MIRIAM KARINE DE SOUZA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): fatores que interferem na adesão.

Dissertação apresentada ao Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do titulo de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Jacob

SÃO PAULO

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Miriam Karine de
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) : fatores que interferem na adesão / Miriam Karine de Souza.-- São Paulo, 2005.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Gastroenterologia.
Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo.
Orientador: Carlos Eduardo Jacob.

Descritores: 1.TERMOS DE CONSENTIMENTO 2.COMPREENSÃO 3.PROJETO GENOMA HUMANO 4.ESTUDOS MULTICÊNTRICOS

USP/FM/SBD-289/05

MIRIAM KARINE DE SOUZA

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE): fatores que interferem na adesão.

Dissertação apresentada ao Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do titulo de Mestre em Ciências

Área de concentração: Cirurgia do Aparelho Digestivo

Orientador: Dr. Carlos Eduardo Jacob

SÃO PAULO

2005

Dedicatória

Aos meus pais, Antonia e José,

Por todo o carinho dispensado em todos os momentos da minha vida, pelo esforço realizado para manter a educação das filhas prioridade em suas vidas e pela compreensão pela minha ausência em alguns momentos. O mais sincero agradecimento por todo o sacrifício e amor de seus atos.

A minha irmã, Lylian,

Uma sempre terá orgulho da outra.

Obrigada pelo apoio e companheirismo nas horas difíceis.

Agradecimentos

À PROFA. DRA. ANGELITA HABR-GAMA, exemplo de dedicação e perfeição. Todo o meu reconhecimento pela oportunidade de trabalhar ao seu lado, pelo privilégio de aprender com a professora exemplar, admirar o trabalho da médica incomparável e observar as atitudes do ser humano predestinado a alcançar a vida das pessoas de forma inesquecível. Por tudo isso, meu eterno respeito e gratidão.

AO PROF. DR. JOAQUIM GAMA-RODRIGUES, exemplo de excelência no exercício da medicina e da ética com os pacientes, que, com sensibilidade e conhecimento, sugeriu o tema desta pesquisa e me estimulou a dar o primeiro passo. Pela convivência que me permitiu aprender com o cientista criterioso, pela segurança, e por toda a ajuda, atenção e dedicação dispensadas na sugestão do tema e elaboração desta pesquisa, meus sinceros agradecimentos.

AO DR. CARLOS EDUARDO JACOB, querido orientador, por seu incentivo constante, pelos conselhos que fortaleceram minha formação profissional e por todo o apoio e toda a amizade indispensáveis para concretização deste trabalho.

Ao PROF. DR. DESIDÉRIO ROBERTO KISS, pelos conselhos como médico e advogado que enriqueceram este trabalho e pelo sorriso sincero, que me acalmou no dia da aula de qualificação.

À PROFA. DRA. IVETE BEDIM PRADO, por sua imensa capacidade didática e colaboração, pelas correções e revisões ímpares, que muito contribuíram para a elaboração deste trabalho e enriqueceram minha formação.

À preciosa amiga DEOLINDA SEQUEIRA, monitora de pesquisa clínica do Laboratório Merck Sharp & Dohme, que, através da sua competência e profissionalismo, acrescentou muito à minha vida profissional. Pelos momentos de alegria e conversas memoráveis, pelo seu apoio incondicional e presença constante, eu sempre terei muito a agradecer.

À amiga LUCIANA GIMENEZ, monitora de pesquisa clínica do Laboratório Merck Sharp & Dohme, pelos artigos enviados que muito contribuíram para a bibliografia desta dissertação.

À PROFA. DRA. SUELY KAZUE NAGAHASHI MARIE, pelo exemplo de perseverança, dedicação ao trabalho, liderança científica, espírito de trabalho corporativo e interdisciplinar e organização do grupo controle desta pesquisa.

Aos Professores JOSÉ ELUF NETO, JOSÉ EDUARDO KRIEGGER E VICTOR WÜNSCH, pela transmissão de conhecimentos e de organização de grupos comparativos visando o processo do conhecimento científico.

Ao Sr. ANDERSON DA COSTA e a todos os funcionários do Departamento de Saúde Pública que ajudaram na elaboração do banco de dados da presente pesquisa.

Às amigas e integrantes do grupo Genoma, UANA MARIA MIGUEL JORGE, HELENA SCAVONE, KATIA ADRIANA TESSIMA FRANCO, PAULA BALTHAZAR BAMBINO e MÔNICA DE SOUZA RUSTICCI, pelo apoio e ajuda na coleta de dados.

Á amiga GLADIS WILNER, pela amizade sincera que cresceu durante o período da pós-graduação. Seu companheirismo e ajuda constante facilitaram muito esta fase da minha vida.

Á Sra. ADRIANA BRUSCATO, por sua paciência e eficiência na elaboração da análise estatística deste trabalho.

Ás secretárias da pós-graduação do Departamento de Gastroenterologia, MYRTES FREIRE DE LIMA GRAÇA E VILMA DE JESUS LIBÉRIO, pela dedicação e competência com que realizam seu trabalho, facilitando muito o caminho dos pós-graduandos.

Ás Sras. FABIANA RENATA SOARES BISPO, MARIZA OCHNER, MARIA JOELICE DOS REIS SANTOS, MARIA CRISTINA RABELO, NADIR DOS SANTOS FERREIRA, PAULA CECILIA COSTA ZOBAREF, MARTA REGINA RODRIGUES e ao Sr. MARCOS ANTONIO RETZER, funcionários da secretária do Departamento de Gastroenterologia, pela atenção e amizade constante, dispensadas durante o desenvolvimento deste trabalho.

A todos os MÉDICOS, RESIDENTES, PÓS-GRADUANDOS e ESTÁGIARIOS do Departamento de Gastroenterologia, pelo excelente trabalho no projeto Genoma Clínico do Câncer, que permitiu aos pacientes participar dos protocolos de pesquisa.

Á FAPESP, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio financeiro oferecido para o desenvolvimento do Projeto Genoma Clínico do Câncer do Aparelho Digestivo Nº. processo: 01/12903-8 (Câncer Colorretal), 01/13719-6 (Câncer de Esôfago/Cárdia) e 01/12904-4 (Câncer de Estômago).

Esta dissertação está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.

Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Listas

Tabelas

Gráficos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO 01

1.1Objetivo 08

2. REVISÃO DA LITERATURA 10

3. CASUÍSTICA E MÉTODO 22

3.1 Casuística 22

3.2 Critérios de Inclusão 25

3.3 Critérios de Exclusão 26

3.4 Metodologia 27

3.5 Análise Estatística..... 32

4. RESULTADOS 35

5. DISCUSSÃO 42

6.PROPOSTAS 58

7. CONCLUSÕES 60

8. ANEXOS 62

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 96

Apêndice

Lista de tabela e gráficos

GRÁFICO 1 Distribuição racial dos sujeitos de pesquisa 35
GRÁFICO 2 Relação entre nível de escolaridade e adesão ao TCLE ... 38
GRÁFICO 3 Relação entre nível de escolaridade e instituição de tratamento hospitalar 39
TABELA 1 Distribuição do nível educacional dos sujeitos de pesquisa de acordo com o número de anos de estudo 35
TABELA 2 Distribuição regional dos sujeitos de pesquisa..... 36
TABELA 3 Índices de legibilidade dos TCLE..... 36
TABELA 4 Relação entre dados demográficos e sociais com adesão ao TCLE 37
TABELA 5 Relação entre o risco esperado e a adesão ao TCLE 38
TABELA 6 Relação entre instituição hospitalar e adesão ao TCLE 40
TABELA 7 Postura do sujeito de pesquisa quanto à assinatura do TCLE..... 40

Resumo

Souza MK. *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE): fatores que interferem na adesão*. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2005. 102p.

As pesquisas envolvendo seres humanos geram preocupações éticas, pois os voluntários aceitam riscos e inconveniências com o objetivo de contribuir para o avanço do conhecimento científico e beneficiar outrem. A disposição para participar de pesquisas clínicas se mostra quando o paciente adere ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), compreendendo-o, assinando-o e comprometendo-se a cumprir todas as normas estabelecidas nesse documento, embora consciente de que, a qualquer momento, poderá suspender sua adesão. O TCLE aborda informações que precisam estar descritas de forma clara e de fácil compreensão, destacando riscos, possíveis benefícios e procedimentos. Além disso, garantir a participação voluntária e sua desistência em qualquer momento da pesquisa. Atualmente discute-se a possibilidade de sujeitos de pesquisa não entenderem totalmente o texto do TCLE nem seus direitos como participantes, mesmo tendo assinado o TCLE e aderido à pesquisa. A presente casuística analisa os dados de 793 pacientes, que foram convidados a participar de diferentes protocolos de pesquisa clínica, como especifica a seguir: 380 pacientes, que foram convidados a participar do grupo controle do projeto Genoma Clínico do Câncer; 365 pacientes, que foram convidados a participar do

projeto Genoma Clínico do Câncer do Aparelho do Digestivo por apresentarem tumor em uma das seguintes localizações: câncer colorretal, câncer esofágico, câncer de cárdia ou câncer gástrico.; 48 pacientes que foram convidados a participar do Estudo Multicêntrico, Internacional, Randomizado, de Grupos Paralelos, Controlado por Placebo, Duplo-Cego, com subsidiária cega, para determinar o efeito de 156 semanas de tratamento com MK-966(antiinflamatório Anti-COX 2) na recorrência de pólipo adenomatoso de intestino grosso, em pacientes com histórico de adenoma colorretal ressecado por colonoscopia. Coletaram-se dados dos fichários de pesquisa científica para avaliar a aderência do sujeito de pesquisa ao protocolo, correlacionando-a com fatores demográficos (raça, sexo e idade), sociais (local de nascimento, morada atual e instituição de tratamento), relação risco/beneficio envolvida e nível de escolaridade. O grau de dificuldade dos textos que compõem os TCLE foi avaliado, aplicando-se os Índices de Legibilidade Flesch Reading Ease e Flesch-Kincaid.

Aplicou-se questionário aos entrevistadores para avaliar, “a posteriori”, a postura do sujeito de pesquisa à adesão ao TCLE no momento de sua assinatura ou discordância.

A adesão dos sujeitos de pesquisa aos protocolos propostos não teve influência dos fatores demográficos e sociais, no entanto, verificou-se maior adesão entre os pacientes de instituição de tratamento público (99,7%) em comparação com instituição de tratamento privada (93,7%). A adesão foi maior entre os pacientes que participaram de protocolos com menor risco

(99,73%) em comparação com os pacientes que participaram de protocolos com maior risco (81,3%). Apesar de a adesão não ter tido influência do nível de escolaridade, este foi menor ou igual a 8 anos de estudo para 462 pacientes (58,26%), entre os quais 444 (96,1%) pacientes eram de instituição de tratamento público. Os índices de legibilidade obtidos variaram de 9.9 – 12 para o teste de Flesch-Kincaid e 33,1 – 51,3 para o teste de Flesch Reading Ease. Os resultados encontrados na aplicação dos testes de legibilidade classificaram todos os textos avaliados em nível de difícil compreensão, exigindo maior nível de escolaridade para o seu entendimento Os entrevistadores estimaram, através do questionário aplicado a eles, que 90% dos pacientes do hospital público preferem ouvir a explicação do TCLE a ler o texto. Na instituição privada esta estimativa foi de 40%. Apenas onze sujeitos de pesquisa não aderiram ao TCLE. A adesão não recebeu influência de fatores demográficos e sociais. O risco inerente aos protocolos apresentados influenciou a adesão dos sujeitos de pesquisa. Os textos avaliados não se constituíram em linguagem escrita de fácil entendimento, necessitando mais de 9 anos de estudo para sua compreensão. Esta pesquisa sugere que, apesar da alta incidência de adesão, a avaliação de novos métodos de aplicação do TCLE é necessária para que o sujeito de pesquisa menos instruído tenha condições de compreender adequadamente todo o conteúdo do texto proposto no TCLE.

Descritores: 1. Termos de Consentimento 2. Compreensão 3. Projeto Genoma Humano 4. Estudos Multicêntricos.

Summary

Souza MK. *Informed Consent (TCLE): compliance in accordance with interference factors.* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2005. 102p.

Researches engaging human beings pose ethical concerns since volunteers take on risks and inconveniences aiming to contribute to advanced scientific knowledge and to benefit others. The moment patients sign the term of voluntary and informed consent – TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) – they show they are willing to participate in clinical trials and that they understand the term and commit to complying with all rules in the document, aware that they can, at any moment, withdraw acceptance. The TCLE addresses all issues in the research process and are therefore important to the study participants. The information given at the TCLE must be clearly stated and easily understood, highlighting risks, possible benefits and procedures in addition to guaranteeing volunteer participation and consent withdrawal at any time during the trial. Lately, it has been speculated that the study participants do not totally understand the TCLE’s text content and their participant’s rights before accepting the TCLE and joining the trial. This study analyzes the data from 793 patients, invited to take part in different protocols of clinical trials, as follows: 380 patients, invited to join the Clinic Cancer Genome Project Control Group; 365 patients, invited to join the Genome Clinic Cancer Genome of the Digestive System since they had one

of the four tumors: colorectal cancer, cancer of the esophagus, cardia adenocarcinoma and gastric cancer; 48 patients were invited to join the International Multicenter double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study, with undisclosed sponsor, to determine the outcome of a 156-week treatment with MK-966(anti-inflammatory Anti-COX 2) in recurrent adenomatous polyp of the large bowel, in patients with a history of colorectal resection for adenoma at colonoscopy. Data were collected from previous scientific studies to assess study participants' acceptance, correlating it to demographic factors (ethnic group, gender and age), social (birthplace, home place, health institution), cost/benefit and schooling. The level of difficulty in the TCLE texts was assessed with Flesch Reading Ease and Flesch-Kincaid readability measures.

Interviewers answered a questionnaire "a posteriori", to evaluate the study participants' attitude toward the TCLE acceptance at the moment they signed it or did not accept it.

The study participants' acceptance of the suggested protocols was not influenced by demographic and social factors. However, patients from public health institutions (99,7%) outnumbered those from private health institutions (93,7%). Acceptance was higher among patients taking part in low-risk protocols (99,73%) than in high-risk protocols (81,3%). Although schooling did not influence acceptance, it was 8 years or less in 462 patients (58,26%), among who 444 (96,1%) were patients from public health institutions. The indices of legibility had varied of 9.9 - 12 for the test of Flesch-Kincaid and 33.1 - 51,3 for the test of Flesch Reading Ease. The results found in the

application of the legibility tests had classified all the texts evaluated in level of difficult understanding, demanding higher school level for its agreement. Interviewers reported in questionnaires that 90% of the patients from public hospitals would rather listen to an explanation of the TCLE than read the text whereas in patients from private institution the percentage dropped to 40%. Only eleven study participants did not join the TCLE. Acceptance was not influenced by social and demographic factors, but the protocols' risk levels influenced the study participants' decisions. The evaluated texts proved to be difficult to understand, demanding over 9 years of schooling to be understood. This study suggests that, in spite of being highly accepted, the TCLE requires new application methods so that less educated people can properly understand its text contents.

Descriptors: 1. Consent Forms 2. Comprehension 3. Human Genome Project 4. Multicenter Studies.

Introdução

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é documento de caráter explicativo, onde são abordadas todas as questões relativas ao estudo clínico que possam estar relacionadas à decisão do sujeito da pesquisa e, assim, garantir sua participação voluntária.

Define-se como pesquisa, atividade que vise adquirir conhecimentos que possibilitem a compreensão de fenômenos físicos, biológicos e sociais, incluindo os concernentes ao próprio ser humano como indivíduo[1].

Pesquisas podem envolver seres humanos individual ou coletivamente, direta ou indiretamente, de maneira invasiva ou não invasiva, através de abordagem direta ao participante da pesquisa, análise de material biológico coletado ou utilização de dados secundários.

O desejo de testar para produzir conhecimento, muitas vezes, tem levado pesquisadores a utilizarem seres humanos como meio de conseguir comprovar as hipóteses e objetivos formulados, sem considerar, contudo, o impacto que o processo de pesquisa possa causar aos indivíduos envolvidos, tais como: danos físicos, psicológicos, filosóficos e morais. Por isso devem ser criados mecanismos de salvaguarda para evitar os abusos da experimentação no ser humano[2].

O atendimento prestado pelos profissionais de saúde tem sido alvo de regulamentação desde os primórdios da humanidade. A partir da metade do século XVIII podem ser encontrados documentos que mostram a iniciativa de alguns governos em introduzir o conceito de consentimento e, através

dele, garantir a participação dos sujeitos de pesquisa voluntariamente. Os princípios de direitos fundamentais inseridos na Carta Magna brasileira[3], os critérios deontológicos de relacionamento médico - paciente do código de ética profissional, o Código de Defesa do Consumidor[4] e a Resolução Nacional Brasileira CNS196/96[5], além das legislações, declarações e diretrizes internacionais, garantem o direito do cidadão de conhecimento de tudo que envolva sua pessoa, respaldando o TCLE[6].

A pesquisa clínica com seres humanos envolve aspectos éticos e filosóficos, além das variáveis biológicas estudadas. Somam-se a esta relação complexa os interesses comerciais e mercadológicos das empresas que empreendem pesquisas com novas drogas, equipamentos e outros produtos envolvidos na prevenção ou combate às doenças. A elaboração de protocolos de estudo por indústrias farmacêuticas exige a obtenção do TCLE visando garantir a adesão e participação voluntária do paciente. O não cumprimento desta exigência tem gerado preocupação nos meios científico e empresarial, que observam crescente aumento nas ações judiciárias devido a falhas no procedimento de obtenção do TCLE[7, 8].

A aceitação em participar livremente em pesquisa em seres humanos está baseada no direito de ser informado sobre todos os aspectos do estudo e ter seus questionamentos respondidos em linguagem fácil e clara[9]. Para garantir sua participação voluntária, o sujeito de pesquisa não poderá ser pressionado ou coagido. Através do TCLE e de sua assinatura, o sujeito de pesquisa reconhece que entende e aceita todos os aspectos do estudo, incluindo os riscos e possíveis benefícios envolvidos[10]. O TCLE prioriza a

garantia da autonomia através da ausência de coerção, do respeito através de explicação simples, clara e honesta e da possibilidade de recusa ou desistência do paciente, que poderá ocorrer em qualquer fase do estudo clínico.

A aplicação de TCLE adequado proporciona tratamento ético na relação pesquisador-sujeito da pesquisa e estimula o respeito aos direitos humanos, disto resultando seu crescente uso nos últimos anos[11].

Observa-se aumento do volume de recursos financeiros aplicados em pesquisa e desenvolvimento, visando avaliar novos fármacos na América Latina e particularmente no Brasil[12]. Segundo dados auferidos pela Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), a presença de instituições com equipamentos de última geração, recursos humanos altamente especializados, grande mercado consumidor e leis bem definidas têm estimulado empresas multinacionais a realizarem pesquisas em nosso meio para o desenvolvimento de novos equipamentos, visando à implementação tecnológica, aplicáveis em medicina e novas drogas[13].

De acordo com dados da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil, houve aumento no número de projetos recebidos no país, nos últimos quatro anos. A falta de adequação do TCLE se mostrou causa expressiva entre os projetos não-aprovados ou aprovados com recomendação[14].

Apesar do uso crescente, dados da "Food and Drug Administration" (FDA, Estados Unidos) mostram grande inadequação do TCLE, fazendo

com que essa seja a maior causa de suspensão de estudos clínicos pelos Conselhos de Ética, nos últimos 2 anos, naquele país[15]. De acordo com esses dados, os problemas encontrados incluem textos com linguagem de difícil compreensão, lista incompleta dos riscos a que o sujeito de pesquisa poderá ser exposto durante o estudo e falha na inserção do nome da pessoa para contato de emergência.

O Guia do Comitê Internacional de Harmonização para boas práticas clínicas (ICH-GCP)[16], estabelece que, antes do consentimento informado ser obtido, o investigador ou pessoa designada pelo investigador deverá providenciar para o sujeito de pesquisa ou seu representante legal tempo aceitável e oportunidade de questionar os detalhes do estudo e decidir aceitar ou não participar. Todas as questões sobre a pesquisa devem ser respondidas satisfatoriamente.

Resultados da avaliação sobre o processo de obtenção do TCLE nos EUA e Europa sugerem que muitos participantes podem não entender completamente o estudo do qual irão participar, nem seus direitos como participantes, mesmo assinando o TCLE[17, 18].

Hopper e colaboradores, utilizando apenas os documentos escritos como fonte de informação para obtenção de consentimento na área de radiologia, demonstraram que os mesmos são muito complexos para o nível médio de compreensão dos pacientes[19].

Estudo realizado nos hospitais do *Veterans Administration,* nos Estados Unidos, mostrou que, mesmo tendo fornecido consentimento informado, um terço dos pacientes não se lembrava de ter participado de projeto de

pesquisa dez semanas após consentir na pesquisa, colocando em dúvida a validade do processo de obtenção do TCLE[20].

Pesquisadores da Escola de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Chile avaliaram, durante dois anos, quarenta e quatro projetos de pesquisa submetidos ao Comitê de Ética daquela instituição. O problema mais freqüente nas avaliações foi a ausência ou inadequação do Consentimento Informado[21].

Estudo realizado em Bangladesh sugere que a falta de entendimento pode ser mais freqüente em países menos desenvolvidos, onde os voluntários são pobres e o nível educacional tende a ser baixo[22].

Estudo realizado no Haiti, com pacientes infectados com o vírus HIV e respectivos parceiros, sugere que o modelo padrão de obtenção do TCLE, em apenas uma sessão entre o investigador e o paciente, pode ser insuficiente em países menos desenvolvidos; propõem os autores que novas técnicas devem ser desenvolvidas para melhorar o processo de obtenção do TCLE[23, 24].

O interesse em melhorar a redação do TCLE para facilitar a leitura vem crescendo nos últimos anos. Hochhauser em 2000[25] revisou doze TCLE e concluiu que os textos eram de difícil entendimento, principalmente por apresentarem palavras incomuns e média elevada de palavras por frase. Zanecchia (1992)[26] e Hochhauser (1997)[27] examinaram questões relacionadas à leitura do TCLE e elaboraram estratégias para construir TCLE mais compreensível. Em geral essas estratégias concentraram-se na simplificação do texto e na utilização de áudio-visual como ferramenta para a compreensão dos textos.

O Ministério da Saúde brasileiro regulamentou, em 1996, a Resolução nº 196, de 10 de Outubro de 1996[5]. Essa resolução regulariza a execução de pesquisa em seres humanos, no país. O item quatro da resolução aborda o tema TCLE, indicando que o sujeito de pesquisa somente deve assinar o TCLE após ter compreendido a pesquisa e a ela aderido voluntariamente e ter tido conhecimento pleno de que poderá retirar o seu consentimento a qualquer momento, além de estar ciente de que todos os riscos previsíveis lhe foram informados. A redação do TCLE deve obedecer às recomendações desta Resolução. A resolução está fundamentada nos principais documentos internacionais dos quais emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisa em seres humanos: O Código de Nüremberg (1947)[28], a Declaração dos Direitos Humanos da ONU (1948)[29], a Declaração de Helsinque (1964)[30] e suas versões posteriores, o Acordo Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (ONU, 1966)[31], as Propostas de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS/OMS, 1982 e 1993)[32,33] e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991)[34].

Pesquisadores do Hospital das Clínicas de Porto Alegre avaliaram mil e duzentos projetos de pesquisa submetidos à apreciação do Comitê de Ética daquela instituição até 1996. Os problemas que envolveram a elaboração do TCLE foram os que mais se destacaram[35]. Em 1997 este mesmo estudo foi ampliado para avaliação de 1348 projetos de pesquisa. Apenas 18% dos projetos de pesquisa tinham TCLE em condições de aprovação sem

correção. Antes de 1994 o problema mais freqüente foi a falta de TCLE, sendo que após essa data as questões envolviam falta de informação adequada e redação inadequada do documento[36].

O TCLE e sua aplicação serão estudados exclusivamente no âmbito da pesquisa científica, tendo se decidido não avaliá-lo, portanto, quanto à propriedade do seu emprego no campo restrito da assistência à saúde.

Diante da observação do incremento no uso do TCLE na literatura médica, dos resultados discordantes quanto à compreensão do documento pelos pacientes, bem como a necessidade de avaliação da eficácia, torna-se oportuno avaliar diferentes aspectos referentes ao seu emprego. Foi de interesse da presente pesquisa averiguar a adesão dos pacientes ao TCLE, a compreensibilidade do documento, assim como a correlação entre o entendimento do TCLE e relação risco/benefício. A análise da relação de fatores demográficos, sociais e culturais com a adesão ao TCLE é igualmente objeto de interesse do presente estudo.

1.1 Objetivos

1. avaliar grau de facilidade de leitura dos TCLE

2. correlacionar a adesão ao TCLE do sujeito de pesquisa com fatores demográficos (raça, gênero e idade), sociais (local de nascimento, morada atual e tipo de instituição de assistência médica), relação risco/benefício e nível de escolaridade;

3. avaliar, *a posteriori*, a postura crítica do sujeito de pesquisa, quanto à adesão ao TCLE na época de sua assinatura ou discordância.

Revisão da literatura

A primeira citação do uso dos conceitos "consentimento e informação" de que se tem notícia ficou conhecida com "O caso Slater", em 1767[37]. Um certo Senhor Slater, na Inglaterra, procurou atendimento médico para dar continuidade ao tratamento de uma fratura óssea em sua perna. Dois médicos, sem consultar o paciente, ao retirarem a bandagem, desuniram o calo ósseo propositadamente, no intuito de testar novo método para consolidação óssea, causando-lhe danos desnecessários; com o agravante de ignorar a decisão do paciente sobre a conduta por eles adotada, portanto, sem a obtenção do seu consentimento. O paciente acusou judicialmente os médicos. O juiz condenou-os, justificando a necessidade do consentimento do paciente antes da realização de qualquer procedimento científico.

Em 1833 William Beaumont, referido como primeiro fisiologista americano foi pioneiro ao usar documento que estabelecia um acordo entre pesquisador e paciente; acenou ele para exigências que iriam surgir mais tarde, como a voluntariedade e a liberdade de abandono de parte do sujeito durante o estudo[38].

Pesquisas realizadas por investigadores do século XVIII e XIX, somadas às experiências médicas nos campos de concentração, durante a segunda guerra mundial, contribuíram para que, ao longo do tempo, surgisse a necessidade de atitudes reguladoras sobre a pesquisa científica em seres humanos. A corte da Noruega, em 1880, condenou o Dr. Gerhardt Armauer Hansen por realizar pesquisa sem a autorização antecipada de uma

senhora. Ele tentou inocular o bacilo da lepra nos olhos da paciente, depois que Albert Neisser publicou um artigo reivindicando a descoberta da doença. Além da dor, a paciente teve sua visão prejudicada. Após a condenação, ele perdeu o cargo de médico do leprosário de Bergen, a licença para clinicar e teve que pagar as custas judiciais. Após esse episodio, Gerhardt Armauer Hansen encerrou sua produção científica[39]. Em 1884, Louis Pasteur tentou realizar testes com a vacina contra raiva em condenados à morte no Brasil, sem mencionar a solicitação de autorização dos envolvidos. D. Pedro II negou a realização do experimento, alegando que no Brasil havia a possibilidade de comutar ou postergar as execuções. A Constituição de 1830 previa a condenação à pena de morte por forca. Essa condenação foi revogada na constituição de 1890[40].

Albert Neisser, em 1896, anunciou publicamente sua pesquisa: havia imunizado, com plasma contaminado com sífilis três meninas e cinco prostitutas, sem informar as pessoas envolvidas ou seus responsáveis. Ele foi multado pelo Ministério dos Assuntos Religiosos, Educacionais e Médicos da Prússia[41].

O escândalo que ficou conhecido por “Desastre de Lubeck” ocorreu na Alemanha, ao redor de 1930. Cem crianças participaram do teste com a vacina BCG, sem o conhecimento ou consentimento dos pais. Ao longo desta pesquisa, pelo menos setenta e cinco crianças morreram em decorrência das reações causadas pela vacina[39].

Após a segunda guerra mundial, constataram-se inúmeras pesquisas realizadas sem o consentimento dos sujeitos de pesquisa. Todos os

experimentos foram conduzidos com sofrimento e ferimentos desnecessários e poucos cuidados foram tomados para proteger ou salvaguardar os sujeitos das possibilidades de dano, incapacidade ou morte. Em todos os experimentos os sujeitos experimentaram extrema dor ou tortura, e muitos deles sofreram danos permanentes, mutilações ou morte como resultado direto dos experimentos[42].

Exemplos como os citados acima fizeram com que fossem tomadas medidas no sentido de conter ações de pesquisadores que pudessem ser consideradas discutíveis, ou até mesmo criminosas, do ponto de vista ético, especialmente em grupos vulneráveis de sujeitos de pesquisa, tais como: crianças, doentes mentais e prisioneiros[40, 41,39].

Essas medidas culminaram na implementação de legislações nacionais e internacionais que, fundamentadas em documentos de conteúdo ético, estabelecem regras para a pesquisa em seres humanos.

O julgamento realizado na cidade de Nuremberg (1946) de 23 pessoas acusadas de realizar procedimentos brutais nos campos de concentração, durante a segunda guerra mundial, culminou na condenação dos envolvidos, entre os quais 20 médicos, incluindo sete sentenças de morte[43]. Após o julgamento, o "Código de Nuremberg" tornou-se o principal documento a nortear os experimentos em seres humanos.

O Código de Nuremberg destaca-se entre os demais documentos por abordar, de forma clara, os aspectos éticos pertinentes a essa questão. O

texto destaca 10 pontos principais, sendo o primeiro deles sobre o TCLE, em que define:

1 "O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento; essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação, astúcia ou outra forma de restrição posterior; devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia ou dirige um experimento ou se compromete nele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente".

O documento afirma que toda experiência científica deve ter como objetivo o bem da sociedade, tendo em vista resultados práticos que não possam ser obtidos por outros meios. Evoca a condição autonômica das pessoas que participam da pesquisa, enfatizando a essencialidade da informação e do recolhimento do consentimento voluntário[44].

O grande aumento das pesquisas com seres humanos e a não condução satisfatória das mesmas do ponto de vista ético, apesar da

influência do Código de Nuremberg, fez com que a Associação Médica Mundial, em 1964, durante a 18º Assembléia, em Helsinque, Finlândia, revisse e suplementasse as diretrizes do Código de Nuremberg, originando, assim, a Declaração de Helsinque voltada às pesquisas biomédicas.

Esta declaração trouxe grandes avanços na área da ética em pesquisa com seres humanos e tem sido utilizada como referencial por vários países que não possuem suas próprias diretrizes éticas para o desenvolvimento de pesquisas que envolvam, direta ou indiretamente, seres humanos.

Sua grande contribuição foram recomendações que ampliaram o Código de Nuremberg, adicionando, em seu conteúdo, a importância do consentimento pós-informado, abrindo a possibilidade de o sujeito de pesquisa, após ser informado sobre os procedimentos da pesquisa, consentir ou não em participar. Trata ainda do sigilo e confidencialidade das informações obtidas durante a pesquisa, e da garantia de que as pesquisas tragam, acima de tudo, melhorias dos procedimentos diagnósticos e profiláticos, estabelecendo, ainda, que os interesses concernentes ao ser humano devam sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

A Declaração de Helsinque sofreu diversas revisões e emendas. A primeira foi em 1975, durante a 29º Assembléia Médica Mundial, em Tóquio, Japão[45]. Discutiu-se a necessidade da criação de comitês de ética em pesquisa, cujo propósito seria aprovar os protocolos de pesquisa e acompanhar as pesquisas que estavam sendo realizadas.

Outras revisões ocorreram em 1983 – 35º Assembléia Médica Mundial em Veneza, Itália; em 1989 – 41º Assembléia Médica Mundial em Hong Kong; em 1996 – 48º Assembléia Geral, em Somerset West, República da África do Sul e, mais recentemente, em 2000 -52º Assembléia da Associação Médica Mundial em Edimburgo, Escócia [46, 47, 48,49].

Outros documentos também se destacam no contexto internacional por definirem regras sobre investigação científica. O Relatório de Belmont, assinado em 1974, identifica respeito às pessoas, beneficência e justiça como princípios éticos básicos que sustentam as pesquisas em seres humanos[50]. Respeito ás pessoas refere-se ao tratamento do indivíduo como agente autônomo, ou seja, respeito à pessoa que garanta informação e voluntariado; refere-se também ao respeito à pessoa com autonomia reduzida, ou seja, com perda da sua capacidade, no todo ou em parte, por motivo de doença, debilidade ou situações de severa restrição de liberdade, assegurando que os direitos do indivíduo incapaz sejam protegidos. Beneficência refere-se à preocupação de não causar danos, de maximizar possíveis benefícios e minimizar possíveis danos, procurando sempre garantir o bem-estar do sujeito de pesquisa. O princípio da justiça tem como objetivo levantar alternativas, especialmente nas situações que envolvem riscos ou custos e benefícios, e a forma pela qual será feita a distribuição desses benefícios.

Beuchamp e Childress[51], no livro "*Principles of Biomedical Ethics*", trazem grande contribuição ao dissertarem sobre os princípios éticos envolvidos na realização de pesquisas em seres humanos. Além de

abordarem os três princípios contidos no relatório de Belmont, eles acrescentam o princípio da não-maleficência. Este princípio refere-se ao conceito de não causar danos ao sujeito de pesquisa e está associado à máxima "*Primun non nocere*", ou seja, acima de tudo, primeiramente, não causar danos.

As Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (CIOMS)[34] e o Guia para Boas Práticas Clínicas (ICH/GCP)[16] são documentos que, juntamente com o Código de Nuremberg[28] e a Declaração de Helsinque[30], norteiam a pesquisa em seres humanos, mundialmente.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tem, entre outros, o objetivo de comprovar a capacidade de consentir do sujeito da pesquisa ou do seu responsável, assim como oferecer ampla informação sobre os procedimentos, riscos e eventuais benefícios da investigação, necessária ao livre arbítrio do signatário. A capacidade de tomar decisões livremente por parte do sujeito da pesquisa é a garantia da voluntariedade, imprescindível à plena validade do ato de consentir[52].

A capacidade ou o impedimento do indivíduo para tomar decisões de forma voluntária têm sido associados, direta ou indiretamente, ao grau de desenvolvimento psicológico e moral do indivíduo. Alguns pesquisadores propõem teorias sobre o desenvolvimento do julgamento moral, isto é, a capacidade do indivíduo de decidir com base em argumentos morais[53,54,55,56].

A capacidade de consentir relativa a fins terapêuticos tem sido avaliada através de diversos testes. Estes testes se baseiam em diferentes aspectos

da capacidade de tomar decisões, tais como: a evidência de uma preferência por parte do paciente; a escolha racional dentre as alternativas propostas; a escolha baseada em justificativas racionais; a habilidade de compreender e a compreensão atual[57]. Estes autores concluem que a busca de teste único para avaliar esta capacidade é complexa e difícil, uma vez que existem características pessoais, circunstanciais e culturais distintas. Ressaltam ser necessária a avaliação criteriosa da capacidade do indivíduo, especialmente em duas situações: a recusa de um tratamento com relação risco-benefício favorável e a aceitação de outro com esta relação desfavorável. Em ambas as situações o indivíduo deveria estar plenamente informado de todas as conseqüências possíveis e mostrar-se capaz de compreender as repercussões de sua decisão.

Para obter corretamente o TCLE, é preciso assegurar-se, primeiramente, de que o sujeito de pesquisa tem capacidade de ler e entender o texto do TCLE.

Atualmente a capacidade de leitura e compreensão do indivíduo é abordada nas discussões que fundamentam a definição do analfabetismo funcional. O problema do analfabetismo, sinônimo de incapacidade absoluta de ler e escrever, abrange também as pessoas alfabetizadas, cujo grau de alfabetização é insuficiente para que exerçam funções básicas nas sociedades modernas[58].

O Instituto Paulo Montenegro (IPM)[59], instituição sem fins lucrativos, vinculada ao Instituto Brasileiro de Opinião Pública e Estatística (IBOPE)

realizou, em 2003, a terceira avaliação das habilidades de leitura e escrita dos brasileiros, que resultou no terceiro Indicador Nacional de Alfabetismo Funcional, INAF-3[60]. A pesquisa foi realizada com 2000 pessoas, na faixa de 15 a 64 anos de idade. Entre as pessoas alfabetizadas, apenas 25% delas mostraram habilidades plenas, capazes de ler textos mais longos, podendo orientar-se por subtítulos, além de comparar textos, localizar mais de uma informação, estabelecer relações entre diversos elementos do texto e realizar inferências. Os resultados mostraram que 38% dos brasileiros podem ser considerados analfabetos funcionais. Desses, 8% são analfabetos absolutos enquanto 30% têm níveis de habilidade de leitura e de escrita muito baixos, isto é, conseguem identificar enunciados simples, como títulos ou anúncios, cuja configuração auxilia o reconhecimento do conteúdo, mas são incapazes de interpretar um texto mais longo ou com alguma complexidade.

De acordo com a pesquisa, 37% da população brasileira tem nível básico de leitura e de escrita, sendo capaz de localizar e de compreender informações contidas em textos curtos, como pequenas matérias de jornal, carta ou uma notícia isolada.

A referida pesquisa apontou a escolaridade e nível de renda como fatores decisivos na promoção do alfabetismo na população brasileira.

Atualmente é possível verificar-se o grau de dificuldade de leitura de um texto através da escala de leitura de Flesch-Kincaid e da escala de facilidade de leitura de Flesh. O resultado dos testes está diretamente ligado ao

número de anos de estudo que o leitor vivenciou, comprovando-se que a interpretação de textos complexos, através da leitura, exige expressivo número de anos de escolaridade. Esses índices têm demonstrado serem confiáveis e válidos para os trabalhos em língua inglesa[61, 62].

Estudo realizado por Paasche-Orlow e colaboradores em 2003 avaliou os padrões de texto e formato de TCLE em 114 endereços eletrônicos de escolas médicas dos EUA. Os autores mostraram que os textos oferecidos pelos Comitês de Ética Institucionais das universidades americanas para elaboração do TCLE não possuíam os níveis de índice de Flesch-Kincaid sugeridos pelo próprio CEP[63].

Clotet e colaboradores realizaram estudo em Porto Alegre para verificar a possibilidade de utilizar os Índices da escala de Flesch-Kincaid e da escala de facilidade de leitura de Flesch para avaliar o grau de dificuldade de leitura de textos e dos TCLE em língua portuguesa. Os autores concluíram ser possível a utilização dos índices em textos de língua portuguesa e que os TCLEs utilizados são de difícil compreensão para os participantes[64].

Uma das funções obrigatórias do TCLE é descrever ao paciente os procedimentos inerentes à pesquisa, esclarecendo os seus riscos e os possíveis benefícios. A relação risco/benefício, muitas vezes, envolve avaliação subjetiva, cabendo somente ao paciente decidir participar ou não da pesquisa. O risco é definido como sendo a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável[65]. De acordo com a Resolução Nacional CNS196/96[5], risco é a possibilidade de danos à dimensão física, psíquica,

moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer fase de uma pesquisa e dela decorrente.

Casuística e método

3.1 Casuística

Foram avaliadas, retrospectivamente, as informações contidas nos protocolos de pesquisa científica de 793 indivíduos convidados a participar de investigação científica. Antes do início do preenchimento de cada protocolo, havia sido apresentado aos sujeitos de pesquisa o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) correspondente, que deveria ser lido e assinado após informação fornecida pelos componentes da equipe responsável pelas pesquisas, explicando os objetivos, os métodos a serem utilizados, os riscos e os eventuais benefícios individuais ou coletivos destes estudos.

O presente estudo inclui avaliação de cinco diferentes TCLE aplicados aos sujeitos de pesquisa, incluindo o grupo controle, no período de 17 de Outubro de 2000 a 10 de Dezembro de 2004.

Os sujeitos de pesquisa foram selecionados de acordo com os TCLE assinados e utilizados para os seguintes projetos de pesquisa:

- Grupo Controle do Projeto Genoma Clínico do Câncer (CTO) – 380 sujeitos de pesquisa (Anexo I)

- Projeto Genoma Clínico do Câncer do Aparelho Digestivo (subsidiado pela Fundação de Amparo a Pesquisa – FAPESP e pelo Instituto Ludwig de Pesquisa para o Câncer sediado em Nova Iorque) composto pelos grupos:

- Câncer Colorretal (CR1) – 150 sujeitos de pesquisa (Anexo II)
- Câncer de Esôfago/Cárdia (ES1/CA1) – 59 sujeitos de pesquisa (Anexo III)
- Câncer de Estômago (GA1) – 156 sujeitos de pesquisa (Anexo IV)

- Estudo multicêntrico, internacional, randomizado, de grupos paralelos, controlado com placebo, duplo cego, com subsidiária cega, para determinar o efeito de 156 semanas de tratamento com MK-0966 (antiinflamatório anti-cox 2), na recorrência de pólipo adenomatoso de intestino grosso, em pacientes com histórico de adenoma Colorretal ressecado por colonoscopia; o referente estudo foi subsidiado pelo Laboratório Merck Sharp & Dohme (MK) – 48 sujeitos de pesquisa. (Anexo V)

Para o grupo controle do Projeto Genoma Clínico do Câncer, foi utilizado o TCLE elaborado pelos Departamentos de Medicina Preventiva e de Neurologia da Faculdade de Medicina da USP e devidamente aprovado pelo Conselho de Ética – CAPPesq .

Os TCLE utilizados para cada pesquisa desenvolvida no projeto Genoma Clinico bem como o TCLE utilizado no projeto Merck foram devidamente aprovados pelo Conselho de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP – CAPPesq.

Os participantes são pacientes registrados no Departamento de Gastroenterologia, na Divisão de Clínica Cirúrgica II do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP) ou são pacientes das instituições privadas: Instituto de Cirurgia Digestiva e Coloproctologia

(ICDC), dirigido pela Profa. Angelita Habr-Gama e pelo Prof. Joaquim Gama-Rodrigues, e Hospital Alemão Osvaldo Cruz, ambas em São Paulo.

O Estudo do Genoma de Câncer do Aparelho Digestivo envolve pacientes com tumores malignos no esôfago, cárdia, estômago e intestino grosso assim como um grupo controle de pacientes tratados no Hospital das Clínicas da FMUSP ou no ICDC, com doenças outras, que não tumores malignos; estes últimos são considerados grupo controle.

3.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos, neste estudo, pacientes que foram convidados a fazer parte de cada protocolo citado por preencherem os critérios de inclusão de cada pesquisa, e que consentiram ou se recusaram a participar da pesquisa, assinando ou se recusando a assinar os respectivos TCLE.

3.3 Critérios de Exclusão

Excluíram-se da presente pesquisa, os pacientes que preencheram algum critério de exclusão dos protocolos de pesquisa previamente citados, embora tenham aceitado participar da presente investigação.

3.4 Metodologia

Foi realizada revisão dos prontuários clínicos e da assinatura dos TCLE do Projeto MK966 e dos três projetos de pesquisa e grupo controle, que compõem o Projeto Genoma Clínico do Câncer do Aparelho Digestivo.

Os pacientes assim como os componentes do grupo controle foram identificados de acordo com suas iniciais para que a privacidade fosse preservada.

Coletaram-se as informações, que seguem abaixo, sobre todos os pacientes pertencentes aos estudos supracitados:

Gênero. Grupo étnico. Idade. Nível de Escolaridade. Morada atual. Local de Nascimento. Tipo de Instituição de Assistência Médica.

Os níveis de escolaridade, isto é o número de séries completadas, primário completo (até oitava série inclusive) e incompleto, secundário completo (colegial completo) e incompleto (colegial incompleto) foram definidos de acordo com os critérios da Lei de Diretrizes e Bases do Ministério da Educação - N. 5.692, de 11 de agosto de 1971[66].

A Lei de Diretrizes e Bases - N. 9.394, de 20 de Dezembro de 1996[67], que vigora no momento, identifica ensino primário como ensino fundamental e ensino secundário como ensino médio. Os critérios dessa lei não foram utilizados porque não estavam em vigor na época escolar de nenhum paciente desta pesquisa.

Quanto aos cursos profissionalizante (nível técnico) ou universitário, só foi considerada a realização completa desses cursos, não havendo, assim, a subdivisão em curso técnico incompleto ou universitário incompleto.

Considerou-se como paciente alfabetizado aquele que, mesmo tendo estudado em instituições de ensino não convencionais como igrejas, ou através dos voluntários da educação, soube assinar o próprio nome e entender o que foi dito pelo entrevistador.

Considerou-se como paciente analfabeto aquele que não freqüentou nenhum tipo de instituição de ensino e não soube assinar o próprio nome e nem entender o que foi dito pelo entrevistador, necessitando, portanto, de um acompanhante ou responsável para assinar o TCLE.

A classificação do paciente em alfabetizado ou analfabeto foi realizada com base nas informações do próprio paciente, que afirmou seu nível de instrução de acordo com o tempo de escolaridade. Portanto não se utilizou, neste trabalho, o conceito de alfabetismo funcional por não terem sido aplicados testes específicos que comprovassem a capacidade de leitura e compreensão dos pacientes.

Os pacientes foram classificados de acordo com o número de séries de estudo completadas.

GRUPO I

- Até oito anos de séries de estudo completadas: pacientes que se declararam analfabetos (nenhum ano de estudo), alfabetizados (menos de dois anos de estudo), com primário completo (oito anos de estudo) ou incompleto.

GRUPO II

- Entre nove e onze anos de séries de estudo completadas: pacientes que declararam ter secundário completo (onze anos de estudo) ou incompleto (menos de 11 anos de estudo) ou curso técnico (entre nove e onze anos de estudo)

GRUPO III

- Acima de doze anos de série de estudo completadas: pacientes que declaram ter curso universitário (completo ou mesmo incompleto).

Para estabelecer morada atual e local de nascimento, as cidades foram agrupadas nas 5 macro-regiões nacionais: Sudeste, Nordeste, Centro-Oeste, Norte e Sul.

O grupo exterior engloba pacientes que nasceram ou moram em outro país.

Os sujeitos de pesquisa foram distribuídos, quanto à adesão ao TCLE, em 2 grupos:

Grupo I: pacientes que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE;

Grupo II: pacientes que não aceitaram participar da pesquisa

Para ambos os grupos, os TCLE foram submetidos a uma análise lingüística que apresenta o tempo aproximado de estudo necessário para que o paciente pudesse entendê-lo. Procurando aplicar os testes de legibilidade normalmente utilizados na América do Norte e não tendo

encontrado instrumento semelhante validado para a língua portuguesa, foi realizada tradução juramentada do TCLE para a língua inglesa, por profissional afeito à linguagem médica, dos TCLE de cada grupo, seguida da aplicação dos testes de legibilidade de Flesch-Kincaid e Flesch Reading Ease.

O teste de legibilidade de Flesch-Kincaid é definido como teste gramatical que classifica de 0 a 12 o texto, segundo o nível de escolaridade das escolas norte-americanas. Um índice de 8,0 significa que um leitor da oitava série poderá entender o documento. Para a maioria dos documentos padrão, o índice ideal é aproximadamente 7,0 a 8,0 para os textos em língua inglesa.

Fórmula utilizada: (0,39 x ASL) + (11,8 x ASW) – 15,59 [68]

ASL = comprimento médio da frase (o número de palavras dividido pelo número de frases)

ASW = número médio de sílabas por palavra (o número de sílabas dividido pelo número de palavras)

O teste de Flesch Reading Ease, também definido como teste gramatical, classifica o texto em escala de 100 pontos: quanto maior o índice, mais fácil será entender o documento. Para a maioria dos documentos padrão, o índice ideal é aproximadamente 60 a 70 para os textos em língua inglesa.

Fórmula utilizada: 206,835 – (1,015 x ASL) – (84,6 x ASW) [69]

ASL = comprimento médio da frase (o número de palavras dividido pelo número de frases)

ASW = número médio de sílabas por palavra (o número de sílabas dividido pelo número de palavras)

Realizou-se, também, a correlação entre a adesão ao TCLE e dados demográficos e sociais e nível de escolaridade.

Para correlacionar a adesão ao TCLE com a relação risco/benefício da pesquisa a qual o instrumento está destinado, classificaram-se os TCLE em baixo risco e médio risco, de acordo com os procedimentos solicitados para cada protocolo de pesquisa.

- Baixo risco: Projeto Genoma Clínico do Câncer do Aparelho Digestivo e Grupo Controle do Projeto Genoma Clínico do Câncer
- Médio risco: Projeto MK-966.

Para avaliar, "a posteriori" a postura, do sujeito de pesquisa quanto à adesão ao TCLE na época de sua assinatura ou discordância, utilizou-se questionário, aplicado aos entrevistadores. (Anexo VI)

3.5 Análise estatística

Os resultados foram avaliados com o teste de Qui-quadrado para verificação da associação entre as variáveis, com nível de significância menor ou igual a 5%. Este teste faz um estudo de relação entre as variáveis, determinando a dependência ou não entre as mesmas pela análise da diferença entre as freqüências esperadas e observadas. Caso as freqüências esperadas na tabela 2 x 2 sejam pequenas (menor que 10 em cada casela), o valor do Qui-quadrado pode estar falsamente aumentado. Neste caso, aplica-se a correção de Yates ou correção de continuidade. O teste exato de Fisher foi calculado para tabelas com caselas com valores menores que cinco[70]

O coeficiente de correlação de Spearman's foi utilizado para calcular o grau de associação entre os dois testes de legibilidade aplicados nos TCLE. O coeficiente de correlação de Spearman's é aplicado às variáveis expressas em escala pelo menos ordinal. Este coeficiente varia entre -1 e 1. O sinal do coeficiente de correlação de Spearman's indica a direção da associação linear entre as variáveis, isto é, se o coeficiente de correlação de Spearman's for positivo as variáveis evoluem no mesmo sentido, se for negativo, as variáveis evoluem em sentidos opostos[71; 72.]

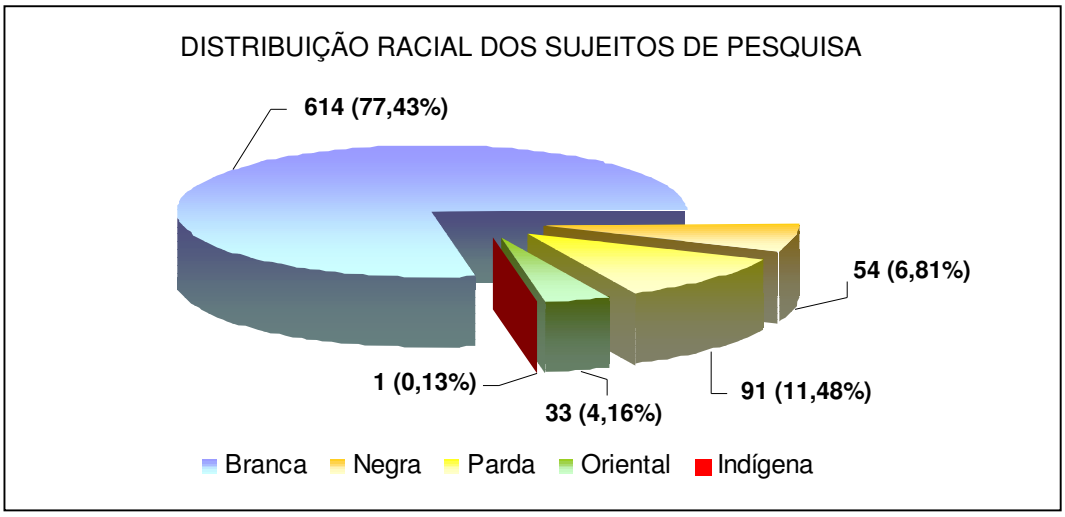
Utilizou-se o programa SPSS para Windows, versão 2000 (SPSS Inc, Philadelphia, Pennsylvania, E.U. A).

Resultados

Dos 793 sujeitos de pesquisa estudados, 372(47%) eram do sexo feminino e 421(53%) do sexo masculino. A idade variou de 17 a 96 anos, com média de 58,2 anos ± 16 anos.

A etnia dos sujeitos de pesquisa distribuiu-se de acordo com o gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição racial dos sujeitos de pesquisa.



O nível de escolaridade dos sujeitos de pesquisa distribuiu-se de acordo com a tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição do nível de escolaridade dos sujeitos de pesquisa de acordo com o número de anos de estudo.

Grupos	Anos de Estudo	Escolaridade	N (%)
Grupo I	≤ 8	Analfabeto	56 (7,3%)
		Alfabetizado	27 (3,4%)
		Primário Incompleto	234 (29,5%)
		Primário Completo	143 (18,0%)
Grupo II	9 - 11	Secundário Incompleto	33 (4,2%)
		Secundário Completo	124 (15,7%)
		Técnico	16 (2,0%)
Grupo III	≥ 12	Universitário	158 (19,9%)

A região do local de nascimento e morada atual dos sujeitos de pesquisa distribuiu-se de acordo com a tabela 2.

Tabela 2 – Distribuição regional dos sujeitos de pesquisa.

	Local de nascimento N (%)	Morada atual N (%)
Estrangeiro	50	01
Centro-Oeste	03	05
Nordeste	188	19
Norte	08	08
Sudeste	508	758
Sul	35	02

Os índices de legibilidade obtidos variaram de 9.9 – 12 para o teste de Flesch-Kincaid e 33,1 – 51,3 para o teste de Flesch Reading Ease. Os resultados encontrados na aplicação dos testes de legibilidade classificaram todos os textos avaliados em nível de difícil compreensão, exigindo maior nível de escolaridade para o seu entendimento. Houve correlação estatística entre os resultados encontrados pelos dois testes avaliados. Quanto menor o grau de facilidade do texto, maior o número de anos de estudo necessários para sua compreensão (tabela 3):

Tabela 3: Índices de legibilidade

Grupos	Cto	Cr1	Est 1 / Ca 1	Ga 1	Mk
Flesch Kincaid	12	11,4	10,7	9,7	9,9
Flesch Reading Ease	33,1	34,9	38,2	45,5	51,3

r= -0,91

Não houve correlação dos dados demográficos e sociais com a adesão ao TCLE (tabela 4).

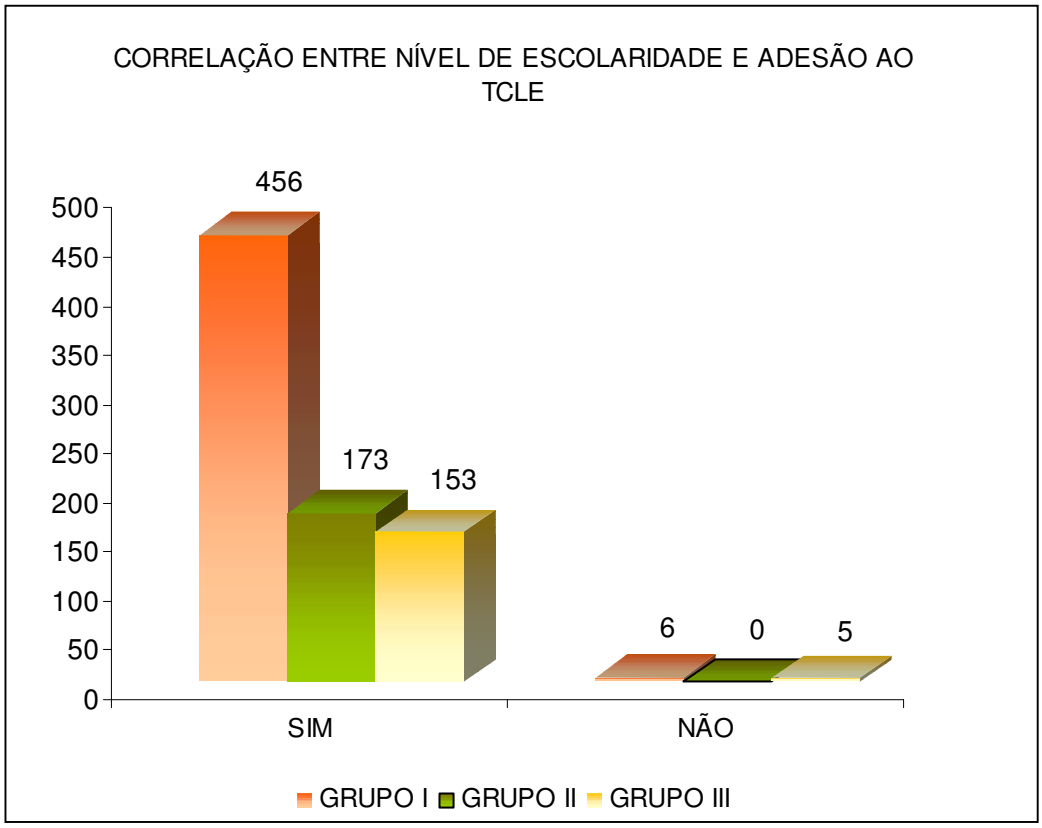
Tabela 4: Correlação dos dados demográficos e sociais com adesão ao TCLE

Parâmetros	Estudo Estatístico
Raça	$p = 0,19$
Gênero	$p = 0,26$
Idade	$p = 0,81$
Local de Nascimento	Não realizado
Morada Atual	Não realizado

Não foi possível avaliação estatística para os parâmetros local de nascimento e morada atual em relação à adesão ao TCLE, pois todos os que se negaram a assinar o TCLE nasceram e moram na região sudeste.

Dos 793 sujeitos de pesquisa, 782 (98,6%) e onze pacientes (1,4%) recusaram-se a participar das pesquisas. Apesar de os sujeitos de pesquisa com maior nível de escolaridade representarem 45,5% do total de rejeição ao TCLE, não se encontrou diferença estatisticamente significante entre o nível de instrução e a adesão ao TCLE.

Gráfico 2 – Correlação entre nível de escolaridade e adesão ao TCLE.



p=0,19

Houve associação entre a relação risco/benefício descrita no TCLE e a adesão ao TCLE pelo paciente. (tabela 5).

Tabela 5: Correlação entre risco esperado e adesão ao TCLE

	Adesão ao TCLE	
Risco	Sim	Não
Risco Mínimo	743	2
Risco Médio	39	9

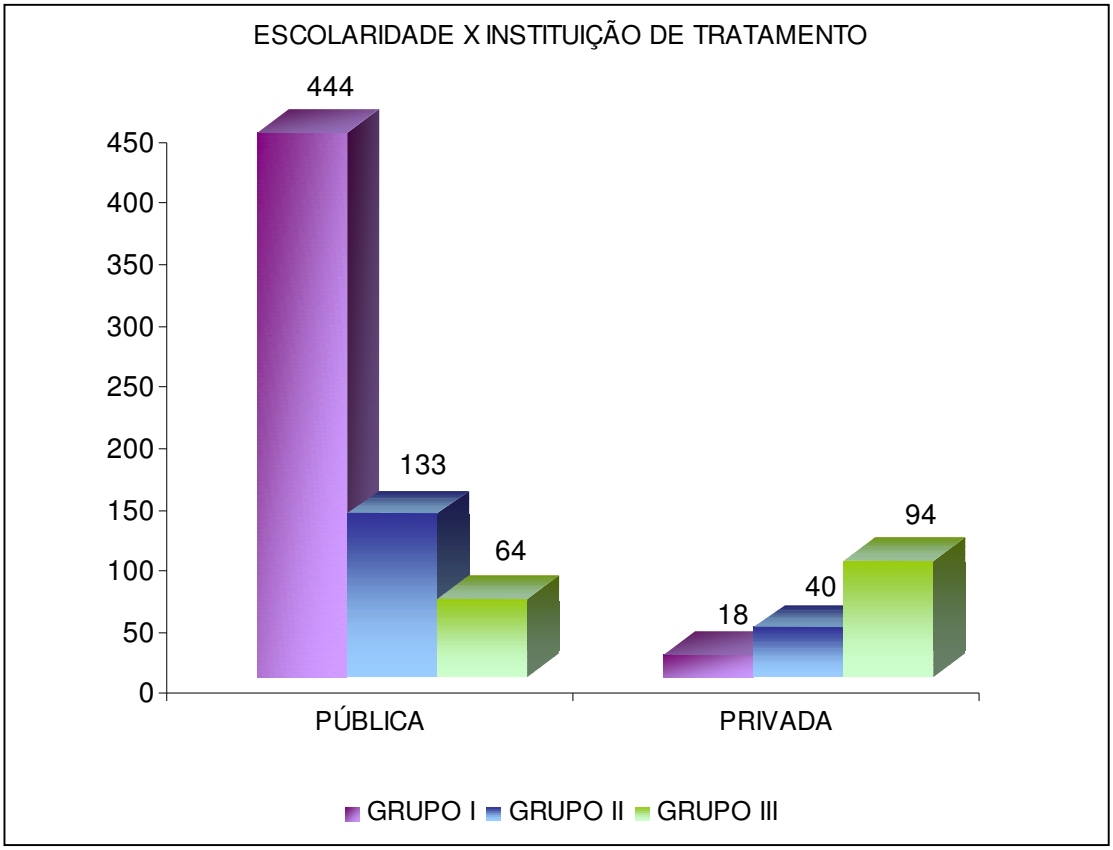
p<0,001

Houve a seguinte distribuição dos participantes segundo a instituição de tratamento: 641 pacientes foram atendidos na instituição pública (80,8%) e 152 na instituição privada (19,2%).

Houve associação entre o nível de escolaridade e a instituição de tratamento.

O número de pacientes com maior nível de escolaridade foi maior na instituição privada quando comparada à instituição pública (Gráfico3)

Gráfico 3 – Correlação entre escolaridade e instituição de tratamento



p<0,001

Ao correlacionar tipo de instituição hospitalar e adesão ao TCLE, encontrou-se maior número de pacientes que se negaram a participar da pesquisa entre os pacientes de instituição privada (tabela 6)

Tabela 6: Correlação entre instituição hospitalar e adesão ao TCLE

	Adesão ao TCLE	
Instituição	Sim	Não
Hospital Público	639	2
Hospital Privado	143	9

$p<0,001$

A aplicação de questionário aos entrevistadores, para avaliar, "a posteriori", a postura do sujeito de pesquisa quanto à assinatura do TCLE, estimou que 90% dos sujeitos de pesquisa, na instituição pública, preferem ouvir a explicação do entrevistador sobre os aspectos da pesquisa a ler o texto do TCLE, o que não se confirmou na instituição privada. Em relação a esta última, a maioria (60%) dos sujeitos de pesquisa leram o TCLE (tabela 7)

Tabela 7: Postura do sujeito de pesquisa quanto à assinatura do TCLE*

	Hospital Público	Hospital Privado
Leram	10 %	60 %
Somente ouviram explicação*	90 %	40 %

* Resultado em % estimada segundo informações dos entrevistadores, *"a posteriori"*.

Discussão

Esforços para garantir a segurança dos pacientes como sujeitos de pesquisa em estudos clínicos iniciaram-se há mais de dois séculos. Durante este período aprimoraram-se as discussões em torno do TCLE, documento aplicado ao sujeito de pesquisa no momento em que este é convidado a participar de um estudo clínico, com o objetivo de garantir, através da informação, a sua voluntariedade. Contudo, pesquisas que avaliam o processo de obtenção do TCLE e os fatores relacionados à correta aplicação do mesmo em estudos envolvendo seres humanos é fato relativamente recente na literatura mundial, embora cada vez mais freqüente nos últimos anos.

A aplicação do TCLE preserva a autonomia do sujeito de pesquisa. Autonomia é um termo derivado do grego *auto*(próprio) e *nomos* (lei, regra, norma). Refere-se à capacidade do ser humano de decidir o que é "bom", o que é seu "bem-estar", de acordo com valores, expectativas, necessidades, prioridades e crenças pessoais.[73]

Complementando este conceito, PESSINI e BARCHIFONTAINE (1997), opinaram que autonomia significa a capacidade de se autogovernar, escolher, dividir e avaliar sem restrições internar ou externas.[74]

Para SEGRE e COHEN (1995), autonomia é a condição de posicionar-se entre a emoção e a razão, sendo que essa escolha de posição é ativa e autônoma.[75]

Ainda neste sentido, SEGRE et al (1998) atribui à autonomia o valor da individualidade. As influências sobre a personalidade certamente

existem, podendo ser genéticas, culturais ou decorrentes de traumas físicos ou psíquicos. Dentro desta vivência única e individual, e não por julgamento de terceiros, cada ser humano pode sentir-se soberano ao exercer algum tipo de autodeterminação.[76]

O nível de instrução dos sujeitos de pesquisa é, atualmente, um dos fatores avaliados no processo de obtenção do TCLE, pois estes precisam compreender o texto que lhe foi proposto antes de assiná-lo. Por isso muitos pesquisadores discutem a redação do texto no intuito de garantirem a leitura de fácil compreensão através de linguagem acessível ao sujeito de pesquisa.

Em 1995, Florência Luna[77] declarou que o fato de a pessoa ser analfabeta não a tornaria incapaz para concordar ou não com um Consentimento Informado. No entanto a assinatura do TCLE, que significa o completo entendimento do texto exposto, precisa ser realizada pelo próprio sujeito de pesquisa ou por seu responsável legal.

Os Estados Unidos da América do Norte iniciaram, durante a primeira guerra mundial, os trabalhos referentes à alfabetização e sua medida. Os primeiros testes de leitura foram introduzidos por psicólogos das forças armadas americanas em 1917[78]. Esses trabalhos continuaram durante a segunda guerra mundial tanto pelas forças armadas, como pela sociedade civil através das universidades americanas. O primeiro estudo sobre alfabetização no setor civil norte americano foi conduzido por Guy Buswell[79], da Universidade de Chicago, em 1937. Embora outros estudos sobre alfabetização tivessem tido lugar na década de 70, foi o

estudo de 1985-Young Adult Literacy Survey[80], que desenvolveu o conceito de medida hoje em uso. Posteriormente, esse conceito seria usado no National Adult Literacy Survey[81] de 1992 e nos levantamentos internacionais que se seguiriam. Em 1995, o governo canadense juntamente com a Unesco e outros órgãos publicaram o primeiro estudo internacional sobre analfabetismo funcional em oito países que incluíam: Canadá, Estados Unidos, Irlanda, Alemanha, Holanda, Polônia, Suécia e Suíça[82]. O segundo estudo, publicado em 1997[83], incorporou os seguintes paises: Austrália, Bélgica, Nova Zelândia e Reino Unido. No terceiro estudo, publicado em 2000[84], participaram os seguintes paises: Chile, Checoslovaquia, Dinamarca, Finlândia, Hungria, Noruega, Portugal e Eslovênia que somaram um total de 20 paises. Existe certa estabilidade nos resultados gerais das avaliações de alfabetização ao longo do tempo, havendo consistência dentro de um mesmo país e das semelhanças de um país para outro. Nos Estados Unidos, desde que as primeiras medidas começaram em 1917, os resultados tem se revelado estáveis nestes últimos 80 anos mostrando que pessoas com maior grau de escolaridade saem-se melhor que adultos menos escolarizados; adultos mais jovens saem-se melhor que adultos mais velhos; adultos em ocupações profissionais, gerenciais e clericais saem-se melhor que adultos em ocupações manuais, agriculturais e outras ocupações relativamente não habilidosas no trato com a palavra escrita; grupos de renda mais alta saem-se melhor que grupos com renda mais baixa; adultos com maior grau de escolarização envolvem-se em um maior

volume de leitura de livros, magazines e jornais; pais com maior escolarização tendem a ter filhos que se saem melhor na escola.

As pesquisas mostram que pessoas com baixa habilidade de leitura têm também baixa habilidade de escutar.

A definição sobre o que é analfabetismo vem, ao longo das últimas décadas, sofrendo revisões significativas. Em 1958, a UNESCO definia como alfabetizada uma pessoa capaz de ler e escrever um enunciado simples, relacionado à sua vida diária. Em 1978, a Unesco torna esse conceito mais abrangente: a pessoa seria funcionalmente alfabetizada se pudesse se envolver com sucesso em todas aquelas atividades na qual a alfabetização seja requerida para efetivo funcionamento de seu grupo e comunidade, e fosse habilitada para continuar a usar a leitura, a escrita e o calculo para seu próprio bem e para o desenvolvimento da comunidade[85].

A Unesco sugere como indicador do nível de alfabetismo de paises ou regiões um determinado numero de anos de estudos. O Canadá estabelece 9 anos de estudo como indicador de alfabetização funcional; a Espanha 6; os Estados Unidos estabelece acima de 8 anos[58].

Em 1988, Imel[86] aponta para a diferença entre o conceito tradicional de alfabetização (acadêmico) e o novo conceito de alfabetização funcional, voltada para as rotinas diárias e particularmente para o local de trabalho.

Baseado na relação entre analfabetismo funcional e poucos anos de escolaridade, Bruening[87] propõe a seguinte classificação:

Analfabetos funcionais: nível de leitura de 0 a 4 anos de estudo;

Marginalmente alfabetizados: nível de leitura de 5 a 8 anos de estudo;

Alfabetizados funcionais: nível de leitura de 9 ou mais anos de estudo.

Considera-se, portanto que os analfabetos funcionais, ou seja, pessoas com menos de quatro anos de séries de estudo concluídas, não possuem as habilidades de leitura, escrita e cálculo para fazer face às necessidades da vida social e profissional contemporâneas. Estima-se que aproximadamente 900 milhões de pessoas no mundo se enquadrem neste padrão[88].

Na América Latina, o problema tem características específicas e mais complexas, entretanto, a disponibilidade de informações baseadas em pesquisas extensas é muitíssimo mais reduzida.

Relativamente aos países mencionados, o Brasil encontra-se em desvantagem no tocante as medidas de alfabetização funcional[89]. Seguindo recomendações da UNESCO, na década de 90, o IBGE passou a divulgar também índices de analfabetismo funcional, tomando como base não a auto-avaliação dos respondentes, mas o número de séries escolares concluídas. Pelo critério adotado, são analfabetas funcionais as pessoas com menos de 4 anos de escolaridade[58].

Na presente pesquisa, observaram-se sujeitos de pesquisa com até quatro anos de escolaridade em 40% dos casos. Apesar disto, diferentemente do que era a impressão no inicio desta pesquisa, o nível de escolaridade dos sujeitos de pesquisa não foi fator decisivo para adesão ao TCLE.

Também não se encontrou diferença entre o índice de adesão e fatores demográficos e sociais; notou-se, entretanto, que o índice de adesão foi maior no hospital público; este resultado leva a cogitar da existência de eventual fator (fatores) cultural influente no nível de adesão, o qual pode direta ou indiretamente estar relacionado ao nível de escolaridade.

É também de se ressaltar que no hospital privado, o nível de escolaridade é mais elevado, tendo 61,8% dos entrevistados formação universitária completa ou incompleta, em contraposição a aproximadamente 10% do mesmo nível no hospital público. No hospital privado, cerca de 60% dos entrevistados realizaram a leitura do texto do TCLE antes de se decidir pela sua assinatura. Em contraposição, nos hospital público, apenas 10% dos entrevistados leram o texto do TCLE, os demais preferiram que o entrevistador fizesse a leitura e explicação do texto antes de tomarem a decisão quanto a sua assinatura; com estes resultados é possível se aventarem novamente as razões pelas quais o índice de adesão ao TCLE é menor na instituição privada.

A atitude de acolhimento e adesão ao TCLE poderia ser entendida como símbolo de espírito de colaboração? Este último eventualmente estaria relacionado a fatores sociais e culturais ou mesmo psicológicos?

Para fundamentar alguns destes questionamentos, é de se notar que justamente no grupo populacional com mais alto nível de escolaridade considerado na presente pesquisa, o grupo III, isto é, com curso universitário completo ou incompleto, foi maior o índice de rejeição ao TCLE.

Estudo realizado por Mattson e colaboradores mostrou que os maiores benefícios citados pelos pacientes ao participar de um estudo clínico eram receber mais informações sobre a enfermidade, melhorar a educação sobre a enfermidade e como controlá-la e a possibilidade de ajudar a outros pacientes que possuam a mesma enfermidade[90].

No presente estudo, os índices de legibilidade encontrados mostraram que os textos são de difícil compreensão, exigindo maior escolaridade dos sujeitos de pesquisa.

Os índices de FLESCH-KINCAID encontrados para cada TCLE variaram de 9,7 a 12, portanto todos acima de 8,0, índice máximo tido como referência para fácil compreensão de texto. Os índices de FLESCH EASE-READING variaram de 33,1 a 51,3, também todos abaixo de 60,0, índice mínimo tido como referência para o adequado entendimento do texto.

Embora a variação entre os valores encontrados para cada TCLE não tenha sido significativa, houve correlação entre os dois índices: aqueles TCLE que obtiveram índice de FLESCH-KINCAID mais elevados (12,0 e 11,4) foram também os que resultaram em índices de FLESCH EASE-READING mais baixos (33,1 e 34,9, respectivamente), e vice-versa. Estes dados sugerem a validação da aplicação destes dois índices, embora tenha sido feita a partir de documentos vertidos para língua inglesa, visando à aplicação dos referidos testes.

Pesquisadores da Universidade de Valencia avaliaram a qualidade da informação, legibilidade e complexidade do vocabulário de TCLE em 101 protocolos de estudo clínico e concluíram que os TCLE possuíam profundas

deficiências na legibilidade e na qualidade das informações fornecidas mesmo se aplicados às pessoas com nível universitário[91].

A questão do risco inerente aos estudos clínicos e seus possíveis benefícios também tem gerado discussões no meio cientifico, principalmente nos estudos clínicos realizados em países de terceiro mundo ou em desenvolvimento. Um dos pontos importantes que envolvem risco ao paciente é a utilização de grupo placebo nos estudos comparativos de novos medicamentos.

O Filosofo Benjamin Freedman[92], utilizou em 1987, a palavra eqüipolência para explicar o estado no quais especialistas em uma determinada área ficam indecisos entre diversos tratamentos possíveis. A ocorrência desta situação de indefinição é que permite a realização de estudos clínicos aleatórios comparativos, isto é, os ensaios clínicos randomizados com novas drogas ou procedimentos. Esta comparação só é eticamente adequada enquanto a dúvida persistir. Robert Veatch[93] propõe que a eqüipolência deve ser abordada a partir do ponto de vista do participante da pesquisa. Somente os participantes que se declararem indiferentes frente a qualquer uma das opções é que poderão ser aleatorizados.

A avaliação equivocada da relação risco/benefício pode gerar resultados catastróficos, como aconteceu no estudo conhecido como “estudo de Tuskegge”. Este estudo foi realizado entre 1932 e 1972 na região de Tuskegge, uma das regiões mais pobres do estado do Alabama, nos Estados Unidos. O objetivo deste estudo era conhecer a história natural da

sífilis em homens brancos e negros. Os autores baseavam-se na teoria de que a sífilis afetava mais o sistema neurológico em homens brancos e os homens negros eram mais susceptíveis a problemas cardiovasculares. Aos sujeitos de pesquisa era prometido tratamento gratuito em troca da participação no estudo. Foram selecionados 399 pacientes. Nenhum deles recebeu tratamento efetivo, mesmo com o advento da penicilina em 1940. No final do estudo 28 pacientes morreram diretamente pela sífilis, 100 morreram de complicações, 40 esposas foram infectadas e 19 crianças nasceram com sífilis congênita. Este estudo não acrescentou nada na prevenção ou cura de um único caso de infecção de sífilis, além de não aproximar a medicina da sua missão básica de controlar doença venérea[94].

De acordo com Bernstein[95], a noção matemática de risco é relativamente recente na historia da humanidade. Introduzida por Pascal em 1654, foi melhor definida no livro Lógica ou a Arte de Pensar[96], onde os autores escreveram “O medo do dano deveria ser proporcional, não apenas à gravidade do dano, mas também a probabilidade do evento”. Desta proposta surge, posteriormente, a noção de utilidade. Este novo conceito revolucionou a teoria da tomada de decisão, introduzindo a possibilidade de se avaliar a relação risco - benefício ou custo - benefício.

O risco percebido pelo paciente também precisa ser avaliado. Em estudo sobre riscos assistências realizado na Inglaterra, os pacientes superestimaram um risco cirúrgico de 2% para até 65%. Este estudo reforça a idéia de como é importante explicar adequadamente o risco associado a

procedimentos de pesquisa. Como fundamental o importante é verificar o grau de compreensão das informações prestadas aos voluntários[97].

A utilização do placebo como integrante fundamental da pesquisa clinica de utilização de novos fármacos, com o intuito de evitar falso resultado, precisa estar clara no TCLE para que o sujeito de pesquisa possa avaliar o risco do tratamento, caso ele seja contemplado com o placebo e não com a droga ativa. De acordo com Benson[98], "placebo é uma substancia ou preparado ineficaz, que é dado para satisfazer a necessidade simbólica do paciente pela terapia com droga e utilizado nos estudos controlados para determinar a eficiência de substancias medicinais".

Apesar ser comprovadamente ineficaz, a utilização do placebo em projeto experimental pode desencadear o "efeito placebo". O efeito placebo são reações que o paciente apresenta, subjetivamente e/ou objetivamente, produzido pela administração do placebo. Henry Beecher[99] publicou em 1955 o numero clássico de 35% de prevalência do surgimento do efeito placebo entre os casos estudados. Somente em 2001, Hrobjartsson e Gotzsche[100] avaliaram o efeito placebo, utilizando meta-analise, chegando à conclusão que ele só ocorre em 1% dos casos, desmistificando o pensamento vigente. Até que novas pesquisas comprovem os achados desses autores, a continuidade do emprego de placebos deve ser conduzida com a máxima cautela.[101,102]

A Resolução Nacional 196/96[5] contempla esta questão no item II. 11 onde preconiza: Anuência do sujeito de pesquisa e/ou seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação

ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar. A Constituição Brasileira[3] e o Código de Defesa do Consumidor[4] também fazem alusão a esta questão. A Declaração de Helsinque (2000)[49] procurou nortear a possível utilização do placebo. O seu emprego não está proibido, mas tornou-se mais rígido, com parâmetros definidos.

Para avaliar a influência do risco/beneficio na adesão ou não do sujeito de pesquisa, foi intenção deste trabalho selecionar TCLEs que abordam, de maneira distinta, esta questão.

Portanto, através da escolha de TCLE que mostram duas situações distintas em relação ao risco/desconforto para o paciente, foi possível avaliar também, a influência que o fator risco/desconforto pode ter na decisão do sujeito de pesquisa em aceitar, ou não, participar do projeto de investigação científica.

Os TCLE aplicados aos pacientes do Projeto Genoma descreveram risco mínimo nos procedimentos, já que a coleta de biópsia e a coleta de sangue são procedimentos inerentes ao ato cirúrgico, tendo o paciente apenas que concordar em ceder este material para o estudo. Além disso, o paciente não terá a sua rotina alterada com testes adicionais ou medicação desconhecida, tendo apenas que retornar ao médico como de rotina o faria por força da necessidade do acompanhamento pós-operatório visando o benefício do paciente. Como benefício o paciente, já fragilizado pela presença da doença maligna, normalmente relaciona a sua adesão com a

esperança de cura não só para ele como para todos que possam se beneficiar deste estudo. O grupo controle também se expôs ao risco mínimo ao aderir à pesquisa necessitando apenas coletar amostra de sangue. Para o grupo controle não é necessário retorno. O paciente do grupo controle, muitas vezes entende como beneficio, mesmo sem apresentar o tumor maligno, poder ajudar em estudos que procuram encontrar a cura para esta doença. Além disso, a participação ou não no projeto Genoma em nada influenciaria o seu tratamento clinico.

No entanto, ao ler o TCLE aplicado aos pacientes do projeto MK-966, verifica-se que apesar da exposição ao risco ser aparentemente mínima, há maior exigência quanto aos procedimentos e a repetição dos mesmos. O projeto propõe 3 colonoscopias e 7 coletas de sangue em diferentes momentos, além de treze visitas de retorno em 3 anos de projeto. Os pacientes são orientados a comunicar ao médico ou ao coordenador do estudo qualquer efeito adverso ou internação hospitalar e disponibilizar-se a fornecer informações minuciosas sobre o seu estado clinico. Como o projeto possui braço placebo, os pacientes poderiam ter diferença no tratamento recebido: o paciente, ao aceitar participar da pesquisa, teria a chance de receber um tratamento ainda não disponível, porém com a possibilidade de receber placebo durante três anos. Apesar da presença de pólipos intestinais como critério obrigatório de inclusão no projeto MK966, o paciente não apresenta o tumor maligno propriamente dito. Caso o paciente não aceite participar do estudo, ele realizará as colonoscopias de controle para retirada de novos pólipos, e não necessitará tomar remédio investigativo, o

qual pode desencadear efeitos adversos inesperados. Estabelece-se neste ultimo projeto uma relação risco/benefício mais complexa para o paciente analisar. Porém, a possibilidade de colaborar com o avanço da ciência parece ser o maior beneficio vislumbrado pelos sujeitos de pesquisa.

A utilização do placebo como tratamento comparativo envolve diretamente a questão do risco, principalmente nos estudos clínicos onde os sujeitos de pesquisa apresentam doenças crônicas. A declaração de Helsinque é clara neste sentido, definindo como regra a utilização do melhor tratamento existente no país que realizara a pesquisa, como comparativo ao novo medicamento estudado. Esta regra define a responsabilidade do país hospedeiro e patrocinador com relação aos riscos e benefícios e retorno da pesquisa à população estudada.

No tocante a esta questão, os Estados Unidos sugeriram a mudança do texto da declaração de Helsinque. Outros em contrapartida, afirmavam que deveria se manter o texto original da declaração de Helsinque, garantindo assim, o menor risco pelo maior benefício dos sujeitos de pesquisa.

Estas discussões foram geradas devido a pesquisas efetuadas em gestantes sobre a transmissão vertical da AIDS, que foram desenvolvidas em diversos países do sul da África e Ásia, países considerados subdesenvolvidos, onde grande parte da população é considerada vulnerável. A Associação Médica dos Estados Unidos propôs a modificações no artigo 24 do texto original da declaração, *"Em qualquer estudo médico para todos os pacientes – incluindo aqueles do grupo de controle, se houver*

– deve ser assegurado o melhor método comprovado de diagnóstico e terapêutica."

Isto significa que pesquisas clínicas que busquem a cura para a AIDS, por exemplo, têm que assegurar aos participantes do experimento o acesso ao método comprovado de tratamento – no caso, o AZT –, não importando se o mesmo está ou não disponível na comunidade ou país que desenvolve a pesquisa.

Em nome desse artigo, não se podem desenvolver, com seres humanos, experimentos que ignorem os tratamentos médicos já consolidados para determinada doença – como durante muitos anos ocorreu em pesquisas sobre sífilis com presidiários negros nos Estados Unidos, onde muitos deles eram mantidos sem tratamento para se conhecer o desenvolvimento da história natural da doença[103].

Ao contrário do que está previsto neste artigo, a proposta apresentada pela Associação Médica dos Estados Unidos – colocada em discussão – sugere o seguinte texto: *"Em qualquer protocolo biomédico de pesquisa, a todo paciente-sujeito, incluindo aqueles do grupo de controle, se houver, deve ser assegurado que ele ou ela não terão negados o acesso ao melhor método diagnóstico, profilático ou terapêutico que, em qualquer outra situação, estaria disponível para ele ou ela."*

Aparentemente, é tênue a diferença que separa o "melhor método comprovado de diagnóstico e terapêutica" do "melhor método diagnóstico profilático ou terapêutico que, em qualquer outra situação, estaria disponível".

Na verdade, esta aparente mudança semântica não é um mero jogo de adjetivos, e sim o que deve ser a referência ética de controle e julgamento para a eticidade e a justiça das pesquisas envolvendo seres humanos no mundo.

Para o novo texto da Declaração, a referência de julgamento não deve ser o que a ciência pode fazer por determinada pessoa e sua doença, mas o que determinada sociedade oferece para a pessoa doente. Ou seja, a eticidade de uma pesquisa seria definida pelo grau de carência de cada sociedade.

No caso da AIDS, por exemplo, pesquisas já foram desenvolvidas utilizando-se este argumento. Para os casos de se controlar a infecção mãe-feto, o tratamento à base do AZT já é amplamente difundido e aceito como sendo a melhor estratégia disponível.

Em experimentos desenvolvidos em países africanos e asiáticos, muito embora financiados por empresas norte-americanas, não se utilizou o AZT – isto é, o melhor método comprovado de terapêutica – sob a alegação de que para as mulheres africanas, carentes de todo e qualquer tratamento, quaisquer benefícios resultantes do experimento estariam além do que lhes é socialmente oferecido em seus países.

O Brasil reagiu negativamente à proposta da Associação Médica dos Estados Unidos de mudar o texto original da Declaração de Helsinque. A posição brasileira está contida na "Carta de Brasília"[104], documento oficial elaborado pelos participantes do Fórum Nacional Declaração de Helsinque: Perspectivas da Sociedade Brasileira, realizado no auditório do Conselho

Federal de Medicina. Ao não aceitar a proposta americana, nosso país reafirma o respeito que presta aos direitos individuais.

Propostas

Algumas propostas surgem quando se faz análise dos resultados da presente pesquisa. Dentre estas, sugere-se a ampliação da análise dos fatores influentes na adesão ao TCLE, visando que a resolução 196 do Ministério da Saúde em 1996 [5], a qual regulamenta a aplicação do TCLE, possa ser respeitada em toda a sua extensão.

Futuros projetos de pesquisa podem surgir a partir destas reflexões. Por exemplo, a realização de estudos com TCLE para diferentes níveis de escolaridade aplicados randomicamente aos sujeitos do estudo, outra possibilidade seria aliar recursos audiovisuais como filmes didáticos que auxiliariam o paciente a entender as propostas do estudo.

Além disso, criar sistemática mais adequada para averiguar a influência de fator (fatores) cultural na adesão do sujeito de pesquisa ao TCLE. Outrossim, é mister analisar o papel da compreensão de linguagem escrita, quanto à legibilidade adequada a todos os grupos populacionais a se envolverem como sujeitos de pesquisa em nosso meio, ao mesmo tempo que estimular a elaboração de textos de TCLE com linguagem adequada para atingir seus objetivos.

Conclusões

1. Os TCLE não se constituíram em linguagem escrita de fácil compreensão, ainda mais se considerar que cerca de 40% dos sujeitos de pesquisa tinham sequer completado o curso primário, enquanto apenas 17,7% tinham curso secundário completo ou curso técnico e aproximadamente 20% tinham curso universitário.
2. A adesão ao TCLE não recebeu influência de fatores demográficos e sociais (local de nascimento e morada atual).
3. O nível de escolaridade isoladamente não se revelou fator interferente na adesão ao TCLE.
4. A relação/risco benefício interferiu na adesão ao TCLE.
5. O índice de adesão ao TCLE foi menor no hospital privado, justamente onde o nível de escolaridade dos entrevistados é maior.
6. Na opinião dos entrevistadores, a maior parte dos sujeitos de pesquisa na instituição pública, prefere receber explicação oral sobre o conteúdo do TCLE, ao invés da sua leitura..

Anexos

Anexo I – TCLE Controle

Termo de Consentimento Pós-Informação

Para obter um maior conhecimento clínico e científico sobre o câncer, o corpo clínico deste hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica científica. Através desta pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento. Ainda mais, este trabalho envolve a busca de novos genes ou de lesões genéticas em genes já existentes.

Para fazer este estudo é necessário comparar os resultados obtidos em pacientes que têm câncer com aqueles de pessoas que não têm câncer, como você. Por isso, você está sendo convidado a colaborar com este estudo, autorizando a coleta de uma pequena amostra de sangue para pesquisa científica. O uso deste material não implicará riscos adicionais para você, nem exigirá que se submeta a qualquer procedimento adicional. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, de acordo com o processo n° 830/01, e todo estudo que vier a utilizar este material será previamente apresentado à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do hospital.

Todo o material colhido e usado nesta pesquisa será identificado no laboratório por código formado por números e letras e, portanto, sua privacidade e identidade serão preservadas. A eventual inclusão dos resultados em publicação científica será feita de modo a manter o anonimato do paciente.

Concordando com o uso deste material, do modo descrito, é necessário esclarecer que você não terá benefícios ou direitos financeiros sobre os eventuais resultados decorrentes da pesquisa. Se você não concordar em permitir o uso deste material para pesquisa, sua decisão não influenciará, de nenhum modo, sobre o atendimento de parentes ou conhecidos seus ou sobre o futuro atendimento seu neste hospital.

Você receberá uma cópia deste documento e o original será arquivado em seu prontuário.

Caso você tenha questões a fazer sobre este acordo ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida pelo seu médico, por gentileza, entre em contato com a Comissão de Ética.

Assinatura do (a) paciente ou Representante Legal: _____

Nome do (a) paciente: _____

RG do Prontuário Médico: _____

Médico Responsável: _____

LABORATÓRIO DE INVESTIGAÇÃO EM NEUROLOGIA

Fones: 3061.4036 ou 3066.7471 – Mônica

Anexo II – TCLE Colorretal

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

GRUPO DE ESTUDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....

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 (.....) .....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **"Perfil Genético do Câncer Colorretal e suas Aplicações Clínicas."**

PESQUISADOR: Profª Dra. Angelita Habr-Gama

CARGO/FUNÇÃO:. Médica INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 8.345

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Colo-proctologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ **RISCO MÍNIMO X**

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : Cinco anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

1. **Justificativa e os Objetivos da Pesquisa** – A pesquisa se intitula "Perfil Genético do Câncer Colorretal e suas aplicações clínicas". O objetivo deste estudo é auxiliar na elucidação da importância de exames genéticos no diagnóstico e no tratamento de pacientes portadores de neoplasias de colon e de reto.

2. Procedimento que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão experimentais – Os exames usados são basicamente o estudo do material retirado durante uma cirurgia, ou de sangue coletado antes da operação. Todo este material será identificado através de números, e o nome dos pacientes não será revalado, para que se possa assegurar sua privacidade e de seus familiares. Não será realizado nenhum tipo de procedimento experimental no paciente.

3. Descofortos e riscos esperados – O descorforto e o risco deste procedimento serão os advindos normalmente durante os procedimentos cirúrgicos.

4. Benefícios que poderão ser obtidos – Acredita-se que, entendendo melhor o câncer, os médicos poderão ter condições de fazer o diagnóstico e o tratamento de maneira mais segura e eficiente do que vem sendo realizada até este momento.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Esta pesquisa não envolve nenhum tipo de procedimen to clínico sobre os doentes.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO

1. **Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas** – A qualquer tempo o paciente, responsáveis ou familiares poderão receber esclarecimentos sobre dúvidas a respeito dos procedimento, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados ao tratamento e ao protocolo em questão.

2. **Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição –** O paciente poderá deixar de participar do estudo a qualquer momento, sem que haja prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

3. **Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade –** As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros resultados, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Há o direito de se manter atualizado sobre resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

4. **Disponibilidade de assistência no HC-FMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa –** Não há despesas pessoais em qualquer fase do estudo, incluindo exames ou consultas. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado) o participante tem direito a tratamento médico na instituição, bem como os indenizações legalmente estabelecidas.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Profª Dra. Angelita Habr-Gama	Dr. Ulysses Ribeiro Jr.
Prof. Dr. Desidério Kiss	Dr. Osmar Kenji Yagi
Prof. Dr. Venâncio A.F. Alves	Dr. Marcelo Eidi Nita
Prof. Dr. José Eduardo Krieger	Dr. Rodrigo Perez
Prof. Dr. José Hypólito da Silva	Gladis Mosseri
Uana Miguel Jorge	Dárcio Matenhauer Lehrbach
Katia Adriana Tessima Franco	Maria Fernanda Pimentel de Carvalho

Secretaria da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Coloproctologia

Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 255 - 9º Andar – CEP 04619-035 São Paulo, SP. Telefone: 0xx 11 3069-7561

Prof. José Eduardo Krieger - Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - INCOR - TEL: 3069-5068

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-000 Bairro Cerqueira César, São Paulo – SP

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

_____

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200__.

_____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

_____

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

Anexo III – TCLE Esôfago/Cardia

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

GRUPO DE ESTUDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....

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 (.....).....

_____

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: PERFIL GENÉTICO DO CARCINOMA EPIDERMÓIDE DO ESÔFAGO: APLICAÇÕES CLÍNICAS

PESQUISADOR: Prof. Dr. IVAN CECCONELLO, Dr. MARCELO AUGUSTO DE OLIVEIRA

CARGO/FUNÇÃO:Diretor de Serviço INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 18153.

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Cirúrgica II – Instituto Central -

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

3. desconfortos e riscos esperados

4. benefícios que poderão ser obtidos

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Você está sendo admitido(a) neste hospital para o tratamento de doença do esôfago. Como parte de seu tratamento, você será submetido a um exame de sangue, endoscopia e cirurgia nas quais serão retirados fragmentos de seu esôfago onde está a sua doença. Este sangue e o material obtido do esôfago serão utilizados em exames clínicos laboratoriais, necessários para um diagnóstico definitivo.

Para obter um maior conhecimento clínico e científico das doenças do esôfago, o corpo clínico deste hospital (médicos e pesquisadores) desenvolve pesquisa clínica científica. Através desta pesquisa é possível conhecer melhor os mecanismos da doença e, portanto, oferecer novas possibilidades de diagnóstico e tratamento. Ainda mais, este trabalho envolve a busca de novos genes ou de lesões genéticas em genes já existentes. Os resultados obtidos poderão beneficiar outros pacientes no futuro.
Poderá ocorrer dor, coleção de sangue ou inflamação no local de punção para coleta de sangue e administração de medicamentos para endoscopia. O exame endoscópico trará sonolência e desconforto na boca e garganta devido à aplicação de anestésico local por spray e náuseas. Existe a probabilidade mínima de sangramento ou perfuração do esôfago na realização de biópsia.
Nos exames realizados sempre há sobra de material que se torna sem utilidade. Este material restante, que não seria utilizado para diagnóstico, será congelado e posteriormente utilizado para pesquisa científica. O uso deste material não implicará em riscos adicionais para você, nem exigirá que se submeta a qualquer procedimento adicional. Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa deste Hospital e todo estudo que vier a utilizar este material será previamente apresentado à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

O Sr(a) terá acesso a qualquer momento as informações sobre os procedimentos riscos e benefíciosrelacionados à pesquisa, inclusive para solucionar dúvidas que não tenham lhe ocorrido anteriormente.

O Sr(a) tem liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo ao tratamento.

Todos os dados obtidos serão conservados sob sigilo, sendo sua identidade preservada. Os dados obtidos estarão a sua disposição e/ou do representante legal devidamente credenciado, de acordo com normas vigentes.

No Serviço de Cirurgia do Esôfago, ICHC – 9º andar, o Sr(a) terá a possibilidade de assistência e, se necessário, internação no Hospital das Clínicas da FMUSP para o tratamento de qualquer complicação ou dano a saúde decorrido da Pesquisa.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Prof. Dr. Ivan Cecconello – R. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – ICHC – 9º andar sala 9074 – Fone: 3082-8832 r. 107

Dr.Marcelo de Oliveira - . Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – ICHC – 9º andar sala 9074 – Fone: 3082-8832 r. 107

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

_____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

_____

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

Anexo IV – TCLE Estômago

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

GRUPO DE ESTUDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE .:..... .....

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 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **"Alterações genéticas do câncer de estômago e sua correlação com a clínica e patologia."**

PESQUISADOR: Joaquim José Gama-Rodrigues

CARGO/FUNÇÃO:. Prof. Associado INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 9.273

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo e Colo-proctologia

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO XX RISCO MÍNIMO ☐

RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como conseqüência imediata ou tardia do estudo)

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : Cinco anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO

Esta pesquisa tem o objetivo de estudar os genes que podem causar câncer de estômago, e se estes genes poderiam ser usados no dia a dia pelo médico como por exemplo, auxiliando no diagnóstico da doença em uma fase precoce o que pode levar a uma melhorara no resultado do tratamento de pacientes com esta doença.

Os procedimentos realizados diretamente sobre o paciente são de coleta de tecidos (espécimes) durante, por exemplo, uma cirurgia, ou de sangue coletados antes da cirurgia. Os tecidos e amostras serão identificados através de números, e o nome dos pacientes não serão revelados de forma alguma, para que se possa assegurar a privacidade dos mesmos e de seus familiares. Não haverá nenhum tipo de procedimento experimental sobre o paciente. Estes materiais ou tecidos serão utilizados em análise genética / biologia molecular, utilizando diversas metodologias, mas estas análises não influirão no tratamento e não trarão nenhum tipo de risco para o paciente.

Praticamente os desconfortos e riscos são mínimos, ou seja, são desprezíveis para o paciente. Uma vez que a pesquisa envolve a coleta de material, como sangue ou tecido de lesões operadas, para análise genética.

São vários os potenciais benéficos que esta pesquisa pode trazer, mas o principal é que por entender melhor o que causa a doença, os médicos poderão vir a ter condições de fazer o diagnóstico e tratamento de maneira mais eficiente do que como vem sendo feitas.

O paciente pode ficar seguro, então, que esta pesquisa não envolve nenhum tipo de procedimento clínico ou cirúrgico sobre o indivíduo, e não fará nenhum tipo de intervenção genética nos indivíduos envolvidos nas pesquisas.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO

1. Toda a equipe de pesquisa está à sua inteira disposição, a qualquer tempo, para esclarecer qualquer dúvida sobre riscos ou benefícios relacionados à pesquisa.

2. O paciente tem toda a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo e isto não trará nenhum tipo de prejuízo ao seu acompanhamento médico.

3. Todos os dados e informações individuais, ou que caracterizem um indivíduo desta pesquisa serão mantidas em segredo, não haverá violação da privacidade de nenhum paciente.

4. Este trabalho não traz qualquer risco adicional à saúde do paciente.

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS

Prof. Joaquim J. Gama-Rodrigues

Prof. Fábio Lopasso

Prof. Kiyoshi Iriya

Prof. José Eduardo Krieger

Dra. Adriana Vaz Safatle-Ribeiro

Dr. Carlos Eduardo Jacob

Dr. Marcelo Eidi Nita

Dr. Osmar Kenji Yagi

Dr. Rodrigo Perez

Dr. Ulysses Ribeiro Jr.

Dárcio Matenhauer Lehrbach

Kátia Adriana Tessima Franco

Gladis Mosseri

Uana Maria Miguel Jorge

Maria Fernanda Pimentel de Carvalho

Secretaria da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo

Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Av. Dr. Enéas Carvalho Aguiar, 255 - 9º Andar – CEP 04619-035 São Paulo, SP. Telefone: 0xx 11 3082 8832

Prof. José Eduardo Krieger - Diretor do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular - INCOR - TEL: 3069-5068

Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 CEP 05403-000 Bairro Cerqueira César, São Paulo – SP

Prof. Kiyoshi Iriya – Professor Associado do Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da FMUSP

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

_____

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200__.

_____

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

_____

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO V – TCLE MERCK SHARP & DOHME

CONSENTIMENTO INFORMADO

TITULO: Estudo Multicêntrico, Randomizado, com Grupos Paralelos, Controlado por Placebo, Duplo-Cego, Conduzido Em Condições de Subsidiária Cega, para Determinar o Efeito de 156 Semanas de Tratamento com MK-0966 na Recorrência de Pólipos Neoplásicos do Intestino Grosso em Pacientes com um Histórico de Adenomas Colorretais.

PROTOCOLO N°: 122-02 B#_____AN#

Você foi convidado a participar de um estudo de pesquisa. Você precisará decidir se quer participar ou não. Por favor, fique a vontade para tomar sua decisão. Leia cuidadosamente o que segue e pergunte ao medico do estudo qualquer duvida que você possa ter. 0 estudo esta sendo conduzido pela Merck & Co., Inc.

Porque este estudo esta sendo feito?

A finalidade deste estudo e verificar se o MK-0966 tem um efeito sobre a recorrência de adenomas colorretais. Uma outra finalidade a testar a segurança do medicamento em investigação, MK-0966.

Quem não poderá participar do estudo ?

- Você não poderá estar no estudo se:
- Você tiver menos de 40 anos de idade.
- Você estiver grávida. Se tiver potencial para engravidar deverá usar pílulas anticoncepcionais ou métodos contraceptivos de barreira (mica durante o estudo).
- Você teve um acidente vascular cerebral (AVC) ou um mini-AVC temporário nos últimos 2 anos.
- Você foi diagnosticado com uma síndrome específica hereditária de pólipo do intestino grosso . 0 seu medico do estudo poderá determinar isso com você.
- Você teve um pólipo (adenoma) pré-canceroso do intestino grosso antes dos 35 anos de idade.
- Você teve hepatite ou doença hepática nos últimos 2 anos.
- Você foi submetido a uma ressecção do intestino grosso ou delgado.
- Você esteve tomando certas medicações, e/ou pode precisar continuar tomando essas medicações: aspirina em alta dosagem, antiinflamatórios não-esteroidais (AINEs) crônicos, anticoagulantes (p. ex., warfarina), corticosteróides com certas exceções. (0 seu medico do estudo revisará essas medicações com você).
- Nas últimas 4 semanas você participou de um outro estudo clínico.
- Você foi tratado com um medicamento ativo em um estudo clínico para prevenção de câncer nos últimos 4 anos.
- Você doou sangue nas últimas 4 semanas, ou não poderá evitar doar sangue durante o estudo.
- Você for mentalmente ou legalmente incapaz, ou não puder assinar o Consentimento Informado.

- Voce necessitar de terapia anticoagulante.
- Você tiver hipertensão não controlada.
- Você tiver angina grave ou insuficiência cardíaca congestiva.
- Você tiver um histórico de câncer que não atende uma das exceções estritamente especificadas pelo protocolo de estudo que o medico deste estudo discutira com você.
- Você tiver um histórico de doença inflamatória do intestino (colite ulcerativa ou doença de Crohn).
- Você tiver um resultado de teste positivo para sangue oculto em fezes.
- Você tiver um teste laboratorial de segurança anormal para sangue ou urina que o medico do estudo considera clinicamente significante.
- Você e alérgico ao paracetamol.
- Você atualmente faz use de drogas ilícitas ou tem um histórico de abuso de álcool ou de drogas.
- Pode haver ainda outras razoes pelas quais você não poderá participar deste estudo, que serão discutidas com você pelo medico do estudo ou sua equipe.

O que eu terei de fazer? Quais são as exigências para mim?

- médico do estudo ou sua equipe perguntara sobre o seu histórico medico e examinara você. Você recebera MK-0966 ou placebo (um comprimido que se parece com MK-0966 mas não contem nenhum ingrediente ativo – você terá uma chance em três de receber placebo). Será pedido que você vá ao medico cerca de 13 vezes. Em cada visita, o medico do estudo ou alguém de sua equipe poderá fazer algum ou todos os seguintes procedimentos:
- Rever os critérios de entrada e os procedimentos do estudo.
- Perguntar sobre as medicações que você estiver tomando e o seu histórico medico
- Perguntar sobre experiências adversas que você tenha tido.
- Um exame físico e/ou verificar sinais vitais e peso.
- Coletar amostras de urina e sangue para dosagens hematológicas, bioquímica sérica / urina e microscopia urinaria a cada visita. Todas as amostras serão enviadas para "Medical Research Laboratories (MRL) - 2 Tesseneer Driver – Highland Heights, KY 41076", nos Estados Unidos
- Fazer um eletrocardiograma (ECG) (só uma vez) Teste de sangue oculto nas fezes (só uma vez)
- Colonoscopia com biópsia (na entrada e ao final do Ano 1 e do Ano 3) . 0 endoscopista examinara o intestino grosso usando um instrumento chamado colonosc6pio. Você precisara tomar uma preparação líquida para limpar completamente o seu intestino e devera usar s6mente uma dieta líquida pura nas 8 horas antes do procedimento. Poderá ser dado a você um sedativo para melhorar o desconforto deste procedimento. 0 investigador discutira isso com você. Se forem encontrados p6lipos durante a colonoscopia, eles serão removidos e analisados no Laborat6rio Rawet de Anatomia Patol6gica em São Paulo e posteriormente no MRL.

Caso você concorde obter uma amostra de sangue na Visita 2 (aproximadamente 2 colheres das de chá) que será analisada pela Merck & Co., Inc. ou outros pesquisadores aprovados pela Merck para testes futuros não especificados, tal como estudar o desenvolvimento de adenomas colorretais. Este sangue será armazenado por um longo tempo pela Merck ou seu agente. A Merck gostaria de aprender mais sobre como diferenças entre pessoas determinam sua resposta a um medicamento ou uma doença. Isto poderia incluir, mas não esta limitado a analise de DNA (material genético). Você não será identificado pelo nome em qualquer publicarão dos resultados desse estudo. Quaisquer resultados que identifiquem você imediatamente, somente serão liberados com o seu consentimento por escrito. Os resultados da pesquisa não serão fornecidos a você, e você não saberá que testes serão feitos ou quando os testes serão feitos. **Mesmo não concordando, você poderá entrar no estudo.**

A medicação do estudo e o paracetamol serão distribuídos. Instruções de como usá-los será dada pelo coordenador e/ou seu medico. Você será responsável por devolver todas as medicações não utilizadas em cada visita clínica.

O que se sabe sobre este (s) medicamento (s) ?
A partir de 31 de marro de 1998, o medicamento já foi usado em 5435 indivíduos.

Quanto tempo ficarei no estudo ?
Você ficara no estudo cerca de 3 anos, e verá o medico a cada quatro meses, aproximadamente.

Quantas pessoas estarão participando do estudo ? Cerca de 2428 pessoas participarão do estudo.
Quais eventos adversos (ruins) podem ocorrer comigo, participando do estudo ?

Os seguintes eventos adversos foram relatados por pessoas que tomaram **MK-0966** em estudos anteriores ou foram observados em experiências com animais:

Possíveis efeitos colaterais com o use do MK-0966 podem incluir: cefaléia, boca seca, lesões na boca, azia, diarréia, desconforto abdominal, náusea, refluxo acido, vomito, sonolência, tontura, sangue nas fezes, falta de fôlego, função anormal do fígado, retenção de líquido com edema, hipertensão arterial, prurido, infecção do trato respirat6rio superior, e sintomas semelhantes à virose.

Consentimento Genérico Internacional

- Efeitos colaterais associados ao paracetamol foram relatados, e o seu medico pode revisá-los com você.
- O procedimento da colonoscopia pode envolver algum desconforto e mais raramente complicações que incluem perfuração e/ou sangramento que podem requerer cirurgia. Quando e feita uma biópsia ou uma polipectomia durante a colonoscopia pode ocorrer, **embora muito raramente,** sangramento ou infecção. 0 paciente não poderá dirigir após o procedimento, devendo tomar providencias quanto ao transporte de retorno para casa.
- Pode haver dor mínima e/ou hematoma no local onde o sangue for retirado.

- Um estudo recente com o MK-966 (rofecoxib; VIOXX) 50 mg uma vez ao dia comparado a outro antiinflamatório (naproxeno — 500mg 2vezes/dia) resultou em um menor número de úlceras e sangramentos do estomago dentre os pacientes tratados com rofecoxib. No mesmo estudo, dentre os pacientes tratados com outro antiinflamatório (naproxeno) , alguns eventos cardiovasculares (como ataque cardíaco, derrame) ocorreram, menos freqüente, quando comparado aos pacientes tratados com o MK-966. Em todos os outros estudos a incidência desses eventos cardiovasculares dentre os pacientes tratados com MK-966 foi a mesma que os pacientes tratados com outros antiinflamatórios não esteroidais ou placebo.
- Poderão haver outros efeitos adversos que não são conhecidos atualmente sobre o MK-966, inclusive desconhecendo-se o seu efeito sobre a gravidez e o bebe. Podem haver outros efeitos adversos menos comuns, os quais o seu medico poderá identificar a você.

Se eu tiver algum evento adverso, quem pagara os médicos e despesas hospitalares?

Caso você apresente algum evento adverso resultante do medicamento em estudo, a Merck & Co., Inc. ira providenciar o reembolso para o pagamento das despesas com o tratamento medico, incluindo hospital, medico e custos de testes laboratoriais. Se houver evidencia de dano definitivamente relacionado ao use da medicação em estudo, o voluntário tem direito a indenização correspondente aos danos ocorridos.

Que benefícios posso esperar?

Se o medicamento agir, você poderá ter algum benefício. Por outro lado, poderá não acontecer isto e não haver benefício. Você poderá estar recebendo um medicamento que não contem qualquer ingrediente ativo, e que não oferecera nenhum benefício.

Há outros medicamentos que eu posso tomar ou coisas que posso fazer para minha condição/doença, se eu não quiser participar do estudo ?

- Não há atualmente nenhum medicamento prescrito para a prevenção de adenomas colorretais esporádicos. 0 que você poderá fazer e ser submetido a colonoscopia nos intervalos de tempo recomendados pelo seu medico para monitorar a recorrência de adenomas. Alem disso, o seu medico poderá orientar sua dieta.

Como uma alternativa ao MK-0966, você não poderá tomar nenhum medicamento.

Quem poderá ver meus registros e saber que estou neste estudo ?
A menos que sejam requeridos por lei, apenas o investigador, o patrocinador (Merck & Co.,Inc.), agendas governamentais regutatórias (US Food & Drug Administration – FDA), agencias regulatórias de outros paises e Ministério da Saúde), e pelo Comitê de Revisão e Comissão de Ética irão ter acesso a dados confidenciais, os quais identificam você pelo nome. Os resultados da pesquisa reuniões ou em publicações, no entanto apresentações.

Todo material biológico coletado dos pacientes será utilizado apenas neste estudo para realização dos exames laboratoriais especificados no próprio protocolo. Este material não será utilizado em outros estudos ou para outros fins

Serei informado sobre novas descobertas a respeito do medicamento durante o estudo ?
Você será informado, de maneira oportuna, sobre qualquer nova informação significativa que possa afetar sua vontade de permanecer neste estudo.

Quem eu devo procurar se tiver perguntas?
Para perguntas sobre seus direitos como paciente de um estudo clínico, entre em contato com Miriam K. Souza , no telefone 5573- 4443 . Com Dr. Frederico Marques (9625-0751), Dra. Manoela Sousa (9601-3395) ou com Dra. Angelita Gama (3052-1351) ou comparecer ao local onde foi atendido pelo seu medico.

Para perguntas sobre o estudo em si, entre em contato com: Dra. Angelita Gama (3052-1351), Dr. Frederico Marques (9625-0751), Dra. Manoela Sousa (9601-3395), com Miriam K. Souza, no telefone 5573- 4443 ou comparecer ao local onde foi atendido pelo seu medico.

Se você sofrer um dano relacionado ao estudo, entre em contato com Dr. Frederico Marques (9625-0751), Dra. Manoela Sousa (9601-3395) ou Dra. Angelita Gama (3052-1351) ou comparecer ao local onde foi atendido pelo seu medico.

Posso me recusar a participar do estudo e pode ser pedido que eu deixe o estudo?
Sua participação neste estudo e voluntária. Você pode escolher não fazer parte do estudo, ou ainda, pode deixá-lo a qualquer momento. Você não perdera qualquer benefício a que tenha direito. Se você deixar o estudo, você poderá receber o tratamento padrão para esta condirão. Você não será impedido de participar de estudos futuros.

Este estudo esta sendo patrocinado pela Merck & Co., Inc.

Pode ser pedido a você que deixe o estudo, pelo medico do estudo ou pela Merck & Co, Inc., sem seu consentimento, se você precisar de outro tratamento, se você não seguir o plano do estudo, se você tiver um dano relacionado ao estudo ou por qualquer outra razão. Se você deixar o estudo, o medico pedira para examiná-lo e fazer alguns testes finais.

Você recebera uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

Eu li e entendi este formulário de consentimento. Todas as minhas perguntas foram respondidas. Participarei voluntariamente deste estudo.

Nome do Voluntário

Assinatura do Voluntário

Assinatura da Pessoa que conduziu o Consentimento

Assinatura da Testemunha (se necessário)

Assinatura do Medico Responsável

Concordo que colete uma amostra de sangue total na Visita 2 para futuros testes genéticos
Nome do Voluntário:
Assinatura do Voluntário:
Data:

Anexo IV – Questionário utilizado pelos entrevistadores

QUESTIONÁRIO AO ENTREVISTADOR

Avaliação do entrevistador sobre o processo de obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido(TCLE)

PROJETO:

TOTAL DE CANDIDATOS ENTREVISTADOS (APROXIMADAMENTE): _____

1 - QUAL A SUA FORMAÇÃO?): _____

2- VOCÊ TEVE PARTICIPAÇÃO COMO ENTREVISTADOR EM OUTROS PROJETOS DE PESQUISA CLÍNICA?

Sim ☐ Não ☐ Se sim, quantos? _____

3- QUANTOS CANDIDATOS LERAM O (TCLE) ANTES DE ASSINÁ-LO?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

4- QUANTOS CANDIDATOS PEDIRAM À VOCÊ PARA LER O TCLE PARA ELES?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

5- VOCÊ LEU O TERMO PARA CADA CANDIDATO?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

6- QUANTOS CANDIDATOS ASSINARAM SEM LER O TCLE?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

7 – QUANTOS CANDIDATOS RECEBERAM UMA CÓPIA DO TCLE?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

8 – QUANTOS CANDIDATOS PREFERIRAM OUVIR A SUA EXPLICAÇÃO À LER O TCLE?

0% ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐
60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% ☐

Referências bibliográficas

1- Forattini OP. Pesquisa em saúde pública – *Revista de saúde pública*, 1995; 29(2): 81-88.

2- Hossne WS, Vieira S. Experimentação com seres humanos. In Segre,M. Cohen,C. *Bioética*- SP EDUSP 1995: 127-46.

3- Brasil. Constituição 1988 *Constituição da República Federativa do Brasil Brasília – DF 05/10/1988*

4- Brasil. Lei Nº. 8078. 1990. *Código de Defesa do Consumidor. Brasília – DF 11/09/1990*

5- Brasil. Resolução. 1996. *Resolução Nacional Conselho Nacional de Saúde nº196 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília – DF. (Diário Oficial da União 16/10/1996)*.

6- Kipper DJ, Marques CC, Feijó A. Ética em Pesquisa: reflexões. EDIPUCRS, Porto Alegre, 2003:31.

7- Kiev A. A History of Informed Consent Doctrine. *Applied Clinical Trials*, 1993: May; 56-9.

8- Getz KA. Informed Consent Process: A Survey of Subjects Assesses Strengths and Weaknesses. *Applied Clinical Trials*, 2002: Nov; 30-6.

9- Shalala D. Protecting Research Subjects – What Must Be Done. *New England Journal of Medicine* 2000;343(11):808-10

10- Dunn C, Chadwick G. Protecting Study Volunteers in Research. *CenterWatch, Inc 2nd ed, Boston*, MA, 1999

11- Clotet J, Goldin JR, Francisconi CF. *Consentimento informado e a sua prática na assistência e pesquisa no Brasil*, EDIPUCRS, 2000:9

12- Glancszpigel D. Clinical Trials in Latin America. *Applied Clinical Trials*. 2003:May;38-41

13- Nascimento I. País vira referência em pesquisa clínica. *Gazeta Mercantil*, São Paulo 2003 Jun. 23. Caderno A15

14- Freitas CB, Lobo M. Cadernos de Ética em Pesquisa, 2000. Disponível em: http://www.unisc.br/pesquisa/cep/caderno7.pdf

15- Woollen S. Regulatory Audits and Monitoring. In: Mayo Clinic Clinical Trials Research Forthcoming Issues Conference; October 2001

16- International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) Guidelines for Good Clinical Practice (GCP). 01/05/1996. Disponível em: http://www.ich.org

17- Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC. Quality of informed consent in cancer clinical trial, across sectional survey. *Lancet*, 2001; 358:1772-77.

18- Mason SA, Allmark PJ. Obtaining informed consent to neonatal randomized controlled trials – interviewers with parents and clinicians in the Euricon study. *Lancet* 2000; 356:2045-51.

19- Hopper KD, Tem H, Ave TR, Hartzel J. Informed consent forms for clinical and research imaging procedures: how much do patients understand? *Am J Roentgenol* 1995;164(2):493-6

20- Riecken HW, Ravich R. Informed consent to biomedical research in veterans administration hospitals. *JAMA* 1982;248(3):344-8

21- Lavados,M. Salas SP. Ethical problems in the biomedical research in veterans sent to the Ethical Committee of the Escuela de Medicina de la Pontifícia Universidad Católica de Chile. *Rev Med Chil* 1997; 125(9)1011-8.

22- Lynoe N, Hyder Z, Chowdrury M, Ekstrom L. Obtaining informed consent in Bangladesh*. N. Engl. F Med* 2001:344-460

23- Fitzgerald, DW, Marotte C, Verdier, RI, Johnson WD, Pape, JW. Comprehension during informed consent in a less-developed country. *Lancet* 2002;360:1301-2

24- Mackintosh DR, Molloy VJ. Opportunities to improve informed consent: Frequently observed problems in processes and content. *Applied Cinical Trials* 2003; May: 42-8.

25- Hochhauser M. The informed consent form: Document development and evaluation. *Drug Information Journal*, 2000; 34(4):1309-17.

26- Zanecchia D. Writing readable informed consent forms. *Applied Clinical Trials* 1992; Sep: 52-62.

27- Hochhauser, M. Writing and understand research consent forms. *Applied Clinical Trials* 1997; May: 66-73.

28- Código de Nuremberg. 1947. *Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals*. Control Council Law 1946, April. 10(2):181-182

29- Declaração Universal dos Direitos Humanos. (ONU 10/12/1948)

30- Helsinque. 1964 Declaração de Helsinque *World Medical Association. Declaration of Helsink*i. Disponível em: http://www.wma.net

31- Acordo internacional sobre os direitos civis e políticos (ONU – 1966)

32- CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects Geneva: Word Health Organization (WHO) 1982

33- CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects Geneva: Word Health Organization (WHO) 1993

34- Diretrizes internacionais para revisão ética de estudos epidemiológicos (CIOMS 1991)

35- Matte U, Goldim JR. Pesquisa em saúde: aspectos éticos e metodológicos envolvidos na avaliação de projetos de pesquisa. *Revista HCPA* 1995; 15(2): 135

36- Raymundo MM, Matte U, Goldim JR. Consentimento Informado e avaliação de projetos de pesquisa no período de 1996 a 1997. *Revista HCPA* 1998; 18(supl): 30-1.

37- Faden RR, Beuchamp TL. A history and theory of informed consent. New York: Oxford 1986:116-7.

38- Osler W, Beaumont W. In: Beamont . Experiments and observations on the gastric juice and the physiology of digestion. Mineola, NY: Dover 1996[1833]: xii.

39- Lock S. Research ethics – A brief historical review to 1965. *J. Intern Med* 1995; 238:513-20.

40- Vieira S, Hossne WS. Experimentação em seres humanos. Moderna, 1987:14-16.

41- Baker R. A theory of international bioethics: the negotiable and the non-negotiable. *Kennedy Institute of Ethics Journal* 1988; 8(3):233-74.

42- Kennedy I, Grubb A. Medical Law: Text and Materials. London Buttweworth;1989:847-69.

43- *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control* Council Law No. 10. Nuremberg, October 1949. Washington, D.C.: U.S. G.P.O, 1949–1953.]

44- Fortes PAC. Ética e Saúde: questões éticas, deontológicas e legais, tomada de decisões, autonomia e direitos do paciente, estudos de caso. São Paulo: EDUSP; 1998:105-19.

45- Tóquio – Japão. 1975 Declaração de Helsinque 29ª Assembléia médica mundial *World Medical Association. Declaration of Helsinki*. Disponível em: http://www.wma.net/e/

46- Veneza – Itália. 1983. Declaração de Helsinque 35ª Assembléia médica mundial – *World Medical Association. Declaration of Helsinki*. Disponível em: http://www.wma.net/e/

47- Hong Kong. 1989. *Declaração de Helsinque* 41ª Assembléia médica mundial *World Medical Association. Declaration of Helsinki*. Disponível em: http://www.wma.net/e/

48- Somerset West – República da África do Sul 1996 Declaração de Helsinque 48ª Assembléia médica mundial *World Medical Association. Declaration of Helsinki*. Disponível em: http://www.wma.net/e/

49- Edimburgo – Escócia. 2000. Declaração de Helsinque 52ª Assembléia médica mundiaal – *World Medical Association. Declaration of* Helsinki. Dispinível em: http://www.wma.net/e/

50- The Belmont Report - Office of the Secretary – Ethical Principles and Guidelines for the protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979 April 18.

51- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 4 ed New York: University Press, 1994

52- Saunders CM, Baum M, Houghton J. Consent, research and the doctor-patient relationship. In Gillon R, editor. Principles of health care ethics. London John Wiley & Sons 1994:457-70.

53- Loevinger J. The meaning and measurement of ego development. *The American Psychologist* 1966;21(3)

54- Piaget J. Le jugement moral de L'enfant. *PUF*, 7 Paris, 1973.

55- Kohlberg L. Essays on moral development: Vol. I. The philosophy of moral development: moral stages and the idea of justice. *Harper and Row*, 12, New York, 1981.

56- Turiel E, Hildebrant C, Wainryb C. Judging social issues: difficulties, inconsistencies and consistencies. *Monograph of the Society for Research in Child Development*. V. 56(2), p. 1-87, 1991.

57- Roth LH, Meisel A, Lidz CW. Tests of competency to consent to treatment. *Am J Psychiatry* 1977; 134(2):279-284.

58- Moreira, DA. Analfabetismo funcional: introdução ao problema. FEA USP E FECAP 2000. Disponível em: http://www.ipm.org.br/an_bib.php

59- Instituto Paulo Montenegro, IPM. Disponível em: http://ipm.org.br

60- Indicador Nacional de Analfabetismo Funcional, INAF-3. Disponível em: http://www.ipm.org.br/an_ind.php

61- Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlisted personnel. Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station, 1975.

62- Flesch R. The Art of readable writing. New York. Cliffs Notes, 1994

63- Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL. Readability Standards for Informed-Consent Forms as Compared with Actual Readability. N Engl J Med 2003; 348:721-6.

64- Goldim JR, Clotet J, Ribeiro JP. A compreensão de termos de consentimento informado. A possibilidade do uso dos índices de legibilidade em língua portuguesa. Tema livre apresentado no I Congresso de Bioética do Cone Sul e III Congresso Brasileiro de Bioética. Porto Alegre, 2000.

65- Kennedy Institute of ethics. *Bioethics thesaurus*. Washington: Georgetown 1995:44.

66- Brasil. Lei. 1971. *Lei de Diretrizes e Bases do Ministério da Educação – n. 5692.* 1971. Brasília.

67- Brasil. Lei. 1996.*Lei de Diretrizes e Bases do Ministério da Educação – n. 9394*.1996. Brasília.

68- Flash-Kincaid score. Microsoft Word. Windows 2000.

69- Flash Reading Ease. Microsoft Word. Windows 2000.

70- Bussab WO, Morettin PA. (2003). *Estatística Básica – Métodos Quantitativos*. 2003. 5ª ed. São Paulo: Editora Saraiva.

71- Amon J. *Estatística para psicólogos* I. Vol I. 1997. Ed. Pirâmide. Paris.

72- Meireles AM, Maroco J. *Texto de apoio para matemática das ciências humanas*. 2003. Grupo de Estatística e Matemática do Instituto Superior de Psicologia aplicada. Beja – Portugal. Disponível em: http://www.ispa.pt/gem/texto%20de%20apoio%20MCH2.pdf

73- Muñoz DR, Fortes PAC. O princípio da autonomia e o consentimento livre e esclarecido. In: Conselho Federal de Medicina. Iniciação a Bioética. 1998.

74- Pessine L, Barchifontaine. CP. Problemas atuais de bioética. 4º edição. São Paulo: Editora Loyola; 1997.

75- Segre M, Cohen C. Definição de valores, moral, eticidade e ética. Bioética. São Paulo: EDUSP; 1995.

76- Segre M, Silva FL, Schramm FR. Contexto histórico, semântico e filosófico do princípio da autonomia. Bioéitca. 1998; 6:15-23.

77- Luna F. Paternalism and the argument from illiteracy, Biomedics 1995; 9(3/4):283-90.

78- Stich TG. Armstrong WB. Adult literacy in the United States. Disponível em: http://www.nald.ca/fulltext/adlitus/cover.htm

79- Buswell G, How adults Read. *Supplementary Educations Monographs*. 1937; Number 5. Chicago. University of Chicago Press.

80- Kirsch I, Jungeblut A. Literacy: Profiles of America's Young Adults. Princeton, NJ: Education Testing Service, National Assessment of Educations Progress.1986.

81- US Dept of Education. National Center for Education Statistics. 1992 National Adult Literacy Survey: An Overview. Working paper no.1999-09a, by Lynn Jenkins and Stéphane Baldi. Project Oficcer, Alex Sedlacek. Washington, DC. Disponível em: http://nces.ed.gov/naal/design/about92.asp

82- Literacy, Economy and Society. Results of the first International Adult Literacy Survey. Statistics Canada; OECD. Paris: OECD, 1995.

83- Literacy Skills for the Knowledge Society. Further Results from the International Adult Literacy Survey. OECD; Statistics Canada; Human Resources Development Canada. Paris: OECD, 1997.

84- Literacy in the information age. Final Report of the international adult literacy survey. Ottawa, Canada: Renouf publishing company ltd., 2000.

85- United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization – UNESCO. Disponível em: http://www.unesco.org/

86- Imel S. Workpalce literacy programs. Colombus, OH. ERIC Clearinghouse on adult career and vocational educations. Eric Digest 70. 1988.

87- Bruennig JC. Workplace illiteracy: The threat to worker safety. *Occupation Hazzards* 1989; Oct: 118-22.

88- Keller AR. Working without words: the need for workplace literacy. *IABC Communication Word* 1991; Aug: 22-25.

89- Seminário Educação e Empregabilidade. Ministério da Educação. Brasil, 2000 pág.13.

90- Mattson ME, Curb JD, McArdle R, and the Amis and BHAT Research Groups Participation in a clinical trial: the patients' point of view. Controll Clin Trials 1985; 6:156-167.

91- Baines, JPO, Briz, EL, Sanz EU, Sánchez, RT, Torres, NVJ. An analysis of patient information sheets for obtaining informed consent in clinical trials. Med Clin (Barc). 1999 Jan 30;112(3):90-4

92- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. N Eng J Med, 1987 Jul 16;317(3):141-5

93- Veatch RM. The basics of Bioethics. Printice Hall, 2003.

94- Jones JH. *Bad Blood: the Tuskegee Syphilis Experiment*, expanded 1º edition. New York.: Simon & Schuster; 1992.

95- Bernstein PL. Desafio aos deuses: a fascinante história do risco. São Paulo: Campos, 1997:17-71.

96- Arnauld, A; Nicole, P. La lógica o el arte de pensar. Alfaguara, 1987.

97- Lloyd A, Hayes P, Bell PR, Naylor AR. The role of risk and benefit perception in informed consent for surgery. Med Decis Making 2001; mar-abr; 21(2):141-149.

98- Benson. In: Zanini, AC. Compliance. São Paulo: Ipex, 1997; 40.

99- Beecher HK, The powerful placebo. *JAMA* 1955; 159:1602-6.

100- Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344:1594-1602.

101- Kupfer DJ, Frank E. Placebo in clinical trials for depression. Complexity and necessity. *JAMA* 2002; 287:1853-4.

102- Declaração de Gijon. Congresso mundial de Bioética. 2000 jun.

103- Grecco DB. A ética dos ensaios clínicos e a nova versão da declaração de Helsinque: A pressão para as mudanças e os riscos. 2000 [Etifioc. 100c e 37].

104- Carta de Brasília. In: O mundo da saúde, São Paulo, ano 24, nº. 2, Mar/Abr. 2000; 160.

Apêndice

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 12.12.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa ***nº 886/01***, intitulado: **"Perfil da expressão gênica no câncer colorretal e suas aplicações clínicas"**, apresentado pelo(a) pesquisador(a) PROFA. DRA. ANGELITA HABR-GAMA, do Departamento de GASTROENTEROLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 12 de Dezembro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *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").*

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 12.12.01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa ***nº 903/01***, intitulado: **"Perfil genético do carcinoma epidermóide do esôfago: Aplicações clínicas"**, apresentado pelos(a) pesquisadores(a) PROF. DR. IVAN CECCONELLO e DR. MARCELO AUGUSTO DE OLIVEIRA, do Departamento de GASTROENTEROLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 12 de Dezembro de 2001.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *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").*

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
D A
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO – BRASIL
DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 11/07/01, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa ***nº 222/01***, intitulado: **"Alterações genéticas do câncer de estômago e sua correlação com a clínica e patologia"**, apresentado pelo(a) pesquisador(a) Prof. Dr. Joaquim José Gama-Rodrigues, do Departamento de Gastroenterologia, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

CAPPesq, 11 de julho de 2001.

p/ **PROF. DR. JORGE KALIL FILHO**
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *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")*

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3671
SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 24-08-2000, **APROVOU Emenda nº 122-02 versão datada de 22-05-2000** referente ao Protocolo de Pesquisa nº 188/00 intitulado: **"Estudo multicêntrico, randomizado, de grupos paralelos, controlado com placebo, duplo-cego, com subsidiária cega, para determinar o efeito de 156 semanas de tratamento com MK-0966, na recorrência de pólipos neoplásicos do intestino grosso, em pacientes com um histórico de adenoma colorretal"**, apresentado pelo(a) pesquisador(a) **Profª Drª Angelita Habr-Gama**, do Departamento de Gastroenterologia, bem como **novo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Genérico Internacional Final**.

CAPPesq, 28 de Agosto de 2000.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO
Presidente da Comissão Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: ***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").***