⁶⁰.

Tal situação não pode ser analisada de forma simples. É importante não assumir uma posição preconceituosa frente à situação. As questões de risco associadas ao uso continuado de medicamento podem ainda não estar devidamente estabelecidas em estudos de fase inicial e, algumas vezes, nem após os estudos de fase III⁵⁶.

Os resultados da presente pesquisa trouxeram dados sobre o que os *stakeholders* no Brasil pensam a respeito do assunto, mas, não obrigatoriamente, o que, de fato, praticam. Em 2010, pesquisa é conduzida por uma ORPC (CRO), sobre o tema, e outros relacionados à pesquisa clínica no Brasil. Onze empresas (nacionais e multinacionais) respondem a questionário (dados não publicados). Com relação ao tópico “acesso pós-pesquisa”, as conclusões são:

- (i) a maioria dos investigadores não prescreve o medicamento em investigação ao final do estudo, por razões como: resultados ainda não disponíveis (benefício não comprovado), outras opções disponíveis no mercado brasileiro, dificuldades logísticas;
- (ii) as empresas não deixam de fazer estudos no Brasil por esse motivo;
- (iii) as empresas estão assumindo os riscos e aceitando o compromisso de fornecer o medicamento após o estudo, de

acordo com a prescrição do pesquisador, embora ainda haja polêmica e controvérsia em relação a isso.

Embora não publicado, e com todas as limitações que possa conter, esse levantamento demonstra o que está acontecendo na prática, atualmente, no Brasil. Os patrocinadores, aparentemente, não têm deixado de trazer pesquisas para o país, talvez porque, mesmo aceitando as cláusulas exigidas pela CONEP, a doação, na prática, raramente se transforma em realidade, provavelmente, pelas várias dificuldades listadas anteriormente.

Dados apresentados por representante da ANVISA, no Congresso DIA/SBMF de 2010, mostram que as solicitações apresentadas à ANVISA, entre janeiro de 2008 e julho de 2010, são distribuídas da seguinte maneira: 109 para doações de medicamentos, sendo 39 (36%) de um medicamento antirretroviral, e 70 (64%) de uma pomada de nitroglicerina; 73 para acesso expandido (18% antineoplásicos e 92% antirretrovirais) e 316 para uso compassionado (68% antineoplásicos, 28% enzimas de reposição).

Entre os processos de acesso expandido e uso compassivo, 35% são de medicamentos já aprovados no país e 65% de medicamentos ainda não registrados. Vale ainda esclarecer que cada caso de doação acima mencionado se refere a um paciente e não a um projeto ou protocolo. Dessa forma, no caso de doação pós-pesquisa, como definida no documento da ANVISA³⁷, apenas dois casos de fato se concretizam nos últimos três anos. Durante a apresentação dessas informações, a palestrante também esclarece que as empresas usam outras formas de processo (extensão de estudo ou acesso expandido), ou mesmo cartas para solicitar a doação, de forma que os números sobre doação de medicamentos pós-pesquisa não refletem, provavelmente, a realidade.

Importante mencionar, ainda, que a legislação relativa a esses temas (RDC 26/99, sobre Acesso Expandido) passa por revisão pela ANVISA, com ativa participação do governo, dos patrocinadores (indústrias e CROS), de pesquisadores e da CONEP, de modo a incorporar aspectos atuais da doação e rever os processos como um todo.

Schlemper-Jr relembra que, nos últimos 40 anos, foram retirados do mercado, por motivo de segurança, mais de 130 produtos farmacêuticos, sendo que um terço deles nos primeiros dois anos de comercialização e 50% em até cinco anos, ressaltando a importância e necessidade de estrito monitoramento e controle no período pós-pesquisa⁷².

O benefício do treinamento em pesquisa se estende para além do cenário científico, e pode atingir dimensões econômica e socialmente importantes. As empresas nacionais, com algumas exceções, ainda não estão plenamente capacitadas para operações como a de receber resultados de pesquisa aplicada, gerada nas universidades (novas moléculas), e realizar inovação incremental que conduza à segunda geração de produtos, como novas formulações farmacêuticas ou modificações químicas em moléculas já conhecidas. O próprio conceito de pesquisa translacional em medicina (da bancada ao leito, e deste à bancada), disseminado mais recentemente, traz consigo oportunidades que se mesclam à capacitação proporcionada pela pesquisa clínica, bem como à aproximação entre universidades, institutos de pesquisa e indústria⁴.

O processo de discussão e encaminhamento da questão poderia ter, na América Latina, o suporte e gerenciamento da Organização Panamericana para a Saúde, OPAS, que é responsável por apoiar iniciativas que visem a melhorar as atividades econômicas em geral e de cuidados de saúde, em particular, com princípios baseados nas diretrizes definidas pela OMS. A própria ANVISA, ao divulgar os tópicos prioritários para atuação regulatória, coloca em sua Agenda para 2011, o tema “Acesso e fornecimento de medicamentos em investigação clínica”¹⁶¹. O tema é suficientemente amplo para não ter uma resposta única, principalmente levando-se em conta a diversidade de culturas e sociedades existentes. Iniciativas semelhantes poderão ser traçadas em outras regiões do mundo, com foco em problemas locais e nas peculiaridades de cada comunidade e cultura. Além disso, pode haver mais de uma abordagem eticamente aceitável para um tema difícil¹⁶². E esse não é, certamente, um tema fácil.

6 CONCLUSÃO

No Brasil, o fornecimento de medicamentos em investigação, após a conclusão de pesquisa clínica, vem sendo motivo de questionamentos repetidos dos Comitês de Ética em Pesquisa, CEPs, e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, CONEP, nos últimos anos. Do ponto de vista ético, havendo benefício ao participante de pesquisa e não existindo alternativa disponível, há praticamente um consenso de que o medicamento deve ser continuado. Entretanto, situações não tão consensuais permeiam o cotidiano do pesquisador, do patrocinador e dos pacientes, e têm justificado as pendências ora existentes no sistema de aprovação ética e regulatória da pesquisa no Brasil (CEP-CONEP), com implicações para todos os *stakeholders* envolvidos. O risco a que o paciente será submetido, ao continuar o tratamento com um medicamento inovador, ainda não completamente estudado, fora do ambiente controlado de pesquisa e antes de ser aprovado pelas autoridades regulatórias, é apenas uma dessas situações.

A continuidade do fornecimento de medicamentos em investigação, após a conclusão do estudo, é mandatória quando há benefício ao paciente e ele não tem alternativa de tratamento. Seria desumano, além de antiético, descontinuar o tratamento, até então, bem sucedido. Esse caso configura a situação de “necessidade”, e não simplesmente de “benefício”. Para viabilizar esse processo de continuidade do tratamento, os vários atores envolvidos na pesquisa devem se organizar e transformar essa necessidade em algo concreto e viável. O CEP da instituição onde a pesquisa acontece deve aprovar, antes do início do estudo, as condições de fornecimento após a pesquisa; o patrocinador deve organizar a provisão dos medicamentos, sempre que possível por meio de um projeto de extensão do estudo; o sistema de saúde local pode distribuir e fazer o acompanhamento dos pacientes, com ajuda dos pesquisadores, caso a continuidade do tratamento não possa ocorrer por meio de um protocolo de extensão. Também os pacientes devem ter seu papel nesse contexto, ativamente colaborando por

meio do comparecimento regular às visitas agendadas e relatando eventuais problemas que ocorram devido ao uso do produto.

O fornecimento após o estudo deverá, portanto, ser considerado sempre no contexto de outras questões relativas à pesquisa biomédica. No decorrer deste estudo, vários desafios foram assinalados em relação ao fornecimento pós-pesquisa como:

- (i) Longa duração da pesquisa clínica;
- (ii) Adicional tempo até a obtenção dos resultados da análise estatística;
- (iii) Atenção ao fato de que, não obrigatoriamente, a concessão de fornecimento dos medicamentos pós-pesquisa evita a exploração (por exemplo, quando os riscos envolvidos na pesquisa são excessivos, conceder fornecimento após a pesquisa pode ser inadequado);
- (iv) Possibilidade de coerção, se o processo de aplicação do termo de consentimento não for adequado;
- (v) Demandas irreais: os pesquisadores e patrocinadores não são responsáveis por sanar os problemas de saúde de um país; embora seja reconhecido que a responsabilidade não termina com a conclusão do protocolo de pesquisa, a imposição de obrigações pós-pesquisa pode resultar em impacto importante na decisão dos patrocinadores e dos pesquisadores;
- (vi) A imposição de um benefício muito específico, como a doação do medicamento, ignora outros benefícios que possam ser mais adequados para evitar a exploração dos participantes e, ao mesmo tempo, colaborar com a sociedade como um todo.

Alinhados ao conceito de direito à saúde e pensando na comunidade e não apenas no indivíduo, alguns *fair benefits* podem ser sugeridos como alternativas ou complementos ao fornecimento de medicamentos em investigação, considerando-se que nem sempre a continuidade do medicamento é adequada (o paciente não se beneficiou, por exemplo) ou possível (o medicamento não foi bem sucedido e teve seu desenvolvimento

descontinuado, por exemplo). Algumas sugestões de benefícios estão listadas abaixo:

- (i) Investimento em atividades na comunidade e parcerias que estimulem o cuidado com a saúde, com foco em programas de educação para a saúde, lembrando que a falta de atenção sanitária básica é fator relevante em muitos países em desenvolvimento, provavelmente tão importante ou mais que a carência de medicamentos;
- (ii) Capacitação da equipe de pesquisa da instituição;
- (iii) Capacitação material do centro de pesquisa que poderá, inclusive, ser usado posteriormente por pacientes não vinculados à pesquisa;
- (iv) Criação de um fundo de desenvolvimento conjunto visando a alternativas terapêuticas para doenças negligenciadas;
- (v) Investimento em pesquisa e desenvolvimento com foco em doenças que particularmente afetam o mundo em desenvolvimento.

Considera-se que, uma vez planejados e conduzidos de forma ética e metodologicamente correta, os ensaios clínicos deveriam trazer em si todas as orientações sobre o período do estudo e pós-estudo. Algumas sugestões podem ser feitas, com propostas que visem ao encaminhamento dessa questão:

- (i) Credenciamento de centros de pesquisa com a competência e treinamento necessários;
- (ii) Critérios mínimos de qualificação de pesquisadores;
- (iii) Capacitação de membros de CEPs, com nivelamento mínimo de conhecimentos metodológicos, regulatórios e éticos;
- (iv) Relações mais explícitas entre patrocinadores e pesquisadores, com declaração de potenciais conflitos entre as partes;
- (v) Esclarecimento de todos os envolvidos, evitando não apenas a possível exploração dos sujeitos de pesquisa como também

interpretações incorretas sobre os limites da pesquisa e da assistência;

- (vi) Definição de critérios mais claros e realmente aplicáveis, quanto às obrigações pós-pesquisa;
- (vii) Preservação e adequação das normas, que visem tanto ao bem individual quanto ao coletivo;
- (viii) Discussão aberta, por todos os segmentos envolvidos, das situações relacionadas ao tema.

O processo de discussão e encaminhamento da questão pode ter, por exemplo, o suporte e gerenciamento da OPAS, seguindo os princípios das diretrizes definidas pela OMS. O tema é suficientemente amplo e complexo para que se busque uma receita única para atendimento de toda a diversidade de culturas e sociedades. Provavelmente, haverá mais de uma abordagem eticamente aceitável para ele. E, em todas as abordagens, os direitos e a proteção do paciente de pesquisa devem ser assegurados, acima de tudo.

A maioria dos pesquisadores, após a conclusão de um estudo clínico, encaminha seus pacientes para as instituições de onde eles vieram ou foram recrutados, para que possam continuar o tratamento (quando isso ainda é necessário e aplicável). Entretanto, em populações para as quais os cuidados de saúde são limitados, como nos países em desenvolvimento, esse encaminhamento pode ser inadequado e insuficiente. Alternativas têm sido propostas por alguns pesquisadores, como a criação de programas sociais especificamente desenhados para atender essa população de pesquisa, ou mesmo a continuidade do tratamento por meio de outros protocolos de pesquisa.

Apesar dos vários problemas e desafios que cercam o tema, há, aparentemente, um consenso de que o acesso ao medicamento em investigação deve ser assegurado. O grande desafio é, de fato, como fazê-lo. Como ponto inicial, e considerando-se que a pesquisa clínica traz benefícios e pode ser considerada um bem público, todos os atores desse sistema – patrocinadores, investigadores, cientistas, sistemas de saúde locais, comunidades, políticos, organizações internacionais e pacientes –

devem assumir a responsabilidade conjuntamente. E, seguramente, as definições e acordos devem ser feitos antes do estudo começar. O compromisso de chegar a uma solução é de todos os envolvidos, sendo que energia e criatividade não podem faltar nessa busca. E, sem dúvida, a ética.

A maioria das diretrizes internacionais (e nacionais) não fornece orientação específica aos pesquisadores sobre as obrigações pós-estudo. Não há leis explícitas a esse respeito, de modo que as discussões usualmente se atêm a normas/diretrizes éticas e/ou morais. É fundamental, nesse caso, que sejam exploradas soluções de forma honesta e aberta, e que elas sejam capazes de refletir aspectos morais assim como aspectos práticos. Esse é um desafio enorme, quando se trata de fornecimento de medicamentos após a conclusão de um ensaio clínico.

Provavelmente, a solução não é única e simples; cada pesquisa deve ter avaliação própria, com suas especificidades, da mesma forma que cada doença tem suas características, e cada população, suas necessidades. Idealmente, deve-se definir um processo no qual os benefícios, após a pesquisa, sejam incluídos na avaliação inicial de todos os ensaios clínicos de forma clara, como os demais benefícios e riscos já usualmente considerados.

A natureza da obrigação pós-pesquisa, portanto, não pode ser considerada a mesma em todas as situações e contextos. Primeiro, deve considerar e refletir as diferenças entre os locais onde é conduzida a investigação e os recursos disponíveis na área de saúde. Em vez de negar ou limitar a participação dos pacientes e comunidades que podem se beneficiar da pesquisa, a interação entre os vários atores e setores é fortemente recomendada.

Segundo, ao serem requeridos acordos anteriores ao início da pesquisa, encoraja-se à construção de parcerias colaborativas entre os patrocinadores, sejam eles públicos ou privados, os pesquisadores, o governo e outras organizações. E, ao permitir flexibilidade, capacita-se o desenvolvimento de propostas para que o acesso seja assegurado em longo prazo, após o término da pesquisa e não apenas no período imediato à sua conclusão. É esse encorajamento que pode ser lido e depreendido na última revisão da Declaração de Helsinque, por exemplo.

Terceiro, algumas iniciativas sugeridas para resolver a questão da continuidade do tratamento após a pesquisa podem ir além do que dizem as normas e diretrizes. Por exemplo, fornecer medicamentos não utilizados durante o estudo, ou que retornaram do estudo, é uma alternativa, mas pode não ser permitido por algumas organizações/instituições/países. Em protocolos de longa duração, é evidente a dificuldade de previsão de como será feita a provisão de medicamento após o estudo (pode ser algo como vários anos depois), especialmente considerando-se ambientes sócio-políticos que evoluem de forma contínua. Discutir antecipadamente a questão, sem dúvida permite antecipar necessidades e reduzir incertezas, ainda que não as elimine.

Extrapolar os resultados e experiências em HIV/AIDS para outras doenças pode não ser tão simples. Tratamentos curtos para doenças agudas podem ser factíveis. Entretanto esses casos não representam o real problema, uma vez que, usualmente, os protocolos de pesquisa contemplam o tratamento completo de doenças agudas, e nem poderia ser diferente disso.

O grande desafio continua sendo as doenças crônicas, como é o caso de diabetes, hipertensão, artrite reumatóide, osteoporose, entre outras. No caso da oncologia, a situação é, mais uma vez, diferente das anteriores. Isso porque, usualmente, quando o tratamento se resumia a quimioterápicos, o protocolo contemplava todos os ciclos de tratamento previstos, de modo que nada deveria ser feito após a pesquisa, do ponto de vista de tratamento medicamentoso (com exceção do que se costuma chamar de *best supportive care*, isto é, cuidados paliativos). Por vezes, a cirurgia ou a radioterapia eram (e são) os tratamentos complementares. Mais recentemente, entretanto, outros medicamentos vêm sendo incluídos no arsenal terapêutico da oncologia, como os assim chamados *target therapies*, isto é, terapias-alvo. Alguns desses medicamentos têm demonstrado ação por longos períodos, mantendo os pacientes, no mínimo, com a doença estável, o que lhes assegura uma qualidade de vida superior, quando comparado a nenhum tratamento. Nessa situação, muitas vezes, o protocolo de pesquisa original preconizava alguns meses de tratamento, mas no final desse período o paciente continua bem, respondendo ao tratamento.

Geralmente, nessa situação, as companhias autorizam a continuidade do tratamento, mesmo não estando previsto originalmente ou não tendo sido contemplado no contrato entre as diversas partes. Alguns desses tratamentos vêm se prolongando há anos, o que é excelente, do ponto de vista do paciente que responde positivamente a eles, assim como da sociedade que passará a ter novas opções de tratamento, além do prolongamento da vida e de sua qualidade. No entanto, situações não previstas aparecem continuamente, e as respostas para elas não são simples.

Infelizmente, não foi incluída a área de oncologia neste trabalho. Quando ele foi desenhado, a questão se concentrava nas doenças crônicas, pelo menos no Brasil. Daí a escolha por DM, como representante dessa área, e de HIV/AIDS para fazer um paralelo com o que já existia na literatura. Certamente, as lições geradas com o estudo de uma doença acabam por agregar valor às demais, desde que feitas as devidas ressalvas e especificadas as limitações inerentes ao trabalho.

O que mais bem reflete a situação atual é, provavelmente, a busca de um término responsável da pesquisa, assim como da relação criada entre o pesquisador e o paciente. Na fase IV de pesquisa, conduzida no período imediatamente após a introdução de um novo medicamento no mercado, o uso de medicamentos na forma de doação pós-pesquisa traz consigo o risco de eventos adversos ainda não identificados, em um ambiente muito menos controlado que o da pesquisa (salvo no caso da extensão de estudo). Assim, após o término da pesquisa, devem ser criados mecanismos de acompanhamento dos sujeitos de pesquisa, usando os próprios centros de pesquisa e os responsáveis que trabalham nos estudos clínicos experimentais, caso o produto em investigação continue a ser fornecido.

Cada situação deverá ser analisada com base no tipo de estudo, na doença em questão e na fase em que ela se encontra, assim como nos resultados das fases anteriores. O desejável é que o mesmo critério de acompanhamento utilizado na pesquisa seja mantido, embora se reconheçam as dificuldades dessa efetivação.

Os beneficiários do fornecimento de medicamentos em investigação poderão ser os participantes da pesquisa que receberam benefícios, de

acordo com avaliação do médico responsável e desde que tenham dado sua anuência, após clara e completa informação sobre as condições de uso e, principalmente, dos riscos envolvidos com a continuidade do tratamento. Quanto ao tempo de fornecimento, deverá ser limitado aos benefícios que proporcionar ao sujeito, ponderados com os riscos também inerentes ao tratamento com droga ainda experimental, tudo devidamente avaliado pelo médico que acompanha o paciente.

Se o cuidado em saúde é um compromisso de cada nação, a questão do fornecimento pós-estudo existirá, mas será sempre uma questão temporária, com fim definido. É o caso dos medicamentos para HIV/AIDS no Brasil. A pesquisa é apenas um meio de contribuir para a melhoria do cuidado em saúde. Não pode ser, nem pretende ser, a saída para todos os problemas de saúde pública. Para qualquer país em desenvolvimento, o fornecimento em longo prazo para pacientes após estudos clínicos, só pode ser realisticamente mantido após aprovação regulatória do mesmo no país e incorporação no sistema de saúde local.

O fornecimento de medicamentos em investigação, após o estudo, exige de todos os atores transparência, cooperação e boa vontade. Esse debate ético inclui, portanto, aspectos relacionados aos direitos dos participantes de pesquisa; aos deveres do patrocinador e do pesquisador e mesmo dos Comitês de Ética e das instituições; à razoabilidade do benefício (*fair benefits*); à possibilidade de indução indevida; ao adequado balanço risco-benefício ao sujeito de pesquisa, e, até, à possível diminuição de incentivo na condução de pesquisa, por parte dos patrocinadores, devido à obrigatoriedade da continuidade do tratamento após sua conclusão.

De acordo com a legislação brasileira atual, pacientes de estudo clínico têm o direito de continuar recebendo o medicamento em investigação que trouxe benefícios à sua saúde, de modo que as responsabilidades dos patrocinadores não terminam quando o estudo acaba. Pesquisadores e patrocinadores têm, portanto, obrigação de considerar o tema da provisão de medicamentos após a pesquisa, mas não a obrigação de diretamente fornecê-los.

O objetivo primordial da pesquisa clínica é contribuir para o conhecimento científico e, desde que adequadamente desenhada e

conduzida, é a forma mais ética e metodologicamente apropriada para chegar a novas opções terapêuticas. Os benefícios resultantes da pesquisa clínica são, portanto, extensivos a todas as pessoas e não apenas aos participantes de pesquisa.

As várias limitações deste estudo fazem dele apenas um ponto de partida para a discussão desse complexo tema. No entanto, traz a opinião de vários atores e propõe algumas alternativas para seu encaminhamento. Que o debate seja ampliado e propostas balanceadas e justas possam brotar e florescer, iluminando o caminho trilhado por todos nós, como pesquisadores, patrocinadores ou, quem sabe, como participantes de uma pesquisa clínica, em algum momento, no futuro, ou, ainda, seus beneficiários em longo prazo.

*[...] Se ética é a escolha pelo bem comum,
decidir não agir porque existem dificuldades e incertezas... não é ético.*
*[...] Se ética é a escolha pelo bem comum, decidir viver no reino das idéias,
dos diagnósticos e das teorias em vez de assumir os riscos da ação... não é
ético.*
*[...] Se ética é a escolha pelo bem comum, decidir deixar tudo como está
porque o caminho para a perfeição é muito complexo e difícil de
implementar... definitivamente não é ético.*

Oscar Motomura

7 ANEXOS

ANEXO A – APROVAÇÃO DA CAPPesq

ANEXO A1: Aprovação da CAPPesq (2 de abril de 2009)

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 01/04/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0225/09**, Intitulado: **"FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS PÓS-PESQUISA,"** apresentada pelo Departamento de **MEDICINA PREVENTIVA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Prof. Molsés Galdebaum**

Pesquisador (a) Executante: **Sônia Mansoldo Dainoff**

CAPPesq, 02 de Abril de 2009

— — —

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

ANEXO A2: Aprovação da CAPPesq (21 de agosto de 2009) **APROVAÇÃO**

O Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 21.08.09 **APROVOU *ad-referendum*** o (s) documento (s) abaixo mencionado (s) referente ao Protocolo de Pesquisa nº **0225/09**, intitulado: **"FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS PÓS-PESQUISA"**, apresentado pelo **DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA**.

- Emenda datada de 30.07.09

Comentários do relator: As alterações propostas nos questionários a serem utilizados são adequadas e pertinentes aos objetivos originais da pesquisa.

Pesquisador (a) Responsável: **PROF. DR. MOISÉS GOLDBAUM**

Pesquisador (a) Executante: **SONIA MANSOLDO DAINESI**

CAPPesq, 21 de agosto de 2009

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br
matc

ANEXO B: MODELOS DE CARTA DE APRESENTAÇÃO ENVIADAS A CADA GRUPO

ANEXO B1

Modelo de carta de apresentação enviada a agências de fomento

Prezado dr(a),,

Faço pós-graduação na FMUSP/Medicina Preventiva tendo, como orientador, o prof. Moisés Goldbaum

(<http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/detalhepesq.jsp?pesq=3757649582071576>).

Meu projeto para tese de doutorado versa sobre o tema: **Fornecimento de medicamentos após o fim do ensaio clínico**. Foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP (CAPPesq) em 01 de abril de 2009.

O tema é bastante atual, na medida em que uma série de exigências a este respeito vem sendo feitas pelos Comitês de Ética em Pesquisa e pela própria CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa).

Neste sentido, trabalharei com duas áreas terapêuticas: HIV e Diabetes. A área de HIV foi selecionada, pois é a única onde existem dados publicados, na literatura internacional, a respeito do tema de acesso aos medicamentos após a conclusão do estudo. Será, pois, importante para fins de comparação com demais publicações. Sabemos, entretanto que, em nosso país, o maior problema está nos estudos clínicos com doenças crônicas, onde, por vezes, o paciente deve ser tratado pela vida toda. Neste sentido, optamos pela área de Diabetes mellitus, onde o Brasil tem vários estudos em andamento e também porque é minha área de especialidade (Endocrinologia).

Através de questionários enviados pela Internet, avaliarei as opiniões de pesquisadores, patrocinadores, agências de fomento e membros de CEPs. Tentaremos, também, fazer a avaliação junto aos pacientes, com ajuda dos pesquisadores que participarão da pesquisa.

Convido-o(a), pois, a colaborar com esta pesquisa, respondendo o questionário anexo, ou enviando-o a quem o(a) sr(a) julgar mais representativo em sua entidade para esta questão e devolvendo-o por e-mail, até o dia DDMMAA.

Antecipadamente agradeço sua colaboração e fico à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Espero, com este projeto, ter resultados que ajudem a todos que militam na área de pesquisa clínica.

Atenciosamente,

Sonia

(11) 9143-1523

Dra. Sonia Mansoldo Dainesi

smdainesi@usp.br

Tel. : (11) 3741-5257

Fax.: (11) 3741-5616

Prof. Dr. Moisés Goldbaum

mgoldbau@usp.br

Tel.: (11) 3061-7084

ANEXO B2

Modelo de carta de apresentação enviada a pesquisadores

Prezado(a) dr.(a),

Faço pós-graduação na FMUSP/Medicina Preventiva tendo, como orientador, o prof. Moisés Goldbaum

(<http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/detalhepesq.jsp?pesq=3757649582071576>).

Meu projeto para tese de doutorado versa sobre um tema atual: **Fornecimento de medicamentos após o fim do ensaio clínico**. Foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP (CAPPesq) em 01 de abril de 2009

Trabalharei com duas áreas terapêuticas: HIV e Diabetes. A área de HIV foi selecionada, pois é a única onde existem dados publicados, na literatura internacional, a respeito do tema de acesso aos medicamentos após a conclusão do estudo. Será, pois, importante para fins de comparação com demais publicações. Sabemos, entretanto que, em nosso país, o maior problema está nos estudos clínicos com doenças crônicas, onde, por vezes, o paciente deve ser tratado pela vida toda. Neste sentido, optamos pela área de Diabetes mellitus, onde o Brasil tem vários estudos em andamento e também porque é minha área de especialidade (Endocrinologia).

O seu nome foi selecionado a partir da lista dos principais pesquisadores brasileiros, nestas duas áreas terapêuticas, além da consulta aos patrocinadores e do site www.clinicaltrials.gov.

Convido-o(a), pois, a colaborar com esta pesquisa, respondendo o questionário anexo ou repassando-o a quem da sua equipe o(a) sr(a). julgar mais adequado e devolvendo-o por e-mail, até o dia DDMMAA.

Antecipadamente agradeço sua colaboração e fico à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Espero, com este projeto, ter resultados que ajudem a nós todos que militamos na área de pesquisa clínica.

Atenciosamente,

Sonia Dainesi (11) 9143-1523

Dra. Sonia Mansoldo Dainesi smdainesi@usp.br Tel. : (11) 3741-5257 Fax.: (11) 3741-5616	Prof. Dr. Moisés Goldbaum mgoldbau@usp.br Tel.: (11) 3061-7084
---	---

P.S.: Também faz parte deste projeto a submissão de um questionário aos pacientes de pesquisa clínica, uma vez que a opinião deles é fundamental nesta avaliação. Para tanto, peço a permissão para enviar-lhe alguns questionários que devem ser repassados a seus pacientes de pesquisa. Se concordar, peço-lhe que me envie o endereço para o qual posso enviar os questionários já impressos e quantos questionários o(a) sr(a). julga que poderia ter respondido por seus pacientes. Eles deveriam ser envolvidos sem critério de seleção, na medida em que chegassem ao seu centro de pesquisa para uma visita de pesquisa, no período de dois meses, a contar da data de recebimento dos questionários. Juntamente com o questionário irá o modelo de TCLE previamente aprovado pelo CEP do HCFMUSP, evitando que o(a) sr(a). tenha que fazer a submissão ao CEP da sua instituição.

ANEXO B3

Modelo de carta de apresentação enviada a patrocinadores

Caro(a) colega,

Faço pós-graduação na FMUSP/Medicina Preventiva tendo, como orientador, o prof. Moisés Goldbaum

(<http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/detalhepesq.jsp?pesq=3757649582071576>).

Meu projeto para tese de doutorado versa sobre um tema atual: **Fornecimento de medicamentos após o fim do ensaio clínico**. Foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP (CAPPesq) em 01 de abril de 2009

Trabalharei com duas áreas terapêuticas: HIV e Diabetes. A área de HIV foi selecionada, pois é a única onde existem dados publicados, na literatura internacional, a respeito do tema de acesso aos medicamentos após a conclusão do estudo. Será, pois, importante para fins de comparação com demais publicações. Sabemos, entretanto que, em nosso país, o maior problema está nos estudos clínicos com doenças crônicas, onde, por vezes, o paciente deve ser tratado pela vida toda. Neste sentido, optamos pela área de Diabetes mellitus, onde o Brasil tem vários estudos em andamento e também porque é minha área de especialidade (Endocrinologia).

Vocês já colaboraram, em uma primeira fase, com a lista de pesquisadores brasileiros que trabalham nestas áreas, pelo qual agradeço muito.

Convido-o(a), agora, a colaborar com a pesquisa propriamente dita, respondendo o questionário anexo ou repassando-o a quem da sua equipe o(a) sr(a). julgar mais adequado e devolvendo-o por e-mail, até o dia DDMMAA.

Antecipadamente agradeço sua colaboração e fico à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Espero, com este projeto, ter resultados que ajudem a nós todos que militamos na área de pesquisa clínica.

Abraço,

Sonia

(11) 9143-1523

Dra. Sonia Mansoldo Dainesi

smdainesi@usp.br

Tel.: (11) 3741-5257

Fax: (11) 3741-5616

Prof. Dr. Moisés Goldbaum

mgoldbau@usp.br

Tel.: (11) 3061-7084

ANEXO B4

Modelo de carta de apresentação enviada a membros de CEPs

Prezado(a) dr(a).,

Faço pós-graduação na FMUSP/Medicina Preventiva tendo, como orientador, o prof. Moisés Goldbaum

(<http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/detalhepesq.jsp?pesq=3757649582071576>).

Meu projeto para tese de doutorado versa sobre um tema atual: **Fornecimento de medicamentos após o fim do ensaio clínico**. Foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP (CAPPesq) em 01 de abril de 2009

Trabalharei com duas áreas terapêuticas: HIV e Diabetes. A área de HIV foi selecionada, pois é a única onde existem dados publicados, na literatura internacional, a respeito do tema de acesso aos medicamentos após a conclusão do estudo. Será, pois, importante para fins de comparação com demais publicações. Sabemos, entretanto que, em nosso país, o maior problema está nos estudos clínicos com doenças crônicas, onde, por vezes, o paciente deve ser tratado pela vida toda. Neste sentido, optamos pela área de Diabetes mellitus, onde o Brasil tem vários estudos em andamento e também porque é minha área de especialidade (Endocrinologia).

Para chegar ao nome dos srs.(as.), utilizamos a lista de CEPs credenciados pela CONEP, disponível no site do Conselho Nacional de Saúde (CNS)..

Convido-o(a), pois, a colaborar com a pesquisa, respondendo o questionário anexo ou repassando-o a outro membro do CEP (quem o(a) sr(a). julgar mais adequado) e devolvendo-o por e-mail, até o dia DDMMAA.

Antecipadamente agradeço sua colaboração e fico à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Espero, com este projeto, ter resultados que ajudem a nós todos que militamos na área de pesquisa clínica.

Atenciosamente,

Sonia

(11) 9143-1523

Dra. Sonia Mansoldo Dainesi

smdainesi@usp.br

Tel. : (11) 3741-5257

Fax.: (11) 3741-5616

Prof. Dr. Moisés Goldbaum

mgoldbau@usp.br

Tel.: (11) 3061-7084

ANEXO B5**Modelo de carta de apresentação enviada para a banca de juízes**

Caro sr.(a), dr.(a),

*Levando em conta sua experiência e atividade neste campo, gostaria de te pedir um favor. Como parte da minha tese, farei um survey com pesquisadores, membros de CEPs, patrocinadores e pacientes. Para tanto, idealizei os questionários e os enviarei a cada um desses públicos. Preciso que alguns experts no tema me ajudem a "validar" os questionários, constituindo uma espécie de "banca de juízes". Gostaria, pois, de ter sua opinião neste momento. O projeto foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP em 01/04/2009 e já incluía os questionários também. Desta forma, tentarei não modificá-los, para evitar nova submissão ao CEP, mas gostaria muito de ter sua avaliação quanto à clareza das perguntas, tempo para resposta, críticas, etc. Se puder fazer esta avaliação e me mandar um comentário rápido sobre os questionários até o **dd/mm/aaaa**, agradeço.*

Grande abraço e muito obrigada,

Sonia

ANEXO B6

Modelo de carta de apresentação enviada para indústrias e CROs solicitando os nomes dos pesquisadores em HIV/AIDS e Diabetes mellitus

Caro dr. X,

Faço pós-graduação na FMUSP/Medicina Preventiva tendo, como orientador, o prof. Moisés Goldbaum (<http://dgp.cnpq.br/buscaoperacional/detalhepesq.jsp?pesq=3757649582071576>).

Meu projeto para tese de doutorado versa sobre um tema atual e bastante controverso: **Fornecimento de medicamentos após o fim do ensaio clínico**. Foi aprovado pelo CEP do HCFMUSP (CAPPesq) em 01 de abril de 2009 e, agora, devo iniciar a coleta dos dados de campo. Para isso, precisarei da ajuda de vocês, patrocinadores de estudos clínicos, em dois momentos.

A idéia é entrevistar os principais **stakeholders** deste processo (pesquisadores, pacientes, patrocinadores e membros de CEP) e avaliar como essa questão é vista e entendida hoje em dia aqui no Brasil.

Para tanto, vou precisar, **primeiramente**, de uma **lista de pesquisadores clínicos em duas áreas terapêuticas: HIV e Diabetes**.

A área de HIV foi selecionada, pois é a única onde existem dados publicados na literatura mundial a respeito do tema de acesso aos medicamentos após a conclusão do estudo. Será, pois, importante para fins de comparação com demais publicações. Sabemos, entretanto que, em nosso país, o maior problema está nos estudos clínicos com doenças crônicas, onde, por vezes, o paciente deve ser tratado pela vida toda. Neste sentido, optamos pela área de Diabetes mellitus, onde o Brasil tem vários estudos em andamento e também porque é minha área de especialidade (Endocrinologia).

Tentamos obter os nomes dos pesquisadores brasileiros na Plataforma Lattes (CNPq) e no banco da CAPES, mas os resultados apontam para uma amostra de pesquisadores muito ampla e, usualmente, sem vínculo com a pesquisa clínica de fato.

Minha proposta é, portanto, buscar esta lista com quem de fato trabalha nesta área: patrocinadores (indústrias farmacêuticas) e CROs. Desta forma, estou entrando em contato com cada empresa ligada à Interfarma, solicitando a vocês a **gentileza de me disponibilizar a lista de pesquisadores nestas duas áreas terapêuticas**. Estou fazendo o mesmo com as CROs, uma vez que elas também dispõem de banco de pesquisadores clínicos. Em um **segundo momento**, voltarei a fazer contato com todos vocês, para que também **participem da pesquisa, respondendo o survey**.

Sumariamente, vou precisar ajuda de vocês para:

(1) a lista de pesquisadores (nome e e-mail) de diabetes e HIV com quem cada um de vocês trabalha, até o dia dd/mm/aaaa, se possível, e

(2) que cada empresa responda ao survey que enviarei pela internet, nos próximos dias.

Antecipadamente agradeço sua colaboração e fico à disposição para qualquer esclarecimento que seja necessário.

Espero, com este projeto, ter resultados que ajudem a nós todos que militamos nesta área.

Abraço,

Sonia

ANEXO C: MODELOS DE TCLE PARA PACIENTES E NÃO PACIENTES

ANEXO C1 - TCLEs para não-pacientes (pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-
HCFMUSP
MODELO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(para pesquisadores, membros de CEPs e patrocinadores)

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
DATA NASCIMENTO.:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa**
2. PESQUISADOR(es) : **Prof. Dr. Moisés Goldbaum, Sonia Mansoldo Dainesi**
CARGO/FUNÇÃO: **Prof. do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, coordenador da pesquisa.**
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
UNIDADE DO HCFMUSP: **Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP**
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
RISCO MÍNIMO ☒ X RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : **2 anos**

O objetivo deste estudo é avaliar qual o entendimento dos participantes de pesquisa clínica no Brasil a respeito do fornecimento dos medicamentos em investigação após o final da pesquisa. O número de pesquisas clínicas, isto é, que envolvem seres humanos, vem crescendo no Brasil e alguns aspectos a ela relacionados ainda geram algumas dúvidas. Uma delas é relacionada ao fornecimento do medicamento: durante a pesquisa, o participante recebe gratuitamente os medicamentos da pesquisa, mas quando esta acaba, nem sempre esta continuidade é assegurada.

Um questionário será aplicado a vários grupos relacionados à pesquisa clínica: pesquisadores clínicos, membros de CEPs (Comitês de Ética em Pesquisa), patrocinadores e pacientes. Estes questionários serão enviados por e-mail aos potenciais participantes que, obviamente, terão autonomia para aceitar participar ou não. Juntamente com o questionário, uma carta explicativa será a eles enviada para esclarecer o tema do projeto. Ao responder o questionário, o entrevistado estará dando o seu aceite automaticamente.

Não haverá procedimentos especiais, apenas a solicitação do preenchimento do questionário.

Não estão previstos riscos ou desconfortos nesta pesquisa, exceto o tempo gasto no preenchimento do questionário. O sigilo será assegurado, na medida em que apenas os pesquisadores responsáveis terão acesso aos dados.

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo buscando apenas avaliar o entendimento do tema entre os participantes e fornecer, ao final, sugestões para solucionar um tema que atualmente têm gerado muitas dúvidas.

Em qualquer etapa do estudo, o participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Moisés Goldbaum (e/ou Dra. Sonia M. Dainesi), que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455. Telefone(s): 3741-5257. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros entrevistados, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante, garantindo assim a confidencialidade dos dados.

O objetivo deste estudo é avaliar qual o entendimento dos participantes de pesquisa clínica no Brasil a respeito do fornecimento dos medicamentos em investigação após o final da pesquisa. O número de pesquisas clínicas, isto é, que envolvem seres humanos, vem crescendo no Brasil e alguns aspectos a ela relacionados ainda geram algumas dúvidas. Uma delas é relacionada ao fornecimento do medicamento: durante a pesquisa, o participante recebe gratuitamente os medicamentos da pesquisa, mas quando esta acaba, nem sempre esta continuidade é assegurada.

Um questionário será aplicado a vários grupos relacionados à pesquisa clínica: pesquisadores clínicos, membros de CEPs (Comitês de Ética em Pesquisa), patrocinadores e pacientes. Estes questionários serão enviados por e-mail aos potenciais participantes que, obviamente, terão autonomia para aceitar participar ou não. Juntamente com o questionário, uma carta explicativa será a eles enviada para esclarecer o tema do projeto. Ao responder o questionário, o entrevistado estará dando o seu aceite automaticamente.

Não haverá procedimentos especiais, apenas a solicitação do preenchimento do questionário.

Não estão previstos riscos ou desconfortos nesta pesquisa, exceto o tempo gasto no preenchimento do questionário. O sigilo será assegurado, na medida que apenas os pesquisadores responsáveis terão acesso aos dados.

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo buscando apenas avaliar o entendimento do tema entre os participantes e fornecer, ao final, sugestões para solucionar um tema que atualmente têm gerado muitas dúvidas.

Em qualquer etapa do estudo, o participante terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Moisés Goldbaum (e/ou Dra. Sonia M. Dainesi), que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455. Telefone(s): 3741-5257. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com a de outros entrevistados, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante, garantindo assim a confidencialidade dos dados.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Fui suficientemente informado a respeito das informações aqui descritas, descrevendo o estudo: "Fornecimento de medicamentos pós-pesquisa". Aceitei participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo,

os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e, portanto, respondo o questionário que me foi entregue.

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

Assinatura da testemunha Data / /

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

ANEXO D: MODELOS DE QUESTIONÁRIOS UTILIZADOS PARA MEMBROS DE CEPS E PATROCINADORES, PARA PESQUISADORES E PARA PACIENTES

ANEXO D1 – Questionário PACIENTES

Muito obrigado por responder este questionário.
Suas respostas serão muito importantes para nós.
Suas informações permanecerão confidenciais.

Por favor, responda atentamente as perguntas abaixo. Deve demorar cerca de 10 minutos.
Não há respostas certas ou erradas - responda de acordo com a sua opinião/concepção.

Identificação (iniciais): __/__/__	UF (estado): ____
------------------------------------	-------------------

I. GERAL/INDIVIDUAL

1. IDADE: ____ ANOS

2. SEXO:

- ☐ masculino
☐ feminino

3. O(A) SR(A). JÁ PARTICIPOU DE ALGUMA OUTRA PESQUISA, ALÉM DESTA ESTUDO?

- ☐ Não, pular para a questão 4.
☐ Sim

3.A) QUANTAS PESQUISAS? _____

- ☐ Não sei

3.B) QUANTAS DESSAS PESQUISAS ESTAVAM RELACIONADAS COM ESTA MESMA DOENÇA?

- ☐ Todas
☐ Nenhuma
☐ Algumas: Quantas pesquisas? _____
☐ Não sei

4. QUAL O SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

- ☐ Primário incompleto
☐ Primário completo
☐ Ginásial incompleto
☐ Ginásial completo
☐ Colegial incompleto
☐ Colegial completo
☐ Superior incompleto
☐ Superior completo
☐ Pós-graduação

5. QUAL A SUA PROFISSÃO? _____

6. QUAL A SUA OCUPAÇÃO ATUAL? _____

7. QUAL A RENDA MENSAL DE SUA FAMÍLIA? R\$ _____

8. QUAL O NÚMERO DE MEMBROS DE SUA FAMÍLIA QUE VIVEM COM O(A) SR(A).? _____

9. QUE TIPO DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE O(A) SR(A). USA MAIS FREQUENTEMENTE?

- ☐ SUS (serviço público)
- ☐ Convênio da empresa
- ☐ Plano individual de saúde
- ☐ Nenhuma, isto é, paga com seu próprio dinheiro (particular)
- ☐ Outro tipo de assistência. *Explique, por favor:* _____
- ☐ Não sei

II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

10. PARA TOMAR A DECISÃO DE PARTICIPAR DA PESQUISA CLÍNICA, QUAL A IMPORTÂNCIA QUE O(A) SR(A). DEU A CADA UMA DAS SEGUINTE INFORMações?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
a. Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
b. Efeitos indesejáveis dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
c. Efeitos indesejáveis graves dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
d. Número de vezes que necessita vir ao centro de pesquisa e número de exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
e. Possibilidade de abandonar a pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
f. Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
g. Como obter o novo medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

11. O(A) SR(A). ACHA QUE FOI BEM INFORMADO SOBRE

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA):

	Bem informado	Moderadamente informado	Indiferente	Um pouco informado	Não informado
a. Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
b. Efeitos indesejáveis dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
c. Efeitos indesejáveis graves dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
d. Número de vezes que necessita vir ao centro de pesquisa e número de exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
e. Possibilidade de abandonar a pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐

f. Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
g. Como obter o novo medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

III. DECISÃO DE PARTICIPAR DO ESTUDO

12. O QUE O(A) MOTIVOU A PARTICIPAR DA PESQUISA CLÍNICA?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA):

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
a. Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde	☐	☐	☐	☐	☐
b. Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
c. Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
d. Obter melhor compreensão da sua doença	☐	☐	☐	☐	☐
e. Colaborar para o desenvolvimento da ciência	☐	☐	☐	☐	☐
f. Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença	☐	☐	☐	☐	☐

Outra, especificar:

13. COMO O(A) SR(A). FICOU SABENDO DA PESQUISA CLÍNICA DA QUAL PARTICIPOU (A)?

- ☐ Pelo seu médico
- ☐ Por meio de outro paciente do centro de pesquisa
- ☐ Por um familiar, amigo ou conhecido da família
- ☐ Por anúncio no centro de pesquisa
- ☐ Pela Internet
- ☐ Pelos meios de comunicação (TV, rádio, jornal, etc.)

14. O(A) SR(A). VOLTARIA A PARTICIPAR DE UMA OUTRA PESQUISA CLÍNICA?

- ☐ Sim
- ☐ Não

15. O(A) SR(A). INDICARIA A PARTICIPAÇÃO EM PESQUISAS CLÍNICAS A OUTRAS PESSOAS?

- ☐ Sim
- ☐ Não

16. O QUE MAIS O(A) PREOCUPOU DURANTE A PESQUISA?

- ☐ Ter tempo disponível para vir ao centro de pesquisa
- ☐ Como chegar ao centro de pesquisa (transporte)
- ☐ Receio de procedimentos de risco
- ☐ Receio de efeitos indesejáveis

- ☐ Receio de receber placebo
- ☐ Outro, favor especificar: _____

IV. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO

17. SE A PESQUISA REVELAR QUE O MEDICAMENTO EM ESTUDO É UM TRATAMENTO MAIS EFETIVO QUE O ATUALMENTE UTILIZADO, A QUEM SE DEVE FORNECER O MEDICAMENTO LOGO APÓS O FIM DO ESTUDO?

- ☐ A ninguém
- ☐ Somente às pessoas que participaram deste estudo
- ☐ Às pessoas que se beneficiaram do novo medicamento e não tem outra alternativa disponível de tratamento
- ☐ Todas as pessoas com a mesma doença, no(s) país(es) onde a pesquisa foi realizada
- ☐ Outro grupo de pessoas, favor especificar: _____

OBS.: SE VOCÊ RESPONDEU A PRIMEIRA OPÇÃO DESTA PERGUNTA, PULE PARA A QUESTÃO 20.

18. COMO O(A) SR(A). ACHA QUE O MEDICAMENTO DA PESQUISA DEVERIA SER FORNECIDO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA?

- ☐ Gratuitamente
- ☐ A um preço estabelecido pelo governo do país
- ☐ Ao custo de fabricação do remédio
- ☐ A um preço estabelecido pela companhia farmacêutica
- ☐ Outra alternativa, favor especificar: _____

19. POR QUANTO TEMPO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA, DEVERIA SER FORNECIDO O MEDICAMENTO AOS PACIENTES QUE PARTICIPARAM DA PESQUISA?

(PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)

- ☐ Por período definido em protocolo de pesquisa e no termo de consentimento
- ☐ Enquanto o paciente estiver se beneficiando
- ☐ Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado
- ☐ Até o medicamento estar disponível para compra no país ou disponível na rede pública
- ☐ Pela vida toda
- ☐ Outra, favor especificar: _____

20. NO CONJUNTO, O(A) SR(A). CRÊ QUE A PARTICIPAÇÃO DE PACIENTES EM PESQUISAS CLÍNICAS EM NOSSO PAÍS É ... ?

- ☐ Muito benéfica
- ☐ Moderadamente benéfica
- ☐ Nem benéfico nem prejudicial
- ☐ Moderadamente prejudicial
- ☐ Muito prejudicial

Porque?

Muito obrigado pela sua participação!

Agradecemos a gentileza de ter respondido este questionário.

ANEXO D2 – Questionário PESQUISADORES

Muito obrigado por responder este questionário.

Suas respostas serão muito importantes para nós.

Suas informações permanecerão confidenciais.

Por favor, responda atentamente as perguntas abaixo. Deve demorar cerca de 10 a 15 minutos.

Não há respostas certas ou erradas - responda de acordo com a sua opinião/concepção.

IDENTIFICAÇÃO (INICIAIS): TIPO DE INSTITUIÇÃO ONDE DESENVOLVE PESQUISA: ☐ Hospital público ☐ Hospital privado ☐ Hospital filantrópico ☐ Clínica privada ☐ Outro:	UF (ESTADO): QUAL SUA FUNÇÃO NO CENTRO DE PESQUISA? ☐ Investigador principal ☐ Sub-investigador ☐ Coordenador(a) do centro de pesquisa neste caso, qual sua formação básica: ☐ Outro profissional, favor especifique:
---	--

I. GERAL/INDIVIDUAL

1. IDADE: anos

2. SEXO:

- ☐ masculino
☐ feminino

3. GRADUAÇÃO EM:

- ☐ Medicina
☐ Enfermagem (siga para questão 5)
☐ Farmácia/Bioquímica (siga para questão 5)
☐ Biologia/Biomedicina (siga pra questão 5)
☐ Odontologia (siga para questão 5)
☐ Outros: (siga para questão 5)

4. QUAL A SUA ESPECIALIDADE MÉDICA?

5. ANO DE FORMATURA:

5A. INSTITUIÇÃO ONDE SE FORMOU:

6. QUAL SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

- ☐ Graduação
☐ Especialização
☐ Mestrado
☐ Doutorado
☐ Livre-docência
☐ Professor Titular
☐ Outro, favor especificar:

7. QUAL O SEU VÍNCULO EMPREGATÍCIO (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA):

- ☐ Governamental (público): % do tempo de dedicação
☐ Privado: % do tempo de dedicação
☐ Autônomo: % do tempo de dedicação
☐ Outro, favor especificar:

8. O(A) SR(A). EXERCE ATIVIDADE ACADÊMICA?

- ☐ Sim, em que porcentagem do seu tempo? %
☐ Não

9. HÁ QUANTOS ANOS TRABALHA COM PESQUISA CLÍNICA: ANOS.**10. DE ONDE SÃO REFERIDOS OS PACIENTES QUE O(A) SR(A). RECRUTA PARA PESQUISA CLÍNICA? (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)**

- ☐ de sua clínica privada
☐ do hospital público onde trabalha
☐ do hospital privado onde trabalha
☐ do hospital filantrópico onde trabalha
☐ de outros profissionais conhecidos seus
☐ outros, especificar

11. EM QUANTAS PESQUISAS CLÍNICAS O(A) SR.(A) PARTICIPOU NOS ÚLTIMOS 5 ANOS?**11 A. QUANTAS PESQUISAS ERAM PATROCINADAS PELA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA?****12. O(A) SR.(A) JÁ TRABALHOU OU TRABALHA COMO MEMBRO DE CEP (COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA)?**

- ☐ Sim
☐ Não

II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**13. COM RELAÇÃO À APLICAÇÃO DO TCLE, QUEM DA EQUIPE GASTA MAIS TEMPO EXPLICANDO O TCLE AOS PACIENTES DE PESQUISA?**

- ☐ O investigador principal
☐ O sub-investigador
☐ Coordenador(a) do centro de pesquisa, neste caso, qual sua formação:
☐ Outro profissional, favor especifique:

14. COM RELAÇÃO AOS OBJETIVOS DA APLICAÇÃO DO TCLE (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO), QUAL A IMPORTÂNCIA DE CADA UM DOS ASPECTOS ABAIXO: (MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Informar adequadamente o paciente de pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Satisfazer as exigências regulatórias	☐	☐	☐	☐	☐

14A OUTRO: FAVOR ESPECIFICAR OUTROS OBJETIVOS IMPORTANTES:

15. COM RELAÇÃO À APLICAÇÃO DO TCLE, AO APRESENTAR A PROPOSTA DE ESTUDO AO PARTICIPANTE DA PESQUISA, QUAL O GRAU DE IMPORTÂNCIA QUE DEVE SER DADA A CADA UM DOS SEGUINTE ASPECTOS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Desenho do estudo, incluindo a explicação sobre a randomização	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais benefícios ao paciente	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais riscos envolvidos com a pesquisa (possíveis eventos adversos)	☐	☐	☐	☐	☐

15 A. OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

16. O(A) SR(A). ACHA QUE OS PACIENTES DOS ESTUDOS SÃO BEM INFORMADOS SOBRE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Bem informado	Moderadamente informado	Indiferente	Um pouco informado	Não informado
Finalidade do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos sérios dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Número de visitas e exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
Possibilidade de abandonar o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
Como obter o medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

III. DECISÃO DE PARTICIPAR DO ESTUDO

17. NA SUA OPINIÃO, O QUE LEVA UM PACIENTE A PARTICIPAR DE UMA PESQUISA?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Obter melhor compreensão da sua doença	☐	☐	☐	☐	☐
Colaborar para o desenvolvimento da ciência	☐	☐	☐	☐	☐
Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença	☐	☐	☐	☐	☐

17 A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:

18. NA SUA OPINIÃO, QUAL A MAIOR MOTIVAÇÃO PARA UM PESQUISADOR PARTICIPAR DE PESQUISAS CLÍNICAS PATROCINADAS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Prover o que há de mais inovador aos seus pacientes, através do estudo clínico	☐	☐	☐	☐	☐
Estar atualizado(a) com novos procedimentos e medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica	☐	☐	☐	☐	☐
Ter uma fonte de renda adicional	☐	☐	☐	☐	☐
Obrigação por parte do serviço em que trabalha	☐	☐	☐	☐	☐

18 A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:

IV. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO

19. SE A PESQUISA REVELAR QUE O MEDICAMENTO EM ESTUDO É UM TRATAMENTO MAIS EFETIVO QUE O ATUALMENTE UTILIZADO, A QUEM SE DEVE FORNECER O MEDICAMENTO LOGO APÓS O FIM DO ESTUDO?

- ☐ A ninguém
- ☐ Somente às pessoas que participaram deste estudo
- ☐ Às pessoas que se beneficiaram do novo medicamento e não tem outra alternativa disponível de tratamento
- ☐ Todas as pessoas com a mesma doença, no(s) país(es) onde a pesquisa foi realizada
- ☐ Outro grupo de pessoas, favor especificar:

OBS.: SE VOCÊ RESPONDEU A PRIMEIRA OPÇÃO DESTA PERGUNTA, PULE PARA A QUESTÃO

25.

20. A FIM DE FORNECER O MEDICAMENTO DO ESTUDO AO GRUPO QUE O(A) SR.(A) ACABA DE ESCOLHER NA PERGUNTA ANTERIOR, DEVERÁ ELE SER FORNECIDO:

- ☐ Gratuitamente
- ☐ A um preço estabelecido pelo governo do país
- ☐ Ao custo de fabricação do remédio
- ☐ A um preço estabelecido pela indústria farmacêutica
- ☐ Outra alternativa, favor especificar:

21. QUEM SERIA RESPONSÁVEL PELO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO E ANTES DELE ESTAR REGISTRADO NO PAÍS?

- ☐ Patrocinador (empresa que patrocina o estudo)
- ☐ Instituição de pesquisa/hospital onde foi realizado o estudo
- ☐ Governo
- ☐ Outro, especificar:

22. POR QUANTO TEMPO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA, DEVERIA SER FORNECIDO O MEDICAMENTO? (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)

- ☐ Por período definido em protocolo de pesquisa e no TCLE
- ☐ Enquanto o paciente estiver se beneficiando
- ☐ Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado
- ☐ Até o medicamento estar disponível para compra no país ou disponível na rede pública
- ☐ Pela vida toda
- ☐ Outra, favor especificar:

23. EM QUE SITUAÇÕES SERIA ACEITÁVEL INTERROMPER O TRATAMENTO (ISTO É, DEIXAR DE FORNECER O MEDICAMENTO) DEPOIS DO FINAL DO ESTUDO?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Sim	Não
Por recomendação do médico/pesquisador	☐	☐
Quando e se o tratamento da doença se tornar mais efetivo por alguma nova intervenção	☐	☐
Devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento	☐	☐
Se estivesse claro no consentimento informado que o tratamento teria duração limitada	☐	☐
Disponibilizando tratamento alternativo (padrão na instituição), caso a terapia não pudesse ser continuada	☐	☐

23A. OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

24. PENSANDO NO BENEFÍCIO, MAS TAMBÉM NA PROTEÇÃO AO PACIENTE DE PESQUISA, QUAL ALTERNATIVA O(A) SR(A). ACREDITA SER A MELHOR PARA A CONTINUIDADE DO TRATAMENTO, APÓS O FECHAMENTO DA COLETA DE DADOS DO ESTUDO, MAS AINDA ANTES DE SABER OS RESULTADOS FINAIS DA PESQUISA:

- ☐ Continuar com o que o paciente recebeu durante a pesquisa, seja o novo medicamento, seja o outro produto utilizado no grupo comparador (que pode ser, inclusive, um placebo)
- ☐ Instituir (ou reinstituir) o tratamento padrão já existente na instituição
- ☐ Outro, favor especificar:

25. QUEM DEVE SE RESPONSABILIZAR POR REAÇÕES ADVERSAS QUE POSSAM ACONTECER, NO CASO DE FORNECIMENTO APÓS O FIM DA PESQUISA, MAS ANTES DO REGISTRO NO BRASIL?

- ☐ O pesquisador (médico responsável pelo paciente neste estudo)
- ☐ O patrocinador (empresa que conduz a pesquisa no país)
- ☐ O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ou a CONEP
- ☐ A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
- ☐ Outro, favor especificar:

26. COMO O(A) SR(A). ENTENDE A PALAVRA “ACESSO” AO MEDICAMENTO EM TESTE, CONFORME DESCRITO NA RES. CNS 251/97?

- ☐ Fornecimento direto e gratuito ao participante de pesquisa pelo patrocinador
- ☐ Disponibilização do medicamento à comunidade através do registro no país pela ANVISA
- ☐ Outro, favor especificar:

27. O(A) SR(A). GOSTARIA DE FAZER ALGUM COMENTÁRIO ADICIONAL SOBRE O TEMA DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO DE PESQUISA APÓS O FINAL DO ESTUDO?

- ☐ Sim ☐ Não

UTILIZE O ESPAÇO ABAIXO PARA TAL:

28. NO CONJUNTO, O(A) SR(A). CRÊ QUE A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS EM NOSSO PAÍS É... ?

- ☐ Muito benéfica
- ☐ Moderadamente benéfica

☐ Nem benéfico nem prejudicial

☐ Moderadamente prejudicial

☐ Muito prejudicial

Porque?

Muito obrigado pela sua participação!

Agradecemos a gentileza de ter respondido este questionário.

ANEXO D3 - Questionário MEMBROS DO CEP

Muito obrigado por responder este questionário.

Suas respostas serão muito importantes para nós.

Suas informações permanecerão confidenciais.

Por favor, responda atentamente as perguntas abaixo. Deve demorar cerca de 10 minutos.

Não há respostas certas ou erradas - responda de acordo com a sua opinião/concepção.

IDENTIFICAÇÃO (INICIAIS):	UF (ESTADO):
QUAL A SUA FUNÇÃO NO CEP?	

I. GERAL/INDIVIDUAL

1. IDADE: ANOS

2. SEXO:

☐ masculino

☐ feminino

3. QUAL SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

☐ Ensino Fundamental (antigo Primário). Pular para questão 5.

☐ Ensino Médio (antigo Colegial). Pular para questão 5.

☐ Universitário

☐ Especialização

☐ Mestrado

☐ Doutorado

☐ Outro, favor especificar:

4. QUAL A ÁREA DE SUA GRADUAÇÃO (CURSO SUPERIOR)?

☐ Medicina

☐ Enfermagem

☐ Farmácia/Bioquímica

☐ Biologia/Biomedicina

☐ Odontologia

☐ Direito

☐ Outros:

II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

1. COM RELAÇÃO AOS OBJETIVOS DA APLICAÇÃO DO TCLE, DO SEU PONTO DE VISTA, QUAL A IMPORTÂNCIA DO TCLE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Informar adequadamente o paciente de pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Satisfazer as exigências regulatórias	☐	☐	☐	☐	☐

5A OUTRO (FAVOR ESPECIFICAR OUTROS OBJETIVOS IMPORTANTES):

6. COM RELAÇÃO À APLICAÇÃO DO TCLE, AO APRESENTAR A PROPOSTA DE ESTUDO AO POTENCIAL PARTICIPANTE, QUAL O GRAU DE IMPORTÂNCIA QUE DEVE SER DADA A CADA UM DOS SEGUINTE ASPECTOS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Desenho do estudo, incluindo a explicação sobre a randomização	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais benefícios ao paciente	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais riscos envolvidos com a pesquisa (possíveis eventos adversos)	☐	☐	☐	☐	☐

6A. OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

7. O(A) SR(A). ACHA QUE OS PACIENTES DOS ESTUDOS SÃO BEM INFORMADOS SOBRE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Bem informado	Moderadamente informado	Indiferente	Um pouco informado	Não informado
Finalidade do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos sérios dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Número de visitas e exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
Possibilidade de abandonar o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
Como obter o medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

III. DECISÃO DE PARTICIPAR DO ESTUDO

8. NA SUA OPINIÃO, O QUE LEVA UM PACIENTE A PARTICIPAR DE UMA PESQUISA?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Obter melhor compreensão da sua doença	☐	☐	☐	☐	☐
Colaborar para o desenvolvimento da ciência	☐	☐	☐	☐	☐
Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença	☐	☐	☐	☐	☐

8a. Outra, favor especificar:

9. NA SUA OPINIÃO, QUAL A MAIOR MOTIVAÇÃO PARA UM PESQUISADOR PARTICIPAR DE PESQUISAS CLÍNICAS PATROCINADAS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Prover o que há de mais inovador aos seus pacientes, através do estudo clínico	☐	☐	☐	☐	☐
Estar atualizado(a) com novos procedimentos e medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica	☐	☐	☐	☐	☐
Ter uma fonte de renda adicional	☐	☐	☐	☐	☐
Obrigação por parte do serviço em que trabalha	☐	☐	☐	☐	☐

9A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:

IV. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO

10. SE A PESQUISA REVELAR QUE O MEDICAMENTO EM ESTUDO É UM TRATAMENTO MAIS EFETIVO QUE O ATUALMENTE UTILIZADO, A QUEM SE DEVE FORNECER O MEDICAMENTO LOGO APÓS O FIM DO ESTUDO?

- ☐ A ninguém
- ☐ Somente às pessoas que participaram deste estudo
- ☐ Às pessoas que se beneficiaram do novo medicamento e não tem outra alternativa disponível de tratamento
- ☐ Todas as pessoas com a mesma doença, no(s) país(es) onde a pesquisa foi realizada
- ☐ Outro grupo de pessoas, favor especificar:

OBS.: SE VOCÊ RESPONDEU A PRIMEIRA OPÇÃO DESTA PERGUNTA, PULE PARA A QUESTÃO 16.

11. A FIM DE FORNECER O MEDICAMENTO DO ESTUDO AO GRUPO QUE O(A) SR.(A) ACABA DE ESCOLHER NA PERGUNTA ANTERIOR, DEVERÁ ELE SER FORNECIDO:

- ☐ Gratuitamente
- ☐ A um preço estabelecido pelas autoridades governamentais de seu país
- ☐ Ao custo de fabricação do remédio
- ☐ A um preço estabelecido pela companhia farmacêutica
- ☐ Outra alternativa, favor especificar:

12. QUEM SERIA RESPONSÁVEL PELO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO E ANTES DELE ESTAR REGISTRADO NO PAÍS?

- ☐ Patrocinador (empresa que patrocina o estudo)
- ☐ Instituição de pesquisa/hospital onde foi realizado o estudo
- ☐ Governo
- ☐ Outro, especificar:

13. POR QUANTO TEMPO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA, DEVERIA SER FORNECIDO O MEDICAMENTO? (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)

- ☐ Por período definido em protocolo de pesquisa e no TCLE
- ☐ Enquanto o paciente estiver se beneficiando
- ☐ Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado
- ☐ Até o medicamento estar disponível para compra no país ou disponível na rede pública

- ☐ Pela vida toda
☐ Outra, favor especificar:

14. EM QUE SITUAÇÕES SERIA ACEITÁVEL INTERROMPER O TRATAMENTO (ISTO É, DEIXAR DE FORNECER O MEDICAMENTO) DEPOIS DO FINAL DO ESTUDO?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Sim	Não
Por recomendação do médico/pesquisador	☐	☐
Quando e se o tratamento da doença se tornar mais efetivo por alguma nova intervenção	☐	☐
Devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento	☐	☐
Se estivesse claro no consentimento informado que o tratamento teria duração limitada	☐	☐
Disponibilizando tratamento alternativo (padrão na instituição), caso a terapia não pudesse ser continuada	☐	☐

OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

15. PENSANDO NO BENEFÍCIO, MAS TAMBÉM NA E PROTEÇÃO AO PACIENTE DE PESQUISA, QUAL ALTERNATIVA O(A) SR(A). ACREDITA SER A MELHOR PARA A CONTINUIDADE DO TRATAMENTO, APÓS O FECHAMENTO DA COLETA DE DADOS DO ESTUDO, MAS AINDA ANTES DE SABER OS RESULTADOS FINAIS DA PESQUISA:

- ☐ Continuar com o que o paciente recebeu durante a pesquisa, seja o novo medicamento, seja o outro produto utilizado no grupo comparador (que pode ser, inclusive, um placebo)
☐ Instituir (ou reinstituir) o tratamento padrão já existente na instituição
☐ Outro, favor especificar:

16. QUEM DEVE SE RESPONSABILIZAR POR REAÇÕES ADVERSAS QUE POSSAM ACONTECER, NO CASO DE FORNECIMENTO APÓS O FIM DA PESQUISA, MAS ANTES DO REGISTRO NO BRASIL?

- ☐ O pesquisador (médico responsável pelo paciente neste estudo)
☐ O patrocinador (empresa que conduz a pesquisa no país)
☐ O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ou a CONEP
☐ A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
☐ Outro, favor especificar:

17. COMO O(A) SR(A). ENTENDE A PALAVRA “ACESSO” AO MEDICAMENTO EM TESTE, CONFORME DESCRITO NA RES. CNS 251/97?

- ☐ Fornecimento direto e gratuito ao participante de pesquisa pelo patrocinador
☐ Disponibilização do medicamento à comunidade através do registro no país pela ANVISA
☐ Outro, favor especificar:

**18. O(A) SR(A). GOSTARIA DE FAZER ALGUM COMENTÁRIO ADICIONAL SOBRE O TEMA DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO DE PESQUISA APÓS O FINAL DO ESTUDO?
UTILIZE O ESPAÇO ABAIXO PARA TAL:**

19. NO CONJUNTO, O(A) SR(A). CRÊ QUE A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS EM NOSSO PAÍS É... ?

- ☐ Muito benéfica
- ☐ Moderadamente benéfica
- ☐ Nem benéfico nem prejudicial
- ☐ Moderadamente prejudicial
- ☐ Muito prejudicial

Muito obrigado pela sua participação!

Agradecemos a gentileza de ter respondido este questionário.

ANEXO D4 - Questionário AGÊNCIA DE FOMENTO

Muito obrigado por responder este questionário.

Suas respostas serão muito importantes para nós.

Suas informações permanecerão confidenciais.

Por favor, responda atentamente as perguntas abaixo. Deve demorar cerca de 10 minutos.

Não há respostas certas ou erradas - responda de acordo com a sua opinião/concepção.

IDENTIFICAÇÃO (INICIAIS):	UF (ESTADO):
QUAL A SUA FUNÇÃO NA AGÊNCIA?	

I. GERAL/INDIVIDUAL

1. IDADE: ANOS

2. SEXO:

☐ masculino

☐ feminino

3. QUAL SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

☐ Ensino Fundamental (antigo Primário). Pular para questão 5.

☐ Ensino Médio (antigo Colegial). Pular para questão 5.

☐ Universitário

☐ Especialização

☐ Mestrado

☐ Doutorado

☐ Outro, favor especificar:

4. QUAL A ÁREA DE SUA GRADUAÇÃO (CURSO SUPERIOR)?

☐ Medicina

☐ Enfermagem

☐ Farmácia/Bioquímica

☐ Biologia/Biomedicina

☐ Odontologia

☐ Direito

☐ Outros:

II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

2. COM RELAÇÃO AOS OBJETIVOS DA APLICAÇÃO DO TCLE, DO SEU PONTO DE VISTA, QUAL A IMPORTÂNCIA DO TCLE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Informar adequadamente o paciente de pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Satisfazer as exigências regulatórias	☐	☐	☐	☐	☐

5A OUTRO (FAVOR ESPECIFICAR OUTROS OBJETIVOS IMPORTANTES):

3. COM RELAÇÃO À APLICAÇÃO DO TCLE, AO APRESENTAR A PROPOSTA DE ESTUDO AO POTENCIAL PARTICIPANTE, QUAL O GRAU DE IMPORTÂNCIA QUE DEVE SER DADA A CADA UM DOS SEGUINTE ASPECTOS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Desenho do estudo, incluindo a explicação sobre a randomização	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais benefícios ao paciente	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais riscos envolvidos com a pesquisa (possíveis eventos adversos)	☐	☐	☐	☐	☐

6A. OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

7. O(A) SR(A). ACHA QUE OS PACIENTES DOS ESTUDOS SÃO BEM INFORMADOS SOBRE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Bem informado	Moderadamente informado	Indiferente	Um pouco informado	Não informado
Finalidade do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos sérios dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Número de visitas e exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
Possibilidade de abandonar o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
Como obter o medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

III. DECISÃO DE PARTICIPAR DO ESTUDO

8. NA SUA OPINIÃO, O QUE LEVA UM PACIENTE A PARTICIPAR DE UMA PESQUISA?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Obter melhor compreensão da sua doença	☐	☐	☐	☐	☐
Colaborar para o desenvolvimento da ciência	☐	☐	☐	☐	☐
Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença	☐	☐	☐	☐	☐

8A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:

9. NA SUA OPINIÃO, QUAL A MAIOR MOTIVAÇÃO PARA UM PESQUISADOR PARTICIPAR DE PESQUISAS CLÍNICAS PATROCINADAS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Prover o que há de mais inovador aos seus pacientes, através do estudo clínico	☐	☐	☐	☐	☐
Estar atualizado(a) com novos procedimentos e medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica	☐	☐	☐	☐	☐
Ter uma fonte de renda adicional	☐	☐	☐	☐	☐
Obrigação por parte do serviço em que trabalha	☐	☐	☐	☐	☐

9A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:

IV. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO

10. SE A PESQUISA REVELAR QUE O MEDICAMENTO EM ESTUDO É UM TRATAMENTO MAIS EFETIVO QUE O ATUALMENTE UTILIZADO, A QUEM SE DEVE FORNECER O MEDICAMENTO LOGO APÓS O FIM DO ESTUDO?

- ☐ A ninguém
- ☐ Somente às pessoas que participaram deste estudo
- ☐ Às pessoas que se beneficiaram do novo medicamento e não tem outra alternativa disponível de tratamento
- ☐ Todas as pessoas com a mesma doença, no(s) país(es) onde a pesquisa foi realizada
- ☐ Outro grupo de pessoas, favor especificar:

OBS.: SE VOCÊ RESPONDEU A PRIMEIRA OPÇÃO DESTA PERGUNTA, PULE PARA A QUESTÃO 16.

11. A FIM DE FORNECER O MEDICAMENTO DO ESTUDO AO GRUPO QUE O(A) SR.(A) ACABA DE ESCOLHER NA PERGUNTA ANTERIOR, DEVERÁ ELE SER FORNECIDO:

- ☐ Gratuitamente
- ☐ A um preço estabelecido pelas autoridades governamentais de seu país
- ☐ Ao custo de fabricação do remédio
- ☐ A um preço estabelecido pela companhia farmacêutica
- ☐ Outra alternativa, favor especificar:

12. QUEM SERIA RESPONSÁVEL PELO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO E ANTES DELE ESTAR REGISTRADO NO PAÍS?

- ☐ Patrocinador (empresa que patrocina o estudo)
- ☐ Instituição de pesquisa/hospital onde foi realizado o estudo
- ☐ Governo
- ☐ Outro, especificar:

13. POR QUANTO TEMPO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA, DEVERIA SER FORNECIDO O MEDICAMENTO? (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)

- ☐ Por período definido em protocolo de pesquisa e no TCLE
- ☐ Enquanto o paciente estiver se beneficiando
- ☐ Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado
- ☐ Até o medicamento estar disponível para compra no país ou disponível na rede pública

- ☐ Pela vida toda
☐ Outra, favor especificar:

14. EM QUE SITUAÇÕES SERIA ACEITÁVEL INTERROMPER O TRATAMENTO (ISTO É, DEIXAR DE FORNECER O MEDICAMENTO) DEPOIS DO FINAL DO ESTUDO?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Sim	Não
Por recomendação do médico/pesquisador	☐	☐
Quando e se o tratamento da doença se tornar mais efetivo por alguma nova intervenção	☐	☐
Devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento	☐	☐
Se estivesse claro no consentimento informado que o tratamento teria duração limitada	☐	☐
Disponibilizando tratamento alternativo (padrão na instituição), caso a terapia não pudesse ser continuada	☐	☐

14a. Outro, favor especificar:

15. PENSANDO NO BENEFÍCIO, MAS TAMBÉM NA E PROTEÇÃO AO PACIENTE DE PESQUISA, QUAL ALTERNATIVA O(A) SR(A). ACREDITA SER A MELHOR PARA A CONTINUIDADE DO TRATAMENTO, APÓS O FECHAMENTO DA COLETA DE DADOS DO ESTUDO, MAS AINDA ANTES DE SABER OS RESULTADOS FINAIS DA PESQUISA:

- ☐ Continuar com o que o paciente recebeu durante a pesquisa, seja o novo medicamento, seja o outro produto utilizado no grupo comparador (que pode ser, inclusive, um placebo)
☐ Instituir (ou reinstituir) o tratamento padrão já existente na instituição
☐ Outro, favor especificar:

16. QUEM DEVE SE RESPONSABILIZAR POR REAÇÕES ADVERSAS QUE POSSAM ACONTECER, NO CASO DE FORNECIMENTO APÓS O FIM DA PESQUISA, MAS ANTES DO REGISTRO NO BRASIL?

- ☐ O pesquisador (médico responsável pelo paciente neste estudo)
☐ O patrocinador (empresa que conduz a pesquisa no país)
☐ O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ou a CONEP
☐ A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
☐ Outro, favor especificar:

17. COMO O(A) SR(A). ENTENDE A PALAVRA “ACESSO” AO MEDICAMENTO EM TESTE, CONFORME DESCRITO NA RES. CNS 251/97?

- ☐ Fornecimento direto e gratuito ao participante de pesquisa pelo patrocinador
☐ Disponibilização do medicamento à comunidade através do registro no país pela ANVISA
☐ Outro, favor especificar:

**18. O(A) SR(A). GOSTARIA DE FAZER ALGUM COMENTÁRIO ADICIONAL SOBRE O TEMA DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO DE PESQUISA APÓS O FINAL DO ESTUDO?
UTILIZE O ESPAÇO ABAIXO PARA TAL:**

19. NO CONJUNTO, O(A) SR(A). CRÊ QUE A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS EM NOSSO PAÍS É... ?

- ☐ Muito benéfica
- ☐ Moderadamente benéfica
- ☐ Nem benéfico nem prejudicial
- ☐ Moderadamente prejudicial
- ☐ Muito prejudicial

Muito obrigado pela sua participação!

Agradecemos a gentileza de ter respondido este questionário.

ANEXO D 5 – Questionário PATROCINADORES

Muito obrigado por responder este questionário.

Suas respostas serão muito importantes para nós.

Suas informações permanecerão confidenciais.

Por favor, responda atentamente as perguntas abaixo. Deve demorar cerca de 10 minutos.

Não há respostas certas ou erradas - responda de acordo com a sua opinião/concepção.

IDENTIFICAÇÃO (INICIAIS):	UF (ESTADO):
LOCAL DE TRABALHO: ☐ Indústria Farmacêutica ☐ CRO	QUAL A SUA FUNÇÃO ?

I. GERAL/INDIVIDUAL

1. IDADE: ANOS

2. SEXO:

☐ masculino

☐ feminino

3. QUAL SEU MAIOR NÍVEL DE ESCOLARIDADE?

☐ Ensino Fundamental (antigo Primário). Pular para questão 5.

☐ Ensino Médio (antigo Colegial). Pular para questão 5.

☐ Universitário

☐ Especialização

☐ Mestrado

☐ Doutorado

☐ Outro, favor especificar:

4. QUAL A ÁREA DE SUA GRADUAÇÃO (CURSO SUPERIOR)?

☐ Medicina

☐ Enfermagem

☐ Farmácia/Bioquímica

☐ Biologia/Biomedicina

☐ Odontologia

☐ Direito

☐ Outros:

II. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

5. COM RELAÇÃO AOS OBJETIVOS DA APLICAÇÃO DO TCLE, DO SEU PONTO DE VISTA, QUAL A IMPORTÂNCIA DO TCLE: (MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Informar adequadamente o paciente de pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Satisfazer as exigências regulatórias	☐	☐	☐	☐	☐

5A OUTRO (FAVOR ESPECIFICAR OUTROS OBJETIVOS IMPORTANTES):

6. COM RELAÇÃO À APLICAÇÃO DO TCLE, AO APRESENTAR A PROPOSTA DE ESTUDO AO POTENCIAL PARTICIPANTE, QUAL O GRAU DE IMPORTÂNCIA QUE DEVE SER DADA A CADA UM DOS SEGUINTE ASPECTOS?

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Objetivo da pesquisa	☐	☐	☐	☐	☐
Desenho do estudo, incluindo a explicação sobre a randomização	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais benefícios ao paciente	☐	☐	☐	☐	☐
Potenciais riscos envolvidos com a pesquisa (possíveis eventos adversos)	☐	☐	☐	☐	☐

6A. OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

7. O(A) SR(A). ACHA QUE OS PACIENTES DOS ESTUDOS SÃO BEM INFORMADOS SOBRE:

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Bem informado	Moderadamente informado	Indiferente	Um pouco informado	Não informado
Finalidade do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Eventos adversos sérios dos medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Número de visitas e exames necessários	☐	☐	☐	☐	☐
Possibilidade de abandonar o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Benefícios potenciais do novo medicamento	☐	☐	☐	☐	☐
Como obter o medicamento depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐

III. DECISÃO DE PARTICIPAR DO ESTUDO

8. NA SUA OPINIÃO, O QUE LEVA UM PACIENTE A PARTICIPAR DE UMA PESQUISA

(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)?

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Busca de melhores cuidados médicos e atenção à sua própria saúde	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente durante o estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Receber o medicamento gratuitamente depois do estudo	☐	☐	☐	☐	☐
Obter melhor compreensão da sua doença	☐	☐	☐	☐	☐
Colaborar para o desenvolvimento da ciência	☐	☐	☐	☐	☐
Ter acesso à alternativa de tratamento para sua doença	☐	☐	☐	☐	☐

8A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:**9. NA SUA OPINIÃO, QUAL A MAIOR MOTIVAÇÃO PARA UM PESQUISADOR PARTICIPAR DE PESQUISAS CLÍNICAS PATROCINADAS?****(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)**

	Muito importante	Moderadamente importante	Indiferente	Pouco importante	Nada importante
Prover o que há de mais inovador aos seus pacientes, através do estudo clínico	☐	☐	☐	☐	☐
Estar atualizado(a) com novos procedimentos e medicamentos	☐	☐	☐	☐	☐
Receber treinamento e capacitação em pesquisa clínica	☐	☐	☐	☐	☐
Ter uma fonte de renda adicional	☐	☐	☐	☐	☐
Obrigação por parte do serviço em que trabalha	☐	☐	☐	☐	☐

9A. OUTRA, FAVOR ESPECIFICAR:**IV. FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO****10. SE A PESQUISA REVELAR QUE O MEDICAMENTO EM ESTUDO É UM TRATAMENTO MAIS EFETIVO QUE O ATUALMENTE UTILIZADO, A QUEM SE DEVE FORNECER O MEDICAMENTO LOGO APÓS O FIM DO ESTUDO?**

- ☐ A ninguém
☐ Somente às pessoas que participaram deste estudo
☐ Às pessoas que se beneficiaram do novo medicamento e não tem outra alternativa disponível de tratamento
☐ Todas as pessoas com a mesma doença, no(s) país(es) onde a pesquisa foi realizada
☐ Outro grupo de pessoas, favor especificar:

OBS.: SE VOCÊ RESPONDEU A PRIMEIRA OPÇÃO DESTA PERGUNTA, PULE PARA A QUESTÃO 16.**11. A FIM DE FORNECER O MEDICAMENTO DO ESTUDO AO GRUPO QUE O(A) SR.(A) ACABA DE ESCOLHER NA PERGUNTA ANTERIOR, DEVERÁ ELE SER FORNECIDO:**

- ☐ Gratuitamente
☐ A um preço estabelecido pelas autoridades governamentais de seu país
☐ Ao custo de fabricação do remédio
☐ A um preço estabelecido pela companhia farmacêutica
☐ Outra alternativa, favor especificar:

12. QUEM SERIA RESPONSÁVEL PELO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO APÓS O ESTUDO E ANTES DELE ESTAR REGISTRADO NO PAÍS?

- ☐ Patrocinador (empresa que patrocina o estudo)
☐ Instituição de pesquisa/hospital onde foi realizado o estudo
☐ Governo
☐ Outro, especificar:

13. POR QUANTO TEMPO DEPOIS DO FIM DA PESQUISA, DEVERIA SER FORNECIDO O MEDICAMENTO? (PODE SER MAIS DE UMA ALTERNATIVA)

- ☐ Por período definido em protocolo de pesquisa e no TCLE
- ☐ Enquanto o paciente estiver se beneficiando
- ☐ Enquanto o pesquisador/médico do paciente julgar adequado
- ☐ Até o medicamento estar disponível para compra no país ou disponível na rede pública
- ☐ Pela vida toda
- ☐ Outra, favor especificar:

14. EM QUE SITUAÇÕES SERIA ACEITÁVEL INTERROMPER O TRATAMENTO (ISTO É, DEIXAR DE FORNECER O MEDICAMENTO) DEPOIS DO FINAL DO ESTUDO?
(MARQUE COM UM X UMA ÚNICA ALTERNATIVA EM CADA LINHA)

	Sim	Não
Por recomendação do médico/pesquisador	☐	☐
Quando e se o tratamento da doença se tornar mais efetivo por alguma nova intervenção	☐	☐
Devido à incerteza sobre a eficácia e segurança do medicamento	☐	☐
Se estivesse claro no consentimento informado que o tratamento teria duração limitada	☐	☐
Disponibilizando tratamento alternativo (padrão na instituição), caso a terapia não pudesse ser continuada	☐	☐

OUTRO, FAVOR ESPECIFICAR:

15. PENSANDO NO BENEFÍCIO, MAS TAMBÉM NA E PROTEÇÃO AO PACIENTE DE PESQUISA, QUAL ALTERNATIVA O(A) SR(A). ACREDITA SER A MELHOR PARA A CONTINUIDADE DO TRATAMENTO, APÓS O FECHAMENTO DA COLETA DE DADOS DO ESTUDO, MAS AINDA ANTES DE SABER OS RESULTADOS FINAIS DA PESQUISA:

- ☐ Continuar com o que o paciente recebeu durante a pesquisa, seja o novo medicamento, seja o outro produto utilizado no grupo comparador (que pode ser, inclusive, um placebo)
- ☐ Instituir (ou reinstaurar) o tratamento padrão já existente na instituição
- ☐ Outro, favor especificar:

16. QUEM DEVE SE RESPONSABILIZAR POR REAÇÕES ADVERSAS QUE POSSAM ACONTECER, NO CASO DE FORNECIMENTO APÓS O FIM DA PESQUISA, MAS ANTES DO REGISTRO NO BRASIL?

- ☐ O pesquisador (médico responsável pelo paciente neste estudo)
- ☐ O patrocinador (empresa que conduz a pesquisa no país)
- ☐ O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição ou a CONEP
- ☐ A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)
- ☐ Outro, favor especificar:

17. COMO O(A) SR(A). ENTENDE A PALAVRA “ACESSO” AO MEDICAMENTO EM TESTE, CONFORME DESCRITO NA RES. CNS 251/97?

- ☐ Fornecimento direto e gratuito ao participante de pesquisa pelo patrocinador
- ☐ Disponibilização do medicamento à comunidade através do registro no país pela ANVISA
- ☐ Outro, favor especificar:

18. O(A) SR(A). GOSTARIA DE FAZER ALGUM COMENTÁRIO ADICIONAL SOBRE O TEMA DO FORNECIMENTO DO MEDICAMENTO DE PESQUISA APÓS O FINAL DO ESTUDO?
UTILIZE O ESPAÇO ABAIXO PARA TAL:

19. NO CONJUNTO, O(A) SR(A). CRÊ QUE A REALIZAÇÃO DE ESTUDOS CLÍNICOS EM NOSSO PAÍS É ?

- ☐ Muito benéfica
- ☐ Moderadamente benéfica
- ☐ Nem benéfico nem prejudicial
- ☐ Moderadamente prejudicial
- ☐ Muito prejudicial

PORQUE?

Muito obrigado pela sua participação!

Agradecemos a gentileza de ter respondido este questionário.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thiers F, Sinsky AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Reviews. Drug Discovery* 2008; 7:13-4.
2. Rodrigues D, Kesselring G. Clinical trials in Brazil. Facing the challenges. *Monitor April* 2008;75-7.
3. Rodrigues D. Clinical research and drug development in Latin America: weighing the pros and cons, talking about the future. *J Investigative Medicine* 2007; 55:223-9.
4. Marandola W, Pereira MFT, Castaldeli FF, Falci M. A pesquisa clínica como caminho para o desenvolvimento do medicamento inovador: experiência de uma empresa nacional. *Anais do XXIII Simpósio de Gestão da Inovação Tecnológica*; 2004.
5. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Calif RM, Schulman KA. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *N Engl J Med.* 2009; 360(8):816-23.
6. ICH Guidelines. [cited 2010 Sept 18]. Available from: (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)
7. Nita EM, Campino ACC, Secoli SR, Sarti FM, Nobre MRC, Costa AMN, Ono-Nita SK, Carrilho FJC e cols. (Org.) Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão. 1ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
8. Lima J, LaReza D, Teixeira S, Costa C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. *Rev da SOCERJ* 2003, 16(4):225-33.

9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada, RDC 39/2008 de 05 de junho de 2008. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/legis.htm>
10. Oliveira GG. Ensaios Clínicos. Princípios e práticas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Saúde. Edit. Anvisa, Brasília, 2006.
11. Parvizi J, Tarity D, Conner K, Smith JB. Institutional review board approval: Why it matters. J Bone Joint Surg Am, 2007; 89:418-26.
12. Slawka S. O termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa em seres humanos na área de saúde: uma revisão crítica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 296 p.
13. Organización Panamericana de la Salud. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. 2-4 Marzo 2005. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/IVCONF_BPC-doct-esp.doc
14. Conselho Nacional de Saúde. CNS. Resolução do Conselho Nacional de Saúde 196 de 1996. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
<http://conselho.saude.gov.br/docs/Resolucoes/Reso196.doc>
15. Garrafa V & Lorenzo C. Helsinque 2008: Redução de proteção e maximização de interesses privados. Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(5):497-520.
16. Declaração de Helsinque: revisão no Brasil. Jornal da AMB 2008, 49(1354):8-11. (Também disponível em: <http://www.amb.org.br>)

17. FDA. Investigational New Drug. (IND) Application. [cited 2010 Sept 18]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/default.htm>
18. Dainesi, SM and Elkis, H. Current clinical research environment: focus on psychiatry. Rev. Bras. Psiquiatr. 2007; 29(3):283-90.
19. FDA. New Drug Application (NDA). [cited 2010 Sept 18]. Available from:
<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/NewDrugApplicationNDA/default.htm>
20. Dainesi SM. Seeking harmonization and quality in clinical trials. Clinics 2006; 61(1):3-8.
21. Fletcher RH and Fletcher SW. Epidemiologia clínica. 4ª ed. Artmed. Porto Alegre, 2006.
22. Dainesi SM, Juquiram AB, Biazetti L. Farmacovigilância. Um dever de todos (I). Rev Soc Bras Cancerologia 2001; 4(13):33-7.
23. Paschoale HS. Perfil da pesquisa clínica: Identificação dos desafios e oportunidades para o futuro [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 118p.
24. Conselho Nacional de Saúde. CNS. Relato da reunião ampliada da CONEP, 21/08/09. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
http://conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/relatorio_final_CONEP_21_agosto_2009.pdf
25. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Proposta para

ampliação da Rede Nacional de Pesquisa Clínica. 2009. [citado 18 set 2010]. Disponível em:

http://portal2.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Ampliacao_RNPC.pdf

26. Dainesi SM. Sharing the Brazilian experience on the implementation of clinical research national network. In: XVIII World Congress of Epidemiology / VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2008, Porto Alegre. XVIII World Congress of Epidemiology / VII Congresso Brasileiro de Epidemiologia, 2008.
27. Dainesi SM. Collaborative networks as a lever for the quality in clinical research. In: 19th DIA (Drug Information Association). Annual Euro Meeting (Vienna), 2007.
28. DECIT/SCTIE/MS. Rede Nacional de Pesquisa Clínica do Brasil: respostas e redução da dependência estrangeira. Rev Saúde Pública 2010; 44(3):575-8.
29. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. [citado 18 set 2010]. Disponível em: http://www.projetoDiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf
30. Código de Nuremberg, 1947. [Citado 28 dez 2010]. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>.
31. Markman JR, Markman M. Running an ethical trial 60 years after the Nuremberg Code. The Lancet Oncology 2007; 8(12):1139-46.
32. WMA. Declaration of Helsinki. [cited Sept 18 2010]. Available from: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
33. Zong Z. Should post-trial provision of beneficial experimental interventions be mandatory in developing countries? J Med Ethics. 2008; 34:188-92.

34. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Rev Panam Salud Publ. 2008; 23(3):198-206. Também disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S1020-49892008000300007&script=sci_arttext
35. Vale J. Expanding expanded access: how the FDA can achieve better access to experimental drugs for seriously ill patients. The Georgetown Law Journal 2008; 96: 2143-75. [cited 2010 nov 15]. Available at: <http://www.georgetownlawjournal.org/issues/pdf/96-6/Vale.PDF>
36. National Cancer Institute. US National Institute of Health. Access to investigational drugs. [Cited 2010 Dec 28]. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Therapy/investigational-drug-access>
37. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Doação de medicamento após término de estudo clínico. [citado 18 set 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm
38. Lurie P and Greco DB. Comment: U.S. exceptionalism comes to research ethics. Lancet 2005; 365(9465):1117-9.
39. Conselho Nacional de Saúde. CNS. Resolução nº 301 de 16 de março de 2000. [Citado 27 dez 2010]. Disponível em: http://200.19.222.8:8080/outplan/cep/resolucoes/Reso_30116_03_00.pdf
40. Bergamo N, Trespalacios V, Marquez ML, Perez S, Samaniego S, Elst EV. Good clinical practices (GCP) in Latin America: Prospects for regional harmonization: A challenge for the twenty-first century. Drug Information Journal 2001, 35:27-34.

41. Grady C. The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment. *Yale J Health Policy Law and Ethics*. 2005; 1:425-35.
42. World Medical Association. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva: WHO, 2000. [cited 2010 Oct 25]. Available from:
http://www.searo.who.int/LinkFiles/RPC_Operational_Guidelines_Ethics.pdf.
43. Industry Liason Forum / International AIDS Society, Report 2002-2003. Amsterdam, NL.
44. Grady C. Ethics of international research: what does responsiveness means? *Ethics J Am Med Assoc (Virtual Monitor)*. 2006; 8(4):235-40.
45. Encontros/Fóruns de CEPs do Estado de São Paulo. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
http://www.sbmf.org.br/menu.asp?id_tb_menu=19
46. Dainesi SM. Putting together the experience of the Brazilian Ethics Committees. In: ICPM-International Conference on Pharmaceutical Medicine, 2004, Genebra. Proceedings of ICPM (International Conference on Pharmaceutical Medicine, 2004.
47. Dainesi SM; Grady C; Ferraz O; Kesselring G. Post-trial access to study medication: is it feasible? In: 42nd DIA Annual Meeting (DIA:Drug Information Association), 2006, Filadélfia. DIA Final Program - 42nd DIA Annual Meeting. Filadélfia, EUA: DIA, 2006.
48. Associação Médica Brasileira. AMB. Declaração de Helsinque.[citado 18 set 2010]. Disponível em:
http://www.amb.org.br/Word/helsinki_JAMB.pdf

49. Schroeder D. Obrigações pós-pesquisa. RECIIS – Rev Eletr Comum Inform Inov Saúde. 2008; 2(Sup1):S66-77.
50. Dainesi, SM. Em que cenário ocorre a atual revisão da Declaração de Helsinque? Rev Assoc Med Bras. 2009; 55(2):100.
51. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), in collaboration with the World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva 2002. [cited 2010 Aug 25]. Available from: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf.
52. Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. Moral Standards for Research in Developing Countries. From “Reasonable Availability to “Fair benefits”. Hastings Center Report. 2004; 34 (3):2-11.
53. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research related to healthcare in developing countries. After the research is over. 2002 [Cited 27 Dec 2010]. Available from: <http://www.nuffieldbioethics.org/sites/default/files/files/HRRDC%20I%20Chapter%209%20-%20What%20happens%20once%20research%20is%20over.pdf>
54. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries. 2001. [Cited 27 Dec 2010]. Available from: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/human/oversumm.pdf>
55. Unesco. Declaração universal sobre bioética e direitos humanos. 2005. [Citado 08 dez 2010]. Disponível em: <http://www.direitoshumanos.usp.br/index.php/UNESCO-Organiza%C3%A7%C3%A3o-das-Na%C3%A7%C3%B5es-Unidas-para-a-Educa%C3%A7%C3%A3o-Ci%C3%A4ncia-e-Cultura/declaracao-universal-sobre-bioetica-e-direitos-humanos.html>

56. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. Rev Hosp Clin Porto Alegre. 2007; 27(1):66-73.
57. Conselho Nacional de Saúde. CNS. Resolução 251 de 07 de julho de 1997. [citado 18 set 2010]. Disponível em:
http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm
58. Conselho Nacional de Saúde. CNS. Resolução 404, de 01 de agosto de 2008. [citado 18 agosto 2010]. Disponível em:
http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2008/res0404_01_08_2008.html
59. Presidência da República. Casa Civil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [citado 20 out 2010]. Disponível em:
http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constitui%C3%A7ao.htm
60. Kaas N & Hyder A. Attitudes and experiences of U.S. and developing country investigators regarding human subjects regulations. In: Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries. Vol II, Washington D.C., NBAC 2001, B-38-39.
61. Emery S, Abrams DI, Cooper DA, Darbyshire JH, Lane HC, Lundgren JD, Neaton JD and the ESPRIT Study Group. The evaluation of subcutaneous Proleukin[®] (interleukin-2) in a randomized international trial rationale, design and methods of ESPRIT. Controlled Clinical Trials. 2002; 23(2):198-220.
62. Sabik L, Pace CA, Forster-Gertner HP, Wendler D, Bebachuk JD, Tavel JA, McNay LA, Killen J, Emanuel EJ, Grady C. Informed consent: Practices and views of investigators in a multinational clinical trial. IRB: Ethics and Human Research. 2005; 27(5):13-8. Published by the Hastings Center.

63. Pace C, Grady C, Wendler D, Bebachuk JD, Tavel JA, McNay LA, Forster-Gertner HP, Killen J, Emanuel EJ for the ESPRIT Group. Post-trial access to tested interventions: The views of IRB/REC chair, investigators, and research participants in a multinational HIV/AIDS study. *AIDS Res and Human Retroviruses*. 2006; 22(9):837-41.
64. Hassani B. Trials by fire: the case of unethical clinical trials in the countries of the south. *Univ Toronto Med J*. 2005; 212-6.
65. Distributive Justice. The Stanford Encyclopedia of Philosophy. [cited 2010 Aug 23]. Available from: <http://plato.stanford.edu/entries/justice-distributive/>
66. Shaffer DN, Yebei VN, Ballidawa JB, Sidle JE, Greene JY, Meslin EM, Kimaiyo SJN, Tierney WN. Equitable treatment for HIV/AIDS clinical trials participants: A focus group study of patients, clinician researchers and administrators in western Kenya. *J Med Ethics*, 2006, 32:55-60.
67. Cohen ERM, O'Neill JM, Joffres M, Upshur REG, Mills E. Reporting of informed consent, standard of care and post-trial obligations in global randomized intervention trials: A systematic survey of registered trials. *Devel World Bioethics*. 2008; 1471-8731(print); 1471-8847(online).
68. Ciaranello AL, Walensky RP, Sax PE, Chang Y, Freedberg KA, Weissman JS. Access to medication and medical care after participation in HIV clinical trials: A systematic review of trial protocols and informed consent documents. *HIV Clin Trials*, 2009; 10(1): 13-24.
69. Cabral MML, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev. Saúde Pública*. 2006; 40(3):521-7.
70. Falit BP, Gross CP. Access to experimental drugs for terminally ill patients. *JAMA*. 2008; 300(23):2793-5.

71. Lacativa PGS, Szrajbman M, Silva DASM, Melazzi ACC, Gregorio LH, Russo LAT. Perfil de sujeitos de pesquisa clínica em um centro ambulatorial independente. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2008; 13(3):611-20.
72. Schlemper-Junior, BR. Acesso às drogas na pesquisa clínica. *Revista Bioética*. 2007; 15(2):248-66.
73. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA nº 26, de 17 de dezembro de 1999. [citado 18 set 2010]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/26_99rdc.htm
74. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. ANVISA. Extensão de estudo clínico. [citado 18 set 2010]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/extensao.htm>
75. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa. Série CNS – Cadernos Técnicos. Série A. Normas e Manuais técnicos; n.133. Ministério da Saúde. 2002. Também disponível em: http://conselho.saude.gov.br/biblioteca/livros/Manual_ceps.pdf
76. Lozano JM, Ética y Empresa, 1999. Editorial Trotta, Valladolid.
77. CHERRIES (Checklist for Reporting Results of Internet e-Surveys). Eysenbach G. *J Med Internet Res*. 2004; 6(3):e34.
78. Rosen T, Olsen J. Invited commentary: the art of making questionnaires better. *Am J Epidemiol*. 2006; 164:1145-9.
79. Von Elm E et al, for the STROBE initiative. Guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol* 2008; 61:344-9.

80. Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. (1996). Applied Linear Statistical Models. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing. 1408p.
81. Kirkood BR, Sterne JAC (2006). Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science: Massachusetts, USA. p.502.
82. Schaefer GO, Emanuel EJ, Wertheimer A. The obligation to participate in biomedical research. JAMA 2009; 302(1):67-72.
83. Estatísticas, dados e projeções atuais sobre a Internet no Brasil. [Citado 11 ago 2010]. Disponível em: www.tobeguarany.com/internet_no_brasil.php
84. Teleco. Inteligência em telecomunicações. [Citado 11 ago 2010]. Disponível em: <http://www.teleco.com.br>.
85. Selm VM, Jankowski NW. Conducting online surveys. Quality & Quantity. 2006; 40:435-56.
86. Gosling SD, Vazire S, Srivastava S, John OP. Should we trust web-based studies? A comparative analysis of six preconceptions about internet questionnaires. American Psychologist. 2004; 59(2):93-104.
87. Smith B, Smith TC, Gray GC, Ryan MAK for the Millenium Cohort Study Team. When Epidemiology meets the internet: Web-based surveys in the Millenium cohort study. Am J Epidemiol. 2007; 166:1345-54.
88. Leece P, Bhandari M, Sprague S, Swiontkowski MF, Schemitsch EH, Tornetta P, Devereaux PJ, Guyatt GH. Internet versus mailed questionnaires: A randomized comparison (2). J Med Internet Res 2004; 6(3): e30.

89. Eysenbach G, Wyatt J. Using the internet for surveys and health research. *J Med Internet Res*. 2002; 4(2):e13.
90. Ritter P, Lorig K, Laurent D, Matthews K. Internet versus mailed questionnaires: a randomized comparison. *J Med Internet Res* 2004; 6(3):e29.
91. Schonlau M. Will web surveys ever become part of mainstream research? *J Med Internet Res* 2004; 6(3):e-31.
92. Rankin KM, Rauscher GH, McCarthy B, Erdal S, Lada P, Il'yasova D, Davis F. Comparing the reliability of responses to telephone-administered web-based surveys in a case-control study of adult malignant brain cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(10):2639-46.
93. Kongsved SM, Basnov M, Holm-Christensen K, Hjollund NH. Response rate and completeness of questionnaires: a randomized study of internet versus paper-and-pencil versions. *J Med Internet Res* 2007; 9(3): e25.
94. Cook JV, Dickinson HO, Eccles MP. Response rates in postal surveys of healthcare professionals between 1996 and 2005: an observational study. *BMC Health Services Research* 2009; 9:160.
95. Malin B, Barrowman N. Comparing administration of questionnaires via the Internet to pen-and-paper in patients with heart failure: randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2009; 11(1):e3.
96. Mazzon JA et al. O método de coleta de dados pelo correio: um estudo exploratório. In: Mazzon JA, Guagliardi JA, Fonseca JS. *Marketing: Aplicações de métodos quantitativos*. São Paulo: Ed. Atlas, 1983.

97. Hipólito JAM et al. Como usar a Internet em pesquisa. In: I SEMEAD – Seminários e Administração. Programa de Pós-graduação em Administração, FEA-USP, São Paulo, 1996.
98. Silva SM et al. O uso do questionário eletrônico na pesquisa acadêmica: Um caso de uso na Escola Politécnica da USP. II SEMEAD - Seminários e Administração. Programa de Pós-graduação em Administração, FEA-USP, São Paulo, 1997.
99. Vasconcelos L, Guedes LFA. E-surveys: Vantagens e Limitações dos Questionários Eletrônicos Via Internet no Contexto da Pesquisa Científica. Apresentação realizada na X SEMEAD, FEA-USP, 2007. [Citado 26 dez 2010]. Disponível em:
http://www.ead.fea.usp.br/Semead/10semead/sistema/resultado/an_resumo.asp?cod_trabalho=420
100. Noordman J, Van Dijk L, Friele R. Patient organizations and the reimbursement process for medicines: an exploratory study in eight European countries. BMC Health Services Research 2010; 10(45).
101. Whitehead LC. Methodological and ethical issues in internet-mediated research in the field of health: An integrated review of the literature. Social Science & Medicine. 2007; 65(4):782-91.
102. OECD. Organisation for economic co-operation and development. Middle class in Latin America economically vulnerable, says OECD. [Cited 2010 dec 05]. Available from:
http://www.oecd.org/document/56/0,3343,en_2649_33731_46592632_1111,00.html.
103. Shah S. Retratos de um apartheid médico. [Cited 2010 dec 03]. Available from:
http://www.brasilmedicina.com.br/noticias/pgnoticias_det.asp?Codigo=1401&AreSelect=1

104. Ness RB, Andrews EB, Gaudino JA, Newman AB, Soskolne CL, Sturmer T, Wartenberg DE. The future of epidemiology. *Academ Medicine* 2009, 84(11): 1631-7.

105. Garrafa V, Prado MM. Tentativas de mudanças na Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. *Cad Saude Pública*. 2001; 17:1489-96.

106. Carvalho M. Laboratórios farmacêuticos e pesquisa clínica. *Radis. Comunicação em Saúde*. Março 2009. ENSP, Fundação Oswaldo Cruz. [citado 23 agosto 2010]. Disponível em:
<http://www4.ensp.fiocruz.br/radis/79/05.html>.

107. Angell M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med*. 1997; 337:847-9.

108. Landes M. Can context justify an ethical double standard for clinical research in developing countries? *Globalization and Health*. 2005; 1(11). [citado 23 agosto 2010]. Disponível em:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1744-8603-1-11.pdf>

109. Emanuel EJ, Currie XE & Herman A, on behalf of Project Phidisa. Undue inducement in clinical research in developing countries: is it worry? *The Lancet*. 2005; 366 (9482):336-40.

110. Beech B, Goodman M. Race and research: perspectives on minority participation in health studies. American Public Health Association, 2004. [Citado 28 dez 2010]. Disponível em:
http://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=tRzXJAFODuWC&oi=fnd&pg=PR7&dq=Beech+Goodman+Race+and+research:+perspectives+on+minority+participation+in+health+studies&ots=uFis70N4RC&sig=ajVwsWoP_MyFEGBT1ESbEp22bCU#v=onepage&q&f=false

111. Mano MS, Rosa DD, Lago LD. Multinational clinical trials in oncology and post-trial benefits for host countries: where do we stand? *Eur J of Cancer*. 2006; 42:2675-7.
112. Estudos clínicos ameaçados. Isto é. *Medicina & Bem-estar*. 2010; ed. 2141, atualizado 22 nov 2010.
113. Nishioka S. Desafios para a autorização e acompanhamento de ensaios clínicos com medicamentos produzidos no Brasil. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 54(3):189-201.
114. UNRISD (United Nations Research Institute for Social Development). Equitable access to health care and infectious disease control. Concepts, measurement and interventions. Report of an International Symposium: 13-15 February 2006, Rio de Janeiro, Brazil.
115. Donabedian A. Aspects of Medical Care Administration. Harvard University Press, Cambridge, MA. 1973 (*apud* Travassos C, in UNRISD (United Nations Research Institute for Social Development, 2006).
116. Penchansky DBA, Thomas JW. The concept of access: definition and relationship to consumer satisfaction. *Medical Care*. 1981;19:127-40. (*apud* Travassos C, in UNRISD (United Nations Research Institute for Social Development, 2006).
117. Millman M. Access to health care in America. National Academy Press, Washington, DC. 1993 (*apud* Travassos C, in UNRISD (United Nations Research Institute for Social Development, 2006).

118. World Health Organization. Background paper for the technical consultation on effective coverage of health systems. WHO, Geneva, 2001 (*apud* Travassos C, in UNRISD (United Nations Research Institute for Social Development, 2006).
119. Goldbaum M, Serruya SJ. O Ministério da Saúde na política de ciência, tecnologia e inovação em saúde. *Revista USP* 2007; 73:40-7.
120. Vasconcelos W. 3ª Conferência Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação. Por um Brasil com ciência. *Radis Comunicação em Saúde* 2006; 41:12-5.
121. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. [Citado 15 nov 2010]. Disponível em:
http://www.anvisa.gov.br/legis/consolidada/lei_6360_76.pdf
122. Código Civil Penal, Lei 9677, de 1998. [Citado 15 nov 2010]. Disponível em: <http://www.leidireto.com.br/lei-9677.html>.
123. Espaço Vital. Ação mantém tratamento para paciente participante de pesquisa clínica. [Citado 27 dez 2010]. Disponível em:
http://www.espacovital.com.br/noticia_imprimir.php?id=20832.
124. Presidência da República Federativa do Brasil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Legislação. [Citado 19 dez 2010]. Disponível em:
<http://www4.planalto.gov.br/legislacao>
125. Sachs B. The exceptional ethics of the investigator-subject relationship. *J Medicine and Philosophy* 2010; 35:64-80.
126. Goldfarb NM. An ethical model for international clinical research. *J Clin Res Best Practices* 2010, 6(9). [Cited 27 Dec 10]. Available from:
http://firstclinical.com/journal/2010/1009_Ethical_Model.pdf

127. Editorial Right-to-health responsibilities of pharmaceutical companies. The Lancet, 2009; 373:1998.
- 128 Oliveira GEC. Inserção da pesquisa clínica no currículo médico. Análise de caso da Faculdade de Medicina da USP, 2006. Projeto de Iniciação Científica: Dados não publicados.
129. Quental C, Salles-Filho S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Rev Bras Epidemiol, 2006; 9(4). [Cited 2010 dec 08]. Available from:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2006000400002&lng=en&nrm=iso
130. Woolf SH. The meaning of translational research and why it matters. JAMA 2008; 299(2):211-3.
131. Lean MEJ, Mann JI, Hoek JA, Elliot RM, Schofield G. Translational research. BMJ 2008; 337:a863.
132. Miyaoka TM, Cesar MB, Laranjeira LN, Guimarães HP, Avezum A. Hospitais envolvidos em pesquisa clínica oferecem melhores resultados aos seus pacientes? Rev Bras Hipertens 2008; 15(4):225-7.
133. Majumdar SR, Roe MT, Peterson ED, Chen AY, Gibler WB, Armstring PW. Better Outcomes for Patients Treated at Hospitals That Participate in Clinical Trials. Arch Intern Med. 2008; 168(6):657-662.

134. Vist GE, Bryant D, Somerville L, Birmingham T, Oxman AD. Outcomes of patients who participate in randomized controlled trials compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Jul16; (3):MR000009.
135. Katz KA. Participating in biomedical research. *JAMA* 2009;302(20):2200-1.
136. Instituto Paulo Montenegro. Alfabetismo funcional. [Citado 27 dez 2010]. Disponível em:
http://www.ipm.org.br/ipmb_pagina.php?mpg=4.02.00.00.00&ver=por
137. Araujo DVP, Zoboli ELCP e Massad E. Como tornar os termos de consentimento mais fáceis de ler?. *RAMB* 2010; 56(2):151-6.
138. Segre M, Cohen C (orgs.). *Bioética*. 3ª ed. revista e ampliada. São Paulo: editora da Universidade de São Paulo. 2002.
139. Emanuel EJ, Wendler D and Grady C. What makes clinical research ethical. *JAMA* 2000; 283(20):2701-11.
140. Dainesi SM. Desafios no lançamento de um novo medicamento na era pós-genoma. 2004. 118 f. Projeto Empresarial - Fundação Dom Cabral, Nova Lima, MG, 2004. [Citado em 19 dez 2010]. Disponível em:
<http://bvssp.iciet.fiocruz.br/lildbi/docsonline/get.php?id=515>.
141. Find patients just like you. . [Cited 2011 feb 19]. Available from:
<http://www.patientslikeme.com/>
142. Jacob G. Redes sociais para portadores de doenças. [Citado 19 fev 2011]. Disponível em: <http://adivertido.com/redes-sociais-para-portadores-de-doencas/>

143. Palca J. African AIDS: whose research rules? *Science* 1990; 250:199-201.
144. Zammar G, Meister H, Shah J, Phadtare A, Cofiel L, Pietrobon R. So different, yet so similar: Meta-analysis and policy modeling of willingness to participate in clinical trials among Brazilians and Indians. *PLoS One* 2010; 5(12):e14368.
145. Drekkers OM, Von Elm E, Algra A, Romijn JA, Vandenbroucke JP. How to Access the external validity of therapeutic trials: a conceptual approach. *J Intern Epidemio.* 2010; 39:89-94.
146. Rothwell PM. External validity of results of randomized trials: disentangling a complex concept. [Commentary] *J Intern Epidemio* 2010; 39:94-96.
147. NIH Clinical Center. The Department of Bioethics. Ethical Issues in Recruitment and Payment of Research Participants. [Cited May 12 2010]. Available from: www.bioethics.nih.gov/research/recruit.shtml.
148. Merritt M and Grady C. Reciprocity and post-trial access for participants in antiretroviral therapy trials. *AIDS*. 2006; 20:1791-4.
149. Macklin R. Ética da pesquisa internacional: o problema da justiça em relação aos países menos desenvolvidos. *Acta Bioeth.* 2004; 10(1):27-36.
150. Sofaer N, Thiessen C, Goold SD, Ballou J, Getz KA, Koski G, Krueger RA, Weissman JS. Subjects' views of obligations to ensure post-trial access to drugs, care and information: qualitative results from the Experiences of Participants in Clinical Trials (EPIC) study. *J Med Ethics* 2009; 35:183-8.

151. Barsdof N, Maman S, Kass N, Slack C. Access to treatment in HIV prevention trials: perspectives from a South African community. *Dev World Bioeth* 2010; 10(2):78-87.
152. Shah S. Post-trial obligations in international research. Presentation done at the Department of Biethics, NIH Clinical Center, on Oct 27th 2010 as part of the Human Subject Research Course. [Cited 27 Dec 10]. Available at: <http://www.bioethics.nih.gov/hsrc/>
153. Shah S, Elmer S, Grady C. Planning for posttrial access to antiretroviral treatment for research participants in developing countries. *Amer J of Public Health* 2009, 99(9):1556-62.
154. Nemes MIB, Carvalho HB, Souza MFMS. Antiretroviral therapy adherence in Brazil. *AIDS*. 2004; 18(Suppl 3): 5-20.
155. Onyeabor OS. Ethical imperative of posttrial access to antiretroviral treatment. [Letter] *Am J Public Health* 2010; 100(6):966-7.
156. Shah S and Grady C. Ethical imperative of posttrial access to antiretroviral treatment. [Authors reply] *Am J Public Health* 2010; 100(6):966-7.
157. NIH Guidance for Addressing the Provision of Antiretroviral Treatment for Trial Participants Following their Completion of NIH-Funded HIV Antiretroviral Treatment Trials in Developing Countries. [Cited 2010 nov 25]. Available from: <http://grants.nih.gov/grants/policy/antiretroviral/>.
158. Angell M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries. *N Engl J Med*. 2000; 342(13):967-9.
159. Jonas H. Reflexões filosóficas sobre a experimentação com seres humanos. In: Jonas H, editor. *Ética, medicina e técnica*. Lisboa: Veja, 1994.

160. Hamilton EP, Lyman GH, Peppercorn J. Availability of experimental therapy outside oncology randomized clinical trials in the United States. *J Clin Oncol* 2010; 28(34):5067-73.
161. Agenda Regulatória 2011. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. Seção1. 35:88-9. 18 de fevereiro de 2011.
162. Lie RK, Emanuel E, Grady C, Wendler D. The standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics* 2004; 30:190-3.