

Carine Martins

Estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de
animais no ensino e na pesquisa biomédica

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Prof. Dr. Eduardo Massad

São Paulo

2019

Carine Martins

Estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de
animais no ensino e na pesquisa biomédica

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Mestre em
Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental
Prof. Dr. Eduardo Massad

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Martins, Carine

Estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de animais no ensino e na pesquisa biomédica / Carine Martins. -- São Paulo, 2019.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Eduardo Massad.

Descritores: 1.Pesquisa 2.Controle social formal
3.Seres humanos 4.Modélos animais 5.Ética em pesquisa

USP/FM/DBD-221/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este trabalho a minha mãe, que sempre acreditou em mim, desde meus primeiros passos até os mais altos voos. Alma bondosa e caridosa, foram muitas abdições, solidão, saudades e orações para que eu realizasse mais este sonho. Sem você nada teria acontecido, sem você nada teria o mesmo sentido.

Ao meu pai, “in memoriam”, exemplo de pessoa estudiosa e de ímpar inteligência, sempre buscava o meu melhor, me instigava a raciocinar, pensar além dos horizontes...tanto aprendi que, fui capaz de concluir este estudo, obrigada pelo seu discernimento, proteção e amor.

Agradecimento

A Deus, por ter me dado sabedoria, inteligência, saúde e paz para que eu pudesse concluir o mestrado.

À minha mãe em especial por ter doado cada suspiro de sua vida em todos meus sonhos.

Ao meu pai, que me deixou de herança a perseverança pelos estudos.

Ao meu marido Murilo Silvy, homem sensato, de coração amoroso, que no decorrer dos estudos, sentiu saudades, mas que sempre me apoiou, em todas minhas escolhas. Meu eterno amor e gratidão.

À minha família, que estenderam mãos, braços e todo corpo para me ajudar nesta jornada. Doação de amor maior encontrei em seus braços, Tia Dalva, Tio Paulo, Gabriel, Zeca e tia Zilda, agradeço cada sorriso, cada conversa, cada auxílio e cada pão. Em especial, agradeço Carolina Gomes pela paciência em me ajudar e amizade. Sandra Suplicy, amiga, irmã e mãe, com ela chorei, sorri e venci. Tio Clóvis, Tia Inês, Thais, sem este tio nada disso teria acontecido em minha vida, foi através de seu coração e sensibilidade em me ajudar que aqui cheguei, a você meu tio eu daria o céu. Tia Inês sempre carinhosa e Thais prima amiga, sei que sempre poderei contar com você, obrigada pela sua sensibilidade. Agradeço ao exemplo dado pelo tio Edvaldo Scoton. Carregarei esta jornada na alma e no coração, a todos o meu amor e gratidão.

À Iraci, que gentilmente abriu as portas da sua casa para me auxiliar nesta jornada, minha eterna gratidão.

À Jolie, cachorra amada, que deixei nos braços da avó para que cuidasse dela para mim, aguentou forte minha ausência, envelheceu, mas continua a me trazer alegrias, com seu jeito delicado e dengoso. Desculpa minha ausência, grata pelo seu amor.

Agradeço especialmente ao meu orientador, Prof. Dr. Eduardo Massad, homem de ilibada inteligência e sabedoria, levo na lembrança sua calma e educação, como foi bom ser sua orientanda, não poderia ter escolhido pessoa melhor para me guiar nos estudos, agradeço cada tempo doado, conversas e orientações, seu coração desde o princípio foi bondoso e generoso, obrigada por ter me possibilitando esta chance, por ter acreditado na minha capacidade, obrigada por cada minuto de paciência e ensinamento. Sempre lembrar de ti com carinho e gratidão.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - FMUSP, por me oportunizar aperfeiçoamento gratuito e de excelência.

À Fundação Capes por ter me possibilitado realizar um estudo com auxílio.

À Faculdade de Direito – Universidade de São Paulo, pelas disciplinas e grupo de estudo, lá conheci a grandiosidade da Bioética e por ela me apaixonei.

À Fisiopatologia Experimental que me aceitou como aluna e me orientou para minha melhor formação. Agradeço a coordenadora Elia e a todos do programa, Igor e Gisele, por toda paciência e auxílio.

À turma da DIM e amigos do mestrado, por sempre me ouvirem e me fazer acreditar que eu era capaz, Vilma, Teresa Furlan, Leticia Batista, Ceninha, Silvia, Elsie, Paulo, Edson, José e em especial a Leuda Oliver que dedicou seu tempo, ensinamentos e orientações, minha mais pura gratidão, sem o apoio de todos, tudo teria sido bem mais árduo.

Aos professores, Elza Boiteux, Chao Lung Wen, Reinaldo Ayer e Cláudio Cohen, a jornada com vocês foi muito edificante para o meu crescimento, meu muito obrigada.

Ao amigo Ronaldo Piber, pelo seu carinho e auxílio com meu trabalho.

À amiga Ana Paula Frasca Castelhana, primeiro anjo que me ajudou nesta jornada, me abriu portas e coração, a ti meu eterno carinho.

Às amigas, Renata, Juliana, Stefani, Maria Cristina, Larissa e Nádia.

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	16
3. OBJETIVOS	17
3.1 <i>Objetivo Geral</i>	17
3.2 <i>Objetivos Específicos</i>	17
4. METODOLOGIA	18
4.1 <i>Artigos de Revistas indexadas</i>	20
4.2 <i>Livros</i>	21
5. REVISÃO LITERÁRIA	22
5.1 <i>Normas internacionais que regulamentam as pesquisas que envolvem Seres Humanos</i>	22
5.1.1 Código de Nuremberg	22
5.1.2 Declaração de Helsinki	31
5.1.3 Relatório de Belmont	45
5.1.4 Diretrizes Internacionais e Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco	47
5.2 <i>Regulamentação da pesquisa biomédica envolvendo Seres Humanos no Brasil</i>	48
5.2.1 Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde	48
5.2.2 Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde	49
5.2.3 Sistema CEP e CONEP	50
5.2.4 Outras Resoluções que envolvem Seres Humanos na pesquisa biomédica	55
5.2.5 Resolução 466/12	57
5.2.6 Resolução 510/16	60
5.2.7 Projeto de Lei do Senado de nº 200/2015 (origem); 7082/2017 (em tramite na Câmara dos Deputados)	61
5.3 <i>Documentos regulamentadores da utilização dos animais em Pesquisas Clínicas:</i>	70
5.3.1 Regulamentação da Pesquisa Clínica envolvendo animais no Brasil	73
5.3.2 Lei Arouca, Lei n.11.794/2008:	76
5.4 <i>Da Responsabilidade do Pesquisador</i>	82
5.4.1 Responsabilidade do pesquisador na Lei 11.794/2008 [Lei Arouca]	85
5.4.2 Responsabilidade do pesquisador na Resolução 466/2012 do CNS	87
5.4.3 Responsabilidade do pesquisador no Projeto Lei 7082/2017	90
5.5 <i>Legislação/normas internacionais de pesquisa clínica em Seres Humanos de alguns países</i>	91
5.5.1 Organismos Mundiais	91
5.5.2 América Latina	91
5.5.2.1 Argentina	91
5.5.2.2 Paraguai	91
5.5.2.3 República de Cuba	91
5.5.2.4 México	92

5.5.3. EUA.....	92
5.5.4 Canadá	94
5.5.5. Comunidade Européia.....	94
5.5.5.1. - Reino Unido	94
5.5.5.2. França	95
5.5.5.3. Espanha.....	95
5.5.5.4. Portugal.....	95
5.5.5.5. Itália	95
5.5.5.6. - Suécia.....	96
5.6. <i>Legislação/normas internacionais de pesquisa clínica em animais.....</i>	96
5.6.1. Estado Unidos	96
5.6.2. Austrália.....	96
5.6.3. Europa	96
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	97
7. CONCLUSÃO.....	105
8. ANEXO.....	107
- Anexo A:.....	107
- Anexo B:.....	116
9. BIBLIOGRAFIA.....	136

RESUMO

Martins C. Estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de animais no ensino e na pesquisa biomédica [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

O presente estudo pretende analisar, através da revisão literária, as normas que regulamentam a utilização de seres humanos e de animais no ensino e na pesquisa clínica, fazendo um breve histórico dos documentos internacionais e documentos nacionais até o momento atual. Bem como apresentar, de maneira comparativa, as principais diferenças da norma vigente que regulamenta a pesquisa clínica que envolve seres humanos, Resolução 466/12 e a Lei 11.794/2008 que normatiza o uso dos animais no ensino e na pesquisa em nosso país. Importante mencionar que esse trabalho foi motivado pela observação de que há um enorme hiato no “status” jurídico entre as normas que regem a pesquisa envolvendo seres humanos e a Lei que normatiza o uso de animais no ensino e na Pesquisa. Dessa forma, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, 466/12, por ser uma norma infrajurídica, não tem força de Lei, ao passo que a Lei 11.794/2008, Lei Arouca é uma Lei de âmbito Federal e, portanto, prevê sanções no caso de seu descumprimento. Assim, será questionado a pertinência da criação de uma lei que regulamente a pesquisa que envolve seres humanos no Brasil, para que possa haver a devida punibilidade aos casos antiéticos nas pesquisas clínicas no Brasil.

Descritores: Pesquisa, Controle social formal, Seres humanos, Modelos animais, Ética em pesquisa.

ABSTRACT

Martins C. Comparative studies of the rules that drive the use of human beings and animals in teaching and biomedical researching [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

This study seeks to analyze, through literary review, the norms that regulate the use of humans and animals in teaching and clinical researching, making a brief history of the international and national documents up to the present moment. As well as presenting, in a comparative way, the main differences between the current norm that regulates the clinical research involving human beings, Resolution 466/12, and the one using animals in teaching and research, Law 11.794/2008 (Brazilian legislation). It is important to mention that this work was motivated by the observation that there is a huge gap in the legal status between the norms that rules research involving human beings and the law that regulates the use of animals in teaching and researching. Thus, the resolution of the National Health Councils 466/12, as an infra-legal rule, does not have the force of a law, meanwhile, 11.794/2008 - Arouca Law has the force of a federal law, and because of that, it provides penalties in the event of its non-compliance. Then, the pertinence of the creation of a law regulating research involving human beings in Brazil will be questioned, so there may be due punishment for unethical cases in clinical research.

Descriptors: Research, Social control formal, Humans, Models animal, Ethics research

1. INTRODUÇÃO

A prática científica teve seu início no século XVI, com Galileu Galilei, buscando sempre a verdade na experimentação e na observação. Dessa forma, nasceu a metodologia experimental que deu suporte ao grande desenvolvimento científico que ocorreu nos dois séculos seguintes. Assim, após três séculos, a ciência experimental estava consolidada no mundo, trazendo consigo uma verdadeira Revolução Científica (1).

Desde o século XIX, há relatos de discussões acerca da temática da ética médica nas pesquisas, quando em 1803, Thomas Percival, médico, filósofo e escritor inglês em Manchester, propôs o primeiro código de ética, considerada a mais significativa contribuição para a história da ética médica ocidental, depois de Hipócrates (lembrando que na medicina ocidental, o juramento de Hipócrates tem sido o grande influenciador das normas de conduta médica) (2).

O primeiro código de ética estabelecia preceitos morais para a prática da medicina e da experimentação clínica (3). O Dr. Percival em seu livro, “Medical Ethics” propôs que o médico que desejasse experimentar um novo medicamento, antes deveria questionar outros colegas; suas propostas geraram a criação de órgãos colegiados para a discussão de novos procedimentos realizados em pacientes nos hospitais (4,5).

Até as primeiras décadas do século XX, as questões que surgiram sobre a ética nas pesquisas científicas obedeciam primordialmente à ética do próprio pesquisador. Tais pesquisas trouxeram vários relatos de abusos aos seres humanos, principalmente no período da Segunda Guerra Mundial, ocasião em que médicos nazistas foram julgados criminosos, pois protagonizaram verdadeiras torturas disfarçadas de pesquisa, o que tornou inevitável o surgimento de normas regulamentadoras que colocassem limites aos experimentos (6).

Um dos casos que mais repercutiu nesse período foi o caso do Estudo Tuskegee, nome do centro de saúde onde foi realizado, na cidade de Macon no Alabama, nos anos de 1932 a 1972, em que o Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos realizou uma pesquisa na qual o projeto escrito nunca foi

localizado; com 600 homens negros, maioria analfabeta, nos quais 399 estavam com a doença da sífilis e 201 sem a doença. O objetivo do estudo era o de observar a evolução da doença sem nenhum tratamento (7).

Já o registro publicado que teve mais impacto, logo após a Segunda Guerra Mundial, foi um livro elaborado por Alexander Mitscherlich e Fred Mielke (1978) (8). Nesta obra encontram-se documentos e relatos dos julgamentos de Nuremberg no qual médicos foram submetidos por terem sacrificados vidas humanas em troca de conhecer os limites de tolerância quando submetidos a condições extremas, como a hipotermia, déficit de oxigênio e injeção de germes patogênicos. Nesta época, os crimes médicos tentavam ser justificados e perdoados na escusa de ser uma ética excepcional que vigorara em tempos de guerra (9).

Desta forma, após a Segunda Guerra Mundial, britânicos, franceses e soviéticos assinaram um acordo no Tribunal de Nuremberg e em 1947 surgiu o Código de Nuremberg, a primeira normatização para regulamentar a pesquisa em seres humanos, este documento priorizava a imprescindibilidade do consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa (10).

Contudo, os números de pesquisas com seres humanos continuaram a crescer pelo mundo gerando a necessidade de mais documentos que pudessem regulamentar tais feitos, assim, a Associação Médica Mundial promulgou em 1964 a Declaração de Helsinki, em que fixou a distinção entre experimentação terapêutica e experimentação não terapêutica, além de frisar que o experimento não pode conter nenhum risco considerável ao participante da pesquisa (11).

A Declaração de Helsinki foi considerada um referencial para os demais documentos internacionais de regulamentação da ética em pesquisa, contendo princípios e proteções que devem ser respeitados em qualquer experimento com seres humanos. Ao longo dos anos a Declaração passou por inúmeras revisões, a primeira em 1975, as demais revisões em 1983, 1989, 1996, 2000, 2008 e a última revisão em outubro de 2013, durante a Assembleia Geral da WMA em Fortaleza, sendo considerada a partir de então o único documento oficial (12). A Associação Médica Brasileira se fez presente no grupo de

trabalho para essa revisão da Declaração, juntamente com outras Associações Médicas, como da Alemanha, Japão, África do Sul e Suécia (12).

Casos antiéticos e imorais continuaram a existir, sendo descobertos e denunciados, gerando em 1978 o Relatório de Belmont. Documento este que foi importante para o enfoque ético de abordagem metodológica aos conflitos resultantes das pesquisas com seres humanos (13).

Logo após, em 1981, documentos norteadores para a experimentação com seres humanos surgiram com o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), sob a égide da Organização Mundial de Saúde (OMS), estabelecendo Diretrizes Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos, passando por duas revisões, em 1993 e em 2002, em Genebra (14).

Em 2005, foi aprovada a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco (14).

Estes documentos internacionais citados são verdadeiros norteadores, princípios, são eles que orientavam as ações na pesquisa médica, gerando ética e respeito aos seres humanos. Após este breve relato introdutório sobre o surgimento dos documentos internacionais que regulavam e orientavam as pesquisas científicas que envolviam seres humanos é importante apresentar como ocorreu a Regulamentação da Pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil.

A primeira Resolução do Ministério da Saúde no Brasil que regulamentava a pesquisa em seres humanos se deu em 1988, Resolução 1/88 (CNS), que teve pouco impacto prático, mas já instituía Comitês internos de ética. Sete anos depois, foi notada a necessidade de que a Resolução 1/88 fosse revisada, e em 1995, através de um grupo executivo de trabalho deu-se a elaboração da Resolução de nº 196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, em que ocorreu uma ampliação sobre o tema abordado, a pesquisa clínica que envolve seres humanos (15,16).

A Resolução 196/96 revela uma importância crescente para o desenvolvimento das pesquisas no país, especialmente por instituir um sistema de avaliação de projetos de pesquisa com articulação nacional, consolidado pela criação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) (17). A resolução

estabelece que cada instituição que realiza pesquisa em seres humanos deve constituir um CEP, que será vinculado à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (17).

Após 16 anos de tramitação da Resolução 196/96, esta passou por uma revisão, culminando na 240^a Reunião Ordinária do Conselho Nacional de Saúde, nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012, em que foi revogada a Resolução 196/96 do CNS e substituída pela Resolução 466 de 2012, a qual entrou em vigor em junho de 2013 (18).

A nova Resolução 466/12 trouxe uma ampliação dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos e também o fato de o consentimento livre e esclarecido passar a ser visto como um “processo” que ao final culmina com a assinatura de um termo específico (Resolução 466/12 item IV.1), este foi um grande diferencial para a pesquisa clínica, uma vez que o respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa. Portanto, o consentimento do participante da pesquisa é o documento mais importante para a devida avaliação ética de um estudo que envolve seres humanos (18).

Após quatro anos, ocorreu a edição da Resolução 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde que trata das especificidades éticas das pesquisas nas ciências humanas e sociais e de outras que utilizam de metodologias próprias dessa área. (19)

Assim, de uma forma breve e introdutória foi retratado uma linha do tempo das normas que regulamentam a pesquisa clínica que envolvem seres humanos em nosso país.

Atualmente, tramita o Projeto de Lei nº 7082/2017, com a proposta da deputada Ana Amélia, do Rio Grande do Sul, e dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos, aguarda parecer na Câmara dos Deputados (20).

O Projeto de Lei nº 7082/2017, propõe a primeira lei sobre a realização de pesquisas clínicas no Brasil, a partir de critérios técnicos e éticos (20).

No Brasil há somente resoluções e normativas do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) que

regulamentam a pesquisa clínica que envolve seres humanos. O Projeto de Lei pretende com sua aprovação se tornar a primeira Lei que regulamentará a pesquisa clínica que envolve seres humanos em nosso país (21).

Contudo, na pesquisa clínica, observa-se também a utilização dos animais, que possui uma lei federal dando sustentação jurídica, Lei nº 11.794/2008. Essa Lei, ao contrário da regulamentação das pesquisas clínicas no Brasil envolvendo seres humanos, Resolução 466/12, impõe penalidades ao pesquisador (22).

A responsabilidade jurídica é um conjunto de normas que os indivíduos devem cumprir, e pode ser dividida em três grandes grupos: (i) responsabilidade administrativa; (ii) responsabilidade civil; e, (iii) responsabilidade penal (23).

Nota-se ao analisar as legislações supracitadas, que a responsabilidade do pesquisador nos âmbitos civil e penal é diferente nas pesquisas clínicas que envolvem animais, uma vez que apresenta sanções administrativas, penais e civis, e as que envolvem seres humanos, apenas sanções de caráter administrativo.

O Projeto de Lei 7082/2017, em trâmite, uma vez sancionado, regulamentará a pesquisa clínica no Brasil que envolve seres humanos, instituirá o Sistema Nacional de Ética e Pesquisa Clínica com Seres Humanos (artigo 5 do PL 7082/17) e aplicará sanções administrativas, penais e civis ao pesquisador (24).

A Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, órgão vinculado ao Ministério da Saúde é um ato administrativo normativo e como tal não é lei, conseqüentemente não lhe são conferidos poderes para aplicar a fiscalização ou qualquer tipo de punibilidade (25).

Com o advento de uma lei que regulamentasse a pesquisa com seres humanos, conseqüentemente haveria a possibilidade de coerção aos atos antiéticos praticados pelo pesquisador. A Lei nº 11.794/2008, lei federal, ligada ao Ministério da Ciência e Tecnologia, que normatiza a utilização dos animais no ensino e na pesquisa clínica, por ser lei pode aplicar sanções ao pesquisador em casos antiéticos na pesquisa clínica o que a torna imensamente mais respeitada e fiscalizada em todo o Brasil.

2. JUSTIFICATIVA

Esse trabalho foi motivado pela observação de que há um enorme hiato no *status* jurídico entre as normas que regem a pesquisa envolvendo seres humanos e a Lei que normatiza o uso de animais no Ensino e na Pesquisa.

A hipótese desse trabalho é que a Resolução do Conselho Nacional de Saúde, 466/12 é uma norma infra jurídica no sentido de que é uma Resolução de um Conselho que assessora o Ministério da Saúde, sem força de lei; por outro lado, a Lei Arouca é uma Lei de âmbito Federal e, portanto, prevê sanções no caso de seu descumprimento.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo deste trabalho é analisar através da revisão literária, as normas que regulamentam a utilização de seres humanos e animais no Ensino e na Pesquisa Biomédica.

3.2 Objetivos Específicos

Comparar e analisar, através do método literário qualitativo, a norma vigente no Brasil, a Resolução 466/12 que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos com a Lei Arouca, Lei Federal de nº 11.794/2008, que normatiza a utilização de animais em pesquisa científica no Brasil.

Analisar a pertinência de criação de uma legislação específica (Lei federal) normatizando o uso de seres humanos no Ensino, na Pesquisa e na prática médica à luz do Código de Ética Médica.

4. METODOLOGIA

Este estudo científico caracteriza-se como revisão crítica da literatura, portanto, de caráter qualitativo por meio de levantamento bibliográfico realizado em base eletrônica de dados.

A literatura disponível sobre as normas que regulamentam a utilização de seres humanos e a utilização de animais no ensino e nas pesquisas biomédicas pode ser caracterizada como vasta.

Em face do desafio de revisar toda a literatura existente sobre o tema, pesquisando a busca ativa de textos que pudessem constituir-se na base empírica desta pesquisa, obedeceram-se aos seguintes critérios:

Não foi definido “a priori” um período de tempo para a inclusão de textos, mas houve uma maior concentração da pesquisa no período dos anos de 2000 até 2019;

Foram incluídos na análise os artigos considerados de referência para a temática estudada publicados na mídia impressa e na internet, sendo que levou a inclusão de citação de artigos publicados em décadas anteriores;

Realizada busca ativa em diferentes fontes, discriminadas abaixo por artigos e informações inerentes à discussão, sob qualquer tipo de abordagem, acerca de compreensão sobre o tema pesquisado, estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de animais no ensino e pesquisa biomédica, no exercício da ética em pesquisa clínica:

- Artigos de revistas indexadas;
- Livros;
- Teses e Dissertações;
- Internet (Web)

A internet foi a principal fonte de referências obtidas para esta dissertação. Diversos sites foram pesquisados na internet, na busca ativa por informações, com enfoque em palavras chaves (descritores) relacionado ao estudo comparativo das normas que regem o uso de seres humanos e de animais nas pesquisas biomédicas.

Os descritores utilizados na busca ativa pela internet foram:

- Pesquisa seres humanos;

- Ética pesquisa seres humanos;
- Bioética;
- Resoluções pesquisa seres humanos;
- Normas regulamentadoras;
- Declarações pesquisa seres humanos;
- Códigos pesquisa seres humanos;
- Documentos pesquisa seres humanos;
- Educação ética pesquisa seres humanos;
- Comitê de ética;
- Comitê nacional de ética;
- Código ética médica;
- Hierarquia das leis;
- Biodireito;
- Conselho nacional de saúde;
- Lei Arouca;
- Pesquisa animais;
- Ética pesquisa animais;
- Comissão ética uso animais;
- Projeto lei 200/2015;
- Projeto de Lei 7082/2017;
- Responsabilidade Civil / Pesquisador
- Responsabilidade Penal / Pesquisador
- Diversos.

Para cada descritor, procurou-se efetuar uma busca ativa sistematizada pelos sites das mais reconhecidas publicações na área médico-científica. Entretanto, nessa busca observou-se que a inserção em relação à compreensão ao tema abordado na pesquisa é objeto de estudo em outras áreas do conhecimento humano além da área medico-científica, portanto também foi efetuada uma busca ativa, utilizando os mesmos descritores, em sites da internet, dedicados a outras áreas do conhecimento como o Direito, Filosofia, dentre outras.

Os principais sites da internet analisados foram os seguintes:

- (Google) <http://www.google.com.br/>

- (Google Acadêmico) <https://scholar.google.com.br/>
- (The Lancet) <http://www.thelancet.com/>
- (Scielo) <http://www.scielo.com.br/>
- (efdeportes) <http://www.efdeportes.com/>
- (academia médica) <http://www.academiamedica.com.br/>
- (conteúdo jurídico) [http:// www.conteudojuridico.com.br/](http://www.conteudojuridico.com.br/)
- (bvsms saúde) [http:// www.bvsms.saude.gov.br/](http://www.bvsms.saude.gov.br/)
- (agencia fio cruz) [http:// www.agencia.fiocruz.br/](http://www.agencia.fiocruz.br/)

Procurou-se também por referências científicas mencionadas nos artigos analisados (referências das referências), quando estes artigos apontavam referências com informações consideradas importantes para esta dissertação.

Quanto às normas regulatórias para as pesquisas biomédicas que utilizam seres humanos e animais, tanto no Brasil, quanto internacionais, foram estudadas as principais regulamentações publicadas e/ou vigentes, com enfoque principalmente nas Resoluções decretadas pelo Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil.

4.1. Artigos de Revistas indexadas

Em relação às Revistas indexadas na área médico-científicas já previamente identificadas como de boa qualidade, o método de procura por artigos constituiu na busca ativa pelos sites dessas revistas, de acordo com os descritores.

Quando a leitura dessas revistas previamente identificadas revelava artigos de interesse em outras revistas também na área médico-científica ou outras áreas do conhecimento humano, tais novas revistas eram então incluídas na listagem de revistas a serem estudadas e serem submetidas aos mesmos procedimentos de busca nos sites na internet.

As principais publicações consultadas, nas buscas por artigos em revistas foram:

- The New York Times;
- Jornal Folha de São Paulo;
- Revista Bioética, Conselho Federal Medicina Coletiva;

- Gazeta Mercantil;
- Bioethics;
- The Belmont Report;
- The Lancet;
- Revista de Saúde Coletiva Physis;
- Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde;
- The New England Journal of Medicine;
- Revista Digital.

4.2. Livros

Os seguintes livros foram consultados para esta dissertação:

- Bioethics: Bridge to the Future. Autor: Van Rensselaer Potter, 1971.
- Doctors of Infamy: The Story of the Nazi Medical Crimes. Autores: A. Mitscherlich e F. Mielke, 1978.
- Making the Invisible Visible. Strangers at the Bedside Washigton, DC. Autor: D. Rothman, 1991.
- Vítimas da ciência: Limites éticos da experimentação animal. Autor: T.B. Levai, 2001.
- Direito Administrativo Brasileiro. Autor: H. L. Meirelles, 2001.
- Problema atuais de Bioética. Autores: Leocir Pessini e Cristian de Paul Barchifontaine, 2009 e 2012.
- Resumo de Direito Constitucional. Autores: C.A.M. Fuhrer e R.E.M.M. Fuhrer, 2017.

5. REVISÃO LITERÁRIA

5.1 Normas internacionais que regulamentam as pesquisas que envolvem Seres Humanos

5.1.1 Código de Nuremberg

Dado os fatos de terem ocorrido barbáries durante a Segunda Guerra mundial e pesquisas inadequadas, que britânicos, franceses, americanos e soviéticos assinaram um acordo no Tribunal de Nuremberg, em 1947 (figura1), dando origem ao Código de Nuremberg; nele foi estabelecido às primeiras diretrizes éticas internacionais para a pesquisa em seres humanos e vale lembrar que o Código de Nuremberg é parte da sentença do Tribunal de Nuremberg II, em que uma corte formada por juízes dos Estados Unidos reuniram-se para julgar os crimes cometidos pelos médicos nazistas (26). Foram julgados 23 criminosos de guerra nazistas (27).

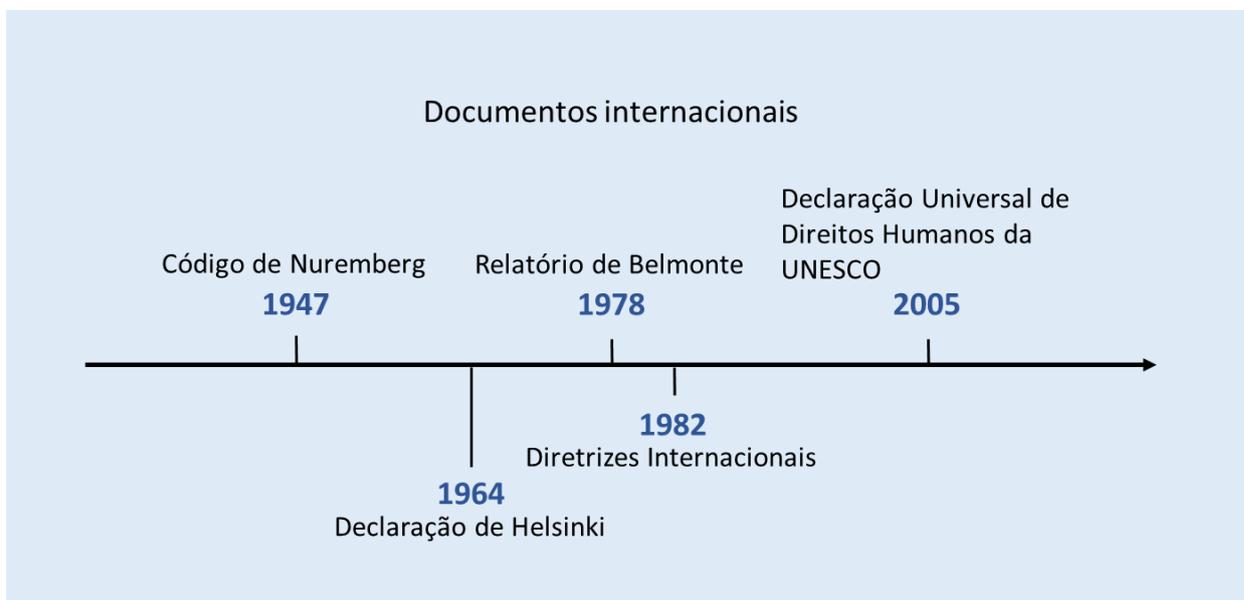


Figura 1. Representação dos documentos internacionais por linha cronológica em pesquisa com seres humanos

Esse código é a primeira normatização para regulamentar a pesquisa em seres humanos, sendo o primeiro documento da história da humanidade a tratar com atenção os aspectos éticos em relação às pesquisas com seres humanos e foi elaborado com dez cláusulas voltadas a proteger os

participantes da pesquisa, contrariando a prática costumeira da época que ignorava os participantes da pesquisa. Assim, os participantes das pesquisas passaram a ser ouvidos com exigência pelos pesquisadores, emitindo a concordância ou não, na participação do feito. Deu-se então, através do Código de Nuremberg, o consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa, principal conquista do código (27,28).

O consentimento a ser obtido é de responsabilidade única, pessoal e intransferível do pesquisador e os dados da pesquisa deve apresentar relevância social, científica, acadêmica e só deverá ser procurado se não houver outra alternativa como método de estudo, garantindo dessa forma que a pesquisa não seja feita de forma casuística ou desnecessária. Também deverá ser observado para que seja feita a pesquisa com seres humanos se houve prévio estudo feito com animais e o desenvolvimento da doença em laboratórios, dessa forma, os resultados já conhecidos justificariam a realização do experimento (27,28).

Além disso, deverá ser evitado qualquer tipo de sofrimento, desconforto, danos físicos e materiais aos participantes da pesquisa, evitando também a realização de experimentos que tenham a possibilidade de ocorrência de morte ou invalidez permanente, com uma única exceção, quando o risco recair sob o próprio pesquisador, ou seja, o próprio se submeter ao experimento (27,28).

Ao pesquisador caberá sempre deliberar sobre o grau de risco aceitável ao participante da pesquisa a ser realizada, ou seja, avaliar os riscos/benefícios do estudo assegurando proteção integral aos participantes (27,28).

O Código de Nuremberg ressalta também a qualificação/formação científica do pesquisador para a execução da pesquisa e a autonomia do participante em poder com liberdade manter-se ou retirar-se da pesquisa em qualquer momento, sem prejuízo ao participante. O documento finaliza indicando ao pesquisador a previsão de suspensão em qualquer estágio do experimento, quando se supõe, mesmo que remota a possibilidade de dano, invalidez ou morte aos participantes da pesquisa (28).

Contudo e infelizmente, as diretrizes do Código de Nuremberg não atingiram muito bem o alvo desejado, que era o de sensibilizar os médicos para

o respeito necessário em relação as pesquisas que envolviam seres humanos (29).

Como podemos observar na obra de Rothman, 1991 (30). Tradução Livre:

"...o julgamento dos médicos nazistas em Nuremberg recebeu pouca cobertura da imprensa e, antes da década de 70, o próprio código raramente era citado ou discutido nas revistas médicas. Pesquisadores e clínicos americanos aparentemente consideravam Nuremberg irrelevante para seu próprio trabalho...".

Vale lembrar que em 1948, a Assembleia Geral das Nações Unidas criou a Declaração Universal dos Direitos Humanos e alguns anos depois foi criado os Princípios para os Envolvidos em Pesquisa e Experimentação (1954) (29).

Ocorre que durante 20 anos, os experimentos com seres humanos continuaram a crescer e durante as décadas de 60 e 70 estes eram extremamente abusivos e perversos, envolvendo as comunidades vulneráveis, como as minorias étnicas, prisioneiros, internos em hospitais de caridade, adultos e crianças com deficiência mental, idosos, pacientes psiquiátricos, recém-nascidos, presidiários, ou seja, as pesquisas científicas se utilizavam de seres humanos em condições de incapacidade e vulnerabilidade frente ao pesquisador e ao experimento (29).

O Código de Nuremberg e a Declaração dos Direitos Humanos são de grande importância para a ética nas pesquisas clínicas, mas são entendidas como desprovidas de instrumentos adequados de obrigatoriedade e de mecanismos sancionatórios, de modo que sua infração, na maioria dos casos, tem gerado apenas "sanções morais" (27).

Esses experimentos científicos acabaram sendo revelados por Henry Beecher, médico e professor da Escola de Medicina da Universidade de Harvard, em junho de 1966, publicou no *The New England Journal of Medicine*, uma das revistas de maior prestígio e impacto no meio acadêmico-científico e posteriormente na mídia (31). Concomitantemente adveio a publicação da obra *Bioethics: Bridge to the Future*, de Van Rensselaer-Potter (1971), dando origem

ao início da Bioética (32). Portanto, a Bioética nasceu através de um escândalo que alcançou a mídia e comoveu toda população, provocando desde então alterações de atitude públicas e políticas.

O surgimento da bioética aconteceu, por dupla razão: de um lado, ligado às conquistas referentes aos direitos humanos; de outro, pela necessidade de se controlar abusos e contribuir frente aos conflitos morais decorrentes dos rápidos avanços científicos e tecnológicos (33).

Foram publicados 22 relatos, compilação de 50 artigos de periódicos internacionais em que envolviam pesquisas com seres humanos em condições subumanas. Relatos estes que chocaram a comunidade científica mundial, “adormecida” desde as atrocidades cometidas pelos médicos nazistas (29,31).

O foco principal dos médicos não era a cura da enfermidade e os abusos poderiam ocorrer durante o tratamento, o que deixava os familiares preocupados, pois nessa época a população já estava ciente das atrocidades durante a Segunda Guerra mundial e os casos de abusos em experimentos nos Estados Unidos, em que a mídia teve um papel fundamental em alertá-los do que realmente ocorria no meio científico. Os portadores de síndrome de down, diálise, estado iminente de morte ou estado comatoso eram os pacientes que mais sofriam com a falta de ética dos profissionais atuantes (29).

Os relatos dessas pesquisas demonstram erroneamente que a comunidade científica americana entendia que a ética proposta no Código de Nuremberg era direcionada apenas aos médicos nazistas e não para toda uma comunidade científica, pois se consideravam pesquisadores humanistas voltados ao avanço da ciência e da cura para as doenças. Assim, para estes americanos, o Código era um documento político e não um tratado de direitos humanos universais aplicados aos países tradicionalmente de política democrática (29).

Em meados da década de 60, nos Estados Unidos, começaram as discussões sobre a bioética através dos casos clássicos da biomedicina; como se resolveriam a situação das pessoas portadoras de alguma doença, e que por este motivo, eram incapacitadas de exprimir sua vontade e consenso (29).

Em 1966, Beecher (31) concluiu que o uso do termo de consentimento informado era usado como mera prescrição de rotina científica:

"...a ideia de que o consentimento foi obtido assume pouca importância a não ser que o participante ou seu responsável tenham capacidade de compreender o que está sendo feito...".

Para Beecher (31), não importava o recolhimento do termo de consentimento como uma proteção legal, mas que este deveria representar uma compreensão livre do participante pesquisado diante do experimento, uma ideia que hoje é consensual entre os bioeticistas (29).

Vale ressaltar que foi neste período a ocorrência do caso clássico da bioética, o Tuskegee study, com 600 homens negros, maioria analfabetos nos quais 399 estavam com a doença da sífilis e 201 sem a doença. O objetivo principal do estudo era o de observar a evolução da doença sem nenhum tratamento (7).

Estes homens negros não foram informados da doença de sífilis e nem dos efeitos da patologia; o diagnóstico relatado era apenas o de "sangue ruim" e recebiam uma carta convite com o seguinte dizer: "lembre-se esta é a sua última oportunidade de receber tratamento gratuito". Vale observar que esta denominação, "sangue ruim" era a mesma utilizada pelos eugenistas norte-americanos para justificar a esterilização de pessoas portadoras de deficiência (29).

Na época do início do estudo não havia uma terapia comprovada para a sífilis, portanto não foi considerado inadequado o estudo pelo não tratamento, mas sim pela omissão aos participantes sobre o diagnóstico da doença e o prognóstico esperado (29).

Mais tarde, na década de 50, já havia tratamento para a doença de sífilis, com a descoberta da penicilina (1945), porém os participantes permaneceram sem a devida terapêutica (7).

Nos Estados Unidos, as instituições de saúde receberam uma lista para que os participantes do estudo fossem evitados de receber o tratamento e assim continuaram até o ano de 1972, ano em que se deu a publicação no New York Times, da jornalista Jean Heller em que ela denuncia o projeto (7).

Somente após a denúncia, o estudo Tuskegee teve repercussão social e política, pois o resultado da pesquisa gerou mais de 100 pessoas mortas pela doença de sífilis, com apenas 8 pessoas vivas, em 1997. Como consequência, o governo dos EUA fez um pedido de desculpa formal a todos os participantes que foram enganados no estudo. A partir de 1973, muitos sobreviventes ou familiares dos participantes receberam indenizações do governo dos Estados Unidos (7,8,34). Em 1996, o Presidente Clinton pediu desculpas oficiais a todos os pacientes e família incluídos no Projeto.

Ocorreram também nesta mesma época, os experimentos dermatológicos conduzidos no presídio de Holmesburg, que mesmo após a criação do Código de Nuremberg, cuja premissa era o livre consentimento das pessoas envolvidas nos experimentos, continuaram a ocorrer, envolvendo seres humanos vulneráveis (35).

A opinião de (6) sobre o Código de Nuremberg também deixa claro o quanto o livre consentimento do paciente não era suficiente para que se respeitasse a ética em relação paciente-médico nos experimentos:

"...o consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial e isto significa que a pessoa envolvida deve ter a capacidade legal de consentir..."

Na década de 60, por exemplo, ocorreu o caso da primeira epidemia da Síndrome da Talidomida, inicialmente na Europa Ocidental e posteriormente atingiu inúmeras mulheres americanas que se submetiam a ensaios clínicos para a liberação nacional da droga, onde mais de 20.000 mulheres, dentre elas 3.750 em idade reprodutiva, foram submetidas aos testes de eficácia da Talidomida nos Estados Unidos, sendo que muitas delas sequer sabiam que estavam participando de experimentos científicos e tampouco tinham consentido ser pesquisadas (30). Ou seja, os benefícios coletivos ainda se sobrepunham aos riscos eminentes de que os pacientes poderiam sofrer durante a pesquisa e não se questionava a ética dos experimentos científicos uma vez que as intenções curativas tinham mais relevância; a figura do médico

ficava acima da figura do pesquisador, essa era uma realidade que ainda persistia no pós-guerra.

Logo, a ética em pesquisa não prevalece apenas com um consentimento livre e esclarecido, sendo necessário, além disso, assegurar uma sociedade respeitosa dos direitos humanos (36).

Segundo essa análise, a conclusão implícita em Nurembergue é de que a liberdade individual tem que se dar em um clima de confiança perante as instituições sociais, incluindo o mundo científico” (6).

Dessa forma, não foi, então, o simples advento de normas e convenções éticas e jurídicas, como o Código de Nuremberg da década de 1940, capaz de realizar as mais profundas mudanças na *prática* médica, seja em pesquisa, seja no âmbito da relação médico-paciente, muito embora as normas tenham tido grande importância nesse processo. Deve-se admitir que a mídia e sua relação com a sociedade tiveram grande parte nesse processo.

Para prosseguir com a Revisão e respeitar a linha cronológica das normas que regulamentam as Pesquisas que envolvem Seres Humanos é importante fazermos antes uma elucidação sobre o conceito de Ética, Ética Médica e Ética Jurídica.

A ética é um termo que vem do grego *éthos* e significa caráter, comportamento, costumes, hábitos, ou seja, modo de ser de uma pessoa (37).

Segundo Ponchirolli: “o conceito de ética, que vem do termo grego: *éthos*, modo de ser, caráter. A ética é definida como o conjunto das práticas morais de uma determinada sociedade, ou, como os princípios que dão rumo a estas práticas”. (2009, p19) (38).

Trata-se do comportamento individual em relação à sociedade, o que garante o bem-estar social. Ela define como o homem deve comportar-se diante do meio social. Conduta, ligada à consciência individual, a ética busca distinguir o bem do mal, orientando as ações humanas para o lado positivo (38).

Ética é uma ciência, pois tem objeto próprio, leis próprias e métodos próprios, identificados em cada ramo do conhecimento, possui uma estreita articulação com a moral, pois tem como objeto de estudo a própria moral (37).

É a ética que mostra ao indivíduo os valores e princípios que norteiam a sua existência, aprimorando o sentido moral do comportamento e influenciando a conduta humana (37).

Ética é uma espécie de legislação do comportamento moral dos indivíduos

Para Vasques em 1998 (39), moral é um “Sistemas de normas, princípios e valores segundo o qual são regulamentadas as relações mútuas entre os indivíduos ou entre estes e a comunidade, de tal maneira que estas normas, dotadas de um caráter histórico e social, sejam acatadas livres e conscientemente, por uma convicção íntima, e não de uma maneira mecânica, externa ou impessoal”.

A reflexão sobre a ética começou desde a antiguidade com os filósofos e o estudo da ética é centrado no comportamento humano e na sociedade. A busca pela ética se traduz pelas escolhas que o homem faz e as opções certas os leva a um caminho de virtudes, verdades e as relações justas (40).

Diversos profissionais se dedicam ao estudo da ética, como os psicólogos, antropólogos, biólogos, sociólogos, médicos, jornalistas, juristas e etc., e cada área possui um código para delimitar as ações de cada profissão.

A ética foi sendo construída ao longo da história, tendo como base os valores e princípios morais de cada sociedade (41).

Os códigos éticos são criados para proteger a sociedade das injustiças e do desrespeito em qualquer esfera social, familiar ou profissional (42).

A ética médica avalia os aspectos éticos referentes à medicina, levando em consideração os atos praticados por esses profissionais. Esses atos vão desde a utilização de animais em laboratório ao tratamento de seus colegas e paciente (41).

A ética na prática médica é extremamente importante e interfere nas decisões clínicas, portanto ao lidar com o raciocínio médico, é necessário conhecer as dimensões éticas no agir profissional (41).

O Código de Ética Médica entrou em vigor em maio de 2019, fruto de revisão e atualização do código de 2009: “melhor relacionamento com o paciente e a garantia de maior autonomia à sua vontade”. Na sua última atualização levou-se em consideração as propostas desde 2016, do Conselho

Regional de Medicina, constituídos por entidades médicas, médicos e instituições científicas e universitárias, além das decisões da III Conferência Nacional de Ética Médica de 2018 (42).

Essas mudanças no Código são adaptações de problemas discutidos em congressos e visam melhorar a relação médico/paciente e sociedade buscando um trabalho mais responsável na saúde. O Conselho Federal de Medicina é o responsável pela revisão e atualização do Código de Ética com ajuda dos Conselhos Regionais de Medicina. O Código de Ética Médica tem 14 capítulos.

A ética jurídica, para os operadores do Direito, constitui-se de um conjunto de regras de conduta que servem para regular as atividades jurídicas, visando sempre à boa prática da profissão, ou seja, significa ética profissional, protegendo assim a sua imagem e a sua categoria (43).

Existe um tipo de avaliação ou orientação da prática jurídica que pode ser encontrado na forma de códigos, códigos de ética e também sanções, como os tribunais de ética.

No mundo atual encontramos um desvirtuamento do comportamento humano, podendo ser identificado na perda de valores morais; dessa forma para que haja uma convivência mais harmônica do indivíduo em sociedade a ética surge para que o homem use sua consciência para apoiar e direcionar melhor suas escolhas e suas ações, buscando como finalidade uma sociedade mais justa (44).

Para Dalmo de Abreu Dalari (44),

“A ética de um povo ou de um grupo social é um conjunto de costumes consagrados, informados por valores. A partir desses costumes é que se estabelece um sistema de normas de comportamento cuja obediência é geralmente reconhecida como necessária ou conveniente para todos os integrantes do corpo social”.

Portanto, se alguém, por conveniência ou convicção pessoal, procura contrariar ou efetivamente contraria uma dessas normas tem comportamento antiético, ou seja, prejudicial a outras pessoas ou a todo o grupo, quando não a

todos os seres humanos. Dessa forma, fica participante às sanções éticas previstas para a desobediência, podendo, pura e simplesmente, ser impedido de prosseguir na prática antiética ou, conforme as circunstâncias, ser punido pelos danos que tenha causado ou ser obrigado a repará-los. Todos estes fatores têm aplicação à proteção da vida no plano da ética, sem prejuízo da proteção resultante de seu reconhecimento como valor jurídico (44).

Oportuno lembrar que, tanto a Declaração Universal dos Direitos Humanos, editada pela ONU em 1948, logo após o Código de Nuremberg, quanto os Pactos de Direitos Humanos que ela aprovou em 1966 proclamam a existência de uma dignidade essencial e intrínseca, inerente à condição humana. Assim, a vida humana é mais do que a simples sobrevivência física, é a vida com dignidade, sendo esse o alcance da exigência ética de respeito à vida, que, como observa Cranston, por corresponder, entre outras coisas, ao desejo humano de sobrevivência, está presente na ética de todas as sociedades humanas (44).

5.1.2 Declaração de Helsinki

Foi nesse contexto de medo em relação à imoralidade da ciência no meio homogêneo acadêmico que em junho de 1964 (figura 1), durante a 18ª Assembleia Médica Mundial, na cidade de Helsinki, na Finlândia que a Associação Médica Mundial (AMM), uma entidade reguladora de todas as associações médicas nacionais, instituiu a Declaração de Helsinki que foi considerada um referencial para os demais documentos internacionais de regulamentação da ética em pesquisa clínica (29).

A Declaração de Helsinki é um documento isento de poderes legais ou normativos, mas, que hoje é uma das referências éticas mais importantes para a regulamentação de pesquisas médicas envolvendo seres humanos (11,29). O documento teve forte impacto internacional e foi o primeiro documento a definir os parâmetros para a bioética dando ênfase a proteção para as pessoas com “autonomia diminuída”, gerando dessa forma um cuidado maior e efetivo do médico-pesquisador para com seu paciente da pesquisa; tal documento exalta a tradição de Hipócrates em que o bem estar do participante da pesquisa deverá se sobrepôr ao interesse da ciência e da sociedade, assim,

dando importância especial ao consentimento livre e firmado em pesquisas médicas que envolvam seres humanos (11,29).

A Declaração se tornou um guia ético a ser seguido por todos os médicos pesquisadores ao contrário do efeito que surtiu o Código de Nuremberg, pois era considerado apenas um julgamento de crimes dos médicos nazistas, ou seja, as entidades médicas do mundo todo incorporaram os preceitos da Declaração de Helsinki e assim se formou uma base sólida e ética necessária às pesquisas com seres humanos, como relatam os pesquisadores do Comitê Europeu de Ética (45):

"...somente a Declaração de Helsinki teve algo próximo de um reconhecimento universal para a definição da prática ética na pesquisa biomédica..."

Assim, a Declaração de Helsinki aprimorou o Código de Nuremberg e junto a Declaração de Genebra em 1948 se voltou mais à investigação clínica, solicitando mudanças na prática médica a partir do conceito de "Experimentação Humana" utilizada no Código de Nuremberg, sendo uma delas a flexibilização das condições de autorização, que era "absolutamente essencial" em Nuremberg; aos médicos foi permitido à obtenção do consentimento "se possível" e a possibilidade de investigação foi autorizada sem o consentimento, o qual poderia ser conseguido através de um guardião legal (46).

A Declaração de Helsinki foi dividida em: Princípios básicos, Pesquisa médica combinada com pesquisas profissionais e Pesquisa médica não-terapêutica envolvendo seres humanos (46).

O documento trata do cumprimento dos Princípios, da revisão ética e científica e boa qualificação dos pesquisadores. Ainda coloca a necessidade de fornecimento e consentimento de informações ao participante, avaliação dos riscos/benefícios, assegurando aos participantes dos estudos os melhores métodos diagnósticos e terapêuticos existentes após término da pesquisa. Condena ainda, o uso do placebo quando já existe tratamento eficaz estabelecido (47).

Os Princípios básicos que norteiam a Declaração de Helsinki para a pesquisa biomédica são (46):

- A pesquisa clínica deve adaptar-se aos princípios morais e científicos que justificam a pesquisa médica e deve ser baseada em experiências de laboratório e com animais ou em outros fatos cientificamente determinados;
- A pesquisa clínica deve ser conduzida somente por pessoas cientificamente qualificadas e sob a supervisão de alguém medicamente qualificado;
- A pesquisa não pode ser legitimamente desenvolvida, a menos que a importância do objetivo seja proporcional ao risco inerente à pessoa exposta;
- Todo projeto de pesquisa clínica deve ser precedido de cuidadosa avaliação dos riscos inerentes, em comparação aos benefícios previsíveis para a pessoa exposta ou para outros;
- O médico deve tomar precaução especial ao realizar a pesquisa clínica na qual a personalidade da pessoa exposta é passível de ser alterada pelas drogas ou pelo procedimento experimental.

Além destes Princípios básicos, há também a pesquisa médica combinada com cuidados profissionais, em que o médico pode livremente empregar novos métodos terapêuticos para reestabelecer a saúde do enfermo e aliviar seu sofrimento, deve ser precedido (obtido) do consentimento do paciente, e em caso de incapacidade legal, o consentimento deve ser concedido pelo responsável legal e, ou se a incapacidade for física, a autorização do responsável legal substituirá a do paciente (48).

A Declaração de Helsinki num intervalo de quarenta anos passou por inúmeras revisões e alterações, mas sempre respeitando e protegendo os seres humanos envolvidos em pesquisas científicas (49).

A primeira revisão ocorreu em Tóquio, Japão, em 1975, na ocasião da 29^a Assembleia Médica Mundial, a segunda revisão ocorreu na Itália, Veneza, em 1983, na 35^a Assembleia, a terceira revisão ocorreu em Hong Kong, em 1989, na 41^a Assembleia, a quarta revisão ocorreu em Sommerset West, África do Sul, em 1996, na 48^a Assembleia, a quinta revisão ocorreu em Edimburg, Escócia, em 2000, na 52^a Assembleia, a sexta revisão ocorreu em Seul, Coréia do Sul, em 2008 e a sétima e última revisão ocorreu em Fortaleza, Brasil, em outubro de 2013, considerada a partir de então o único documento oficial (49).

Houve também duas alterações na Declaração, uma em 2002 em Washington, Estados Unidos, durante a 53^a Assembleia e na 55^a Assembleia em Toquio, em 2004.

A partir de 1999 em diante, começaram mais fortemente as pressões para que vários pontos na Declaração de Helsinki fossem modificados. Alterações estas que poderiam afetar drasticamente os países periféricos. O movimento “mudancista” era liderado pelo National Institute of Health, dos EUA (49).

No ano de 2003, um mês antes da Assembleia Anual da AMM (Associação Médica Mundial) que seria realizada em Helsinki, foi disponibilizada uma proposta de emenda na página eletrônica, desejando mudanças, em relação ao tópico “acesso aos cuidados de saúde” – dando prazo de apenas 17 dias para manifestações contrárias e se esta fosse aceita estaria aberta a possibilidade do duplo “standard de tratamento”, ou seja, onde o acesso à saúde fosse precário, os pesquisadores poderiam livremente se eximir da responsabilidade de oferecer o tratamento necessário para os voluntários, desde que os alertassem previamente (49).

Para Dirceu Greco, Professor titular do Departamento de Clínica Médica e Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais se estas propostas fossem aceitas permitiriam o direcionamento de projetos não éticos aos países periféricos, anulando assim o parágrafo 19 da Declaração de Helsinki, em que preconiza que as pesquisas somente são justificáveis quando houver expectativa real de que as populações onde as pesquisas serão desenvolvidas se beneficiem dos resultados (50).

A Sociedade Brasileira de Bioética (SBB), com o apoio e a participação de Greco, discutiram o assunto em conjunto com algumas entidades, Associação Médica Brasileira (AMB), o Conselho Federal de Medicina (CFM) e o Ministério da Saúde (MS), representado pelo Programa de DST/Aids, Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (33).

Várias entidades brasileiras defenderam fortemente que todos os pacientes participantes da pesquisa teriam direito ao melhor tratamento e não simplesmente ao melhor tratamento disponível no local onde a pesquisa

estivesse sendo feita, como propunha a emenda apresentada no ano de 2003 (33,49).

Portanto, a emenda justificava tratamento diferenciado nos países, ou seja, validava o “duplo standard” de tratamento, os países ricos receberiam um tipo de tratamento (superior) e os países pobres outro (Inferior) (49).

A Declaração de Helsinki, mesmo sendo um dos alicerces éticos para as pesquisas científicas, os abusos em relação às pesquisas voltaram a acontecer, fatos esses que levaram a Declaração passar por inúmeras revisões.

Durante as décadas de 60 e 70, a preocupação na área biomédica era voltada ao câncer, já nas décadas seguintes, 80 e 90, a preocupação se voltou em relação a AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida. Em 1997, foi publicado no New England Journal of Medicine (NEJM), relato de dois pesquisadores associados ao Public Citizen’s Health Research Group que denunciava 15 ensaios clínicos que buscavam estudar a prevenção da transmissão vertical do vírus da AIDS (HIV), de mães grávidas para seus filhos, bebês, nos quais tais estudos eram feitos em países em desenvolvimento e se aplicava aos grupos-controle tratados, o placebo (51).

O jornal comparou a denúncia ao caso de estudo de Tuskegee, pois ambos violaram o consentimento informado e mais uma vez atingia a população pobre e desinformada (26,52).

Após várias discussões sobre o assunto, o mesmo foi publicado no New York Times, de grande circulação, inclusive na Revista Bioethics, que dedicou todo o número ao assunto, defendido fortemente por um filósofo do Departamento de Humanidades Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de East Carolina (EUA) a aplicação de ética diferenciada aos países em desenvolvimento e aos países desenvolvidos, para ele a aplicação da ética em pesquisa era de forma relativa (relativismo de cada situação), ou seja, os princípios éticos são os mesmos para todos os casos de pesquisa que envolve seres humanos, são universais, mas deveria levar em consideração as peculiaridades de cada situação, que poderiam variar de acordo com o contexto econômico e social, portanto esses princípios éticos são universais,

mas não absolutos (53). Na mesma edição da Revista Bioethics, outros autores de diferentes universidades criticaram fortemente tal posição.

Mesmo após acaloradas discussões sobre o assunto, apenas dois anos após o relato acima, outra pesquisa veio a ser questionada, também sobre HIV e em países pobres, em Uganda, nas vilas rurais; essas pesquisas buscavam determinar se as doenças sexualmente transmissíveis aumentavam o risco de infecção pelo HIV, ou seja, fatores de risco associado à transmissão heterossexual do HIV tipo 1 (54,55).

Em Uganda, centenas de pessoas infectadas com o vírus HIV, foram observadas por mais de 30 meses e não receberam nenhum tipo de tratamento, muito menos informações precisas sobre a doença estudada. Nova discussão se formou acerca da ética aplicada as pesquisas nos países pobres, pois nos Estados Unidos essas pesquisas não ocorreriam dessa forma, ou seja, jamais as pessoas infectadas com HIV deixaram de ser tratadas ou informadas. De forma alarmante, vários destes estudos geralmente são aprovados por relevantes grupos de revisão ética, nos países onde são realizados e nos países onde são patrocinados (33).

A ética mais uma vez recebia tratamento diferenciado, os complexos empresariais internacionais de medicamentos e bioderivados, com interesse exclusivo nos lucros e no mercado, tentaram fazer valer o poder econômico em detrimento do bem-estar da população; havia um imperialismo ético em relação aos países em desenvolvimento (52).

Esse era o cenário quando se deu a reunião anual da AMM em 1997, em Tel Aviv, Israel, em que a delegação da Associação Médica dos Estados Unidos apresentou uma proposta de alteração que se aprovada poderia comprometer todo texto original da Declaração de Helsinki (34), tentava-se a reversão dos históricos avanços humanitários alcançados pela Declaração de Helsinki. As alterações definitivas seriam decididas na reunião em 2000, em Edimburgo e tais alterações eram extremamente voltadas para os países pobres e periféricos, com sérios problemas de saúde como o Brasil (33).

O cerne das alterações, desfavoráveis aos países periféricos, estava voltado aos enunciados 19, 29 e 30 da Declaração de Helsinki (33):

O enunciado 19 pregava que a pesquisa só se justificaria se a população fosse beneficiada também pelos resultados;

O enunciado 29 defendia a utilização do placebo em grupos-controle quando não houvesse tratamento eficaz para o caso em estudo;

O enunciado 30, estipulava que todos os participantes tivessem acesso aos melhores métodos de tratamento profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados no estudo (56).

O interesse era mudar o enunciado “acesso aos melhores métodos de tratamento”, artigo 30 da Declaração de Helsinki. Nos lugares onde este acesso fosse precário, a medida passaria a permitir que os investigadores/patrocinadores se eximissem da responsabilidade de oferecer o tratamento necessário para os voluntários da pesquisa, desde que fosse explicitada essa possibilidade aos mesmos. Neste caso, os países latino-americanos defendiam exatamente a posição contrária (56).

A ideia central das propostas oferecidas na reunião anual em Tel Aviv era a de defender que o padrão das pesquisas e o acesso aos cuidados médicos seria aquele possível de ser alcançado nos países onde o ensaio seria realizado, justificando inclusive o uso de placebo, mesmo quando houvesse tratamento eficaz (50).

Sendo o placebo importante nas pesquisas clínicas, é importante explicar brevemente sobre o uso destes. Os placebos são utilizados em testes farmacológicos e normalmente são empregados para estudar os efeitos de um novo fármaco. Conhecidos também como “pílula de açúcar”. Os cientistas fornecem a droga a determinado número de pessoas que participaram do teste e o restante recebe outra substância com ausência de propriedades médicas e terapêuticas, o placebo. Logo, os participantes do teste desconhecem quem recebeu o placebo e quem recebeu a droga com substâncias terapêuticas. Todavia, os médicos também podem não saber quem recebeu o placebo e as drogas até o final da prova farmacológica (57).

Na pesquisa clínica são utilizados dois tipos de delineamentos de estudo na área biomédica que fornecem as melhores evidências científicas na utilização do placebo, são eles, os ensaios clínicos randomizados e os

mascarados (cegos); evitam distorções no estudo e garantem resultados mais confiáveis (57).

A randomização permite incluir os participantes da pesquisa em grupos diferentes, sem que haja viés de seleção, enquanto o mascaramento garante que os desfechos observados no estudo estejam livres da influência do pesquisador ou do participante da pesquisa (57,58).

Todavia, o delineamento do estudo controlado por placebo não implica necessariamente que o grupo controle permaneça sem tratamento algum, ou seja, existem ensaios controlados por placebo em que o novo tratamento e o placebo são adicionados à terapêutica existente para determinada condição clínica. Logo, vários pesquisadores consideram que a utilização do placebo é importante nas pesquisas clínicas, desde que seja utilizado com cautela, visando o melhor para os participantes do estudo e sempre respeitando as normas éticas vigentes, como o Código de Ética e a Resolução 466/12 (57).

A discussão do placebo esta pautada principalmente pela existência ou não do “melhor método” reconhecido, mas a ética em relação ao uso ou não do placebo não se restringe somente a esse critério de avaliação, devendo sempre prestar atenção a outros critérios, como a não maleficência, beneficência e justiça, assim como também a necessidade metodológica deve ser observada (57).

A Resolução 466, item III.3.b, permite o uso do placebo em pesquisa clínica, desde que o método experimental seja comparado com o melhor método atual (profilático, terapêutico ou diagnóstico), portanto, em caso de inexistência do “melhor método”, o uso do placebo isolado como comparador é admissível (57).

Nos últimos anos a discussão sobre o uso de placebo em pesquisa clínica vem aumentando principalmente após a Associação Médica Mundial ter publicado no ano de 2002 nota de esclarecimento do artigo 29, versão 2000, da Declaração de Helsinki, em que permitia o uso de intervenções menos eficazes, que a melhor intervenção comprovada, desde que justificadas por razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas (57). Desde então, o Brasil tem se posicionado fortemente contrário ao uso flexível do placebo em pesquisas clínicas. O Conselho Federal de Medicina e o Conselho

Nacional de Saúde editaram resoluções que normatizam o uso do placebo no Brasil, de forma a não permitir o seu uso em caso da existência de um método terapêutico melhor (57).

Retornando ao assunto principal, a Declaração de Helsinki, em 2004, a Associação Médica Mundial publicou outra nota de esclarecimento, gerando nova polêmica, mas agora em relação ao artigo 30 da Declaração de Helsinki, abrandando a obrigatoriedade a intervenções que se revelassem mais benéficas (57).

Em 2008, a Associação Médica Brasileira, promoveu um evento que reuniu membros da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Medicina (CFM), além de profissionais de Pesquisa Clínica com o intuito de discutir a Declaração de Helsinki. Neste encontro o Brasil se posicionou, se opondo em relação as notas de esclarecimento do artigo 29 e 30 da Declaração de Helsinki e decidiu encaminhar à próxima Assembleia Médica Mundial, que ocorreria em Seul, proposta de manutenção da redação do texto da Declaração de Helsinki, versão 2000, sem as notas de esclarecimento dos respectivos artigos 29 e 30 (57).

Vale lembrar que no mesmo ano de 2008, antes da Assembleia Geral de Seul, o Conselho Nacional de Saúde publicou a Resolução 404 que contemplava a mesma posição em relação à utilização do placebo, ou seja, não permitir a sua utilização em casos que tenham comprovados métodos terapêuticos melhores e eficazes (57).

Porém a proposta brasileira, não foi aprovada pela Assembleia Geral, realizada em outubro de 2008, mesmo com a votação a favor do Presidente do Conselho de Ética da Associação Médica Mundial e representantes de alguns países como, Portugal, Uruguai, Grã-Bretanha, África do Sul, Espanha, prevalecendo assim a proposta dos Estados Unidos. Dessa forma, mantendo a proposta de que seria permitido em certas circunstâncias o uso de intervenções menos eficazes que a melhor existente. Desde então o Brasil não é mais signatário da Declaração de Helsinki (57).

O Conselho Federal de Medicina editou a Resolução 1885/2008 logo após a decisão da Assembleia Geral de Seul e se posicionou em relação ao

uso de placebo nas pesquisas clínicas no Brasil, no artigo 1 da Resolução preconiza o seguinte (57):

“É vedado ao médico vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas envolvendo seres humanos, que utilizem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada”.

O Conselho Nacional de Saúde em 2012 aprovou e homologou a Resolução 466, principal documento ético vigente que regula a pesquisa clínica em seres humanos no Brasil, no item III.3.b. estabelece, que as pesquisas devem (57):

“...ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento”.

Em Fortaleza, em 2013 foi aprovada a última atualização da Declaração de Helsinki, trazendo a mesma posição da versão de Seul, em seu artigo 33, com a seguinte redação (57):

“Os benefícios, riscos, ônus e efetividade de uma nova intervenção devem ser testados contra aqueles da(s) melhor(es) intervenção(ões) comprovada(s), exceto nas seguintes circunstâncias: Quando não existe intervenção comprovada, o uso de placebo, ou não intervenção, é aceitável; ou quando, por razões metodológicas

convincentes e cientificamente sólidas, o uso de qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, o uso de placebo, ou não intervenção, é necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os pacientes que recebem qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, placebo, ou não intervenção, não estarão participantes a riscos adicionais de danos graves ou irreversíveis como resultado de não receber a melhor intervenção comprovada.”

Após breve explicação sobre o placebo, retornamos ao tema estudado, Declaração de Helsinki, em que a delegação da Associação Médica dos Estados Unidos tentava justificar que os métodos de pesquisa e os protocolos metodológicos, assim como o melhor acesso a tratamentos e diagnósticos poderiam variar de acordo com as características, condições e necessidades de cada pesquisa. Valendo-se das diferenças e da vulnerabilidade das nações pobres do mundo, viabilizando lucros e benefícios para os países ricos e suas indústrias (49).

Em 1999, na última reunião da AMM em Tel Aviv, países latino-americanos, Portugal e Espanha assinaram a "*Declaración de Tel Aviv*", documento pelo qual se comprometiam a buscar alternativas éticas para os problemas semelhantes que enfrentavam no campo da saúde (29).

Como já mencionamos, o Brasil desde o início das discussões sobre as alterações na Declaração se manteve contrário a qualquer tipo de rebaixamento ético das garantias universais estipulados na Declaração (50). Posição reforçada pelo Brasil no fórum nacional Declaração de Helsinki, na cidade de Brasília, em fevereiro de 2000, onde foi assinado o documento Carta de Brasília, documento oficial de repúdio brasileiro a qualquer forma de mudança do texto original que implicasse a possibilidade de adoção de metodologias diferenciadas, a depender da situação sanitária dos países (59).

Em outubro de 2000 a 52ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial aprovou unanimemente a revisão da Declaração de Helsinki e as propostas de modificação giravam em torno de dois pontos relevantes: acesso

e qualidade dos cuidados médicos e utilização de placebo controle em grupos-controle. Apesar das pressões relatadas e discussões acerca das alterações a 52ª Assembleia da AMM em Edimburgo não aprovou alterações significativas na Declaração (46).

Portanto, mesmo após a revisão da Declaração de Helsinki, foi mantido no texto a expressão: “melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados” e outras duas expressões foram introduzidas na redação do parágrafo 30 da declaração, “quando da conclusão do estudo” e “identificados pelo estudo” essas duas novas expressões significavam que o documento era omissivo em relação aquilo que deveria ser proporcionado aos participantes da pesquisa, não deixava claro quais as intervenções deveriam ser prestadas aos participantes da pesquisa enquanto da investigação, dessa forma, perigosamente esta prerrogativa permitia uma flexibilização dos pesquisadores em relação aos cuidados com os participantes da pesquisa. Assim, se fez necessário uma maior cautela com a interpretação das expressões “os melhores métodos profiláticos”, “diagnósticos e terapêuticos comprovados” e “identificados pelo estudo”, do parágrafo 30 da Declaração (60).

Para Greco, havia a tentativa das grandes indústrias e pesquisadores em alterar a Declaração de Helsinki, diminuindo as exigências éticas e se utilizando da desculpa da urgência da cura, possibilitando a legitimação de pesquisas voltadas para a redução dos padrões éticos e por conseguinte a diminuição dos custos (60,61).

Contudo, as alterações em 2000, em Edimburgo, na Declaração não foram muito significativas provocando que fossem discutidas novamente na próxima Assembleia da AMM (Associação Médica Mundial) em 2003, em Helsinki, e mais uma vez os tópicos dos parágrafos 19, 29 e 30 da Declaração voltaram a ser discutidos (60).

Nesta Assembleia, muitos países, inclusive o Brasil e a Argentina foram firmes em suas posições e assim foi nomeado um subcomitê com a incumbência de propor uma nova redação ao parágrafo 30 da Declaração, para serem analisados em 2004, em Tóquio, durante a 54ª Assembleia Médica

Mundial. Ocasão que provocou inúmeras discussões acerca do tema nas imprensas acadêmicas internacional (60).

Nas discussões e tentativas de mudanças em relação às pesquisas com seres humanos, existe por trás toda uma situação arquitetonicamente programada por alguns países ricos, como no caso dos Estados Unidos, em que tentam imprimir ideias novas sobre a ética nas pesquisas, como demonstra o artigo escrito na revista *Bioethics* em 2004, texto sobre o título “Bioethical Colonialism” em que criticava fortemente sobre como os países ricos financiam pesquisas nos países pobres e periféricos, onde impõe seus padrões sem respeitar o contexto cultural de cada país (62).

Países ricos são acusados de impor de forma imperialista suas visões éticas sobre os países pobres, em outro artigo (56).

Em 2004, na AMM (Associação Médica Mundial) de Tóquio, os Estados Unidos abandonaram oficialmente a Declaração de Helsinki como documento referencial para a ética em pesquisa com seres humanos, pois não conseguiram ao longo de 8 anos nenhuma mudança essencial na Declaração que compactuasse com seus interesses econômicos, formalizando que a partir daquela data, os pesquisadores e pesquisas financiadas por empresas do país, deveriam passar a seguir as regras ditadas pelos próprios EUA (60).

Vale ressaltar que, os países que abandonaram a Declaração de Helsinki como documento referência, não necessariamente deixaram de participar das reuniões que ocorreram com a finalidade de modificar a Declaração.

As discussões favoráveis e contrárias sobre as mudanças da Declaração permanecerão entre 2005 e 2008. Em maio de 2007, a AMM autorizou uma nova revisão da Declaração de Helsinki, dessa vez havia o grupo de trabalho formado por cinco Associações médicas nacionais do Brasil, da Alemanha, do Japão, da África do Sul e da Suécia, em que apresentariam suas ideias em Seul no ano seguinte (60).

Em 2008, na 59^a Assembleia Anual da AMM, na Coreia do Sul, em Seul, após várias reuniões, as alterações foram firmadas, mudanças essas que foram substantivas em relação aos pontos de conflitos, ou seja, a intenção de mudar a estrutura do documento, manifestada desde 2000 em Edimburgo,

agora finalmente fora introduzida e assim os enunciados 19, 29 e 30, mudarão sua numeração e perderam a “visibilidade” no novo documento (60).

As alterações mais significativas para a proteção das populações socialmente vulneráveis são as seguintes:

No novo enunciado 14, na parte final, no capítulo dos “Princípios para todas as pesquisas médicas”, foi incluída a seguinte frase:

“O protocolo deve descrever acordos para os participantes de investigação ter acesso pós-estudo às intervenções identificadas como benéficas ou acesso a outro cuidado ou benefício apropriado” (60).

Portanto, os participantes da pesquisa terão direito aos resultados diretos e secundários da pesquisa.

Na segunda parte do novo enunciado número 32, o uso do placebo passou a ser justificável, “quando por razões científicas e metodológicas obrigatórias o uso do placebo for necessário para determinar a eficácia ou segurança de uma intervenção e os pacientes que recebem placebo ou nenhum tratamento não estarão participantes a nenhum risco de sofrer danos sérios ou irreversíveis”. Essa alteração mais uma vez causou discussão na sua interpretação, entre os grupos de pesquisa e membro dos comitês em relação à segurança e proteção dos participantes da pesquisa sobre o uso de placebo, sendo justificável, aos casos de ausência de risco a dano sério (60).

E no enunciado número 33, quando da conclusão da investigação, os pacientes que entraram no estudo devem ser informados sobre seu resultado e a compartilhar quaisquer benefícios que dele resultam, por exemplo, o acesso a intervenções identificadas como benéficas no estudo ou outro cuidado ou benefício apropriado; essa alteração flexibiliza as exigências, possibilitando assim possíveis prejuízos aos participantes da pesquisa. Dessa forma, legítima que os patrocinadores façam acordos de menores custos para as empresas, que na maioria das vezes são realizados em países periféricos, e normalmente envolvendo populações de baixa renda e nível de instrução (56).

Vale lembrar que o Brasil não concordou plenamente com as novas alterações, principalmente no quesito placebo, passando a não aplicar internamente o esboçado na nova Declaração, assim como outros países não o adotaram.

Por fim, essa revisão de 2008, na Declaração de Helsinki, minimiza as exigências éticas resultando aos participantes da pesquisa menos garantia em relação aos melhores tratamentos e métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos uma vez que após a revisão, tal recurso passa a depender do acordo firmado entre os participantes e os pesquisadores da pesquisa (60).

A Declaração de Helsinki passou pela sua sétima e última revisão em 2013, no Brasil, na cidade de Fortaleza, em que membros da Assembleia Anual da AMM (Associação Médica Mundial) apoiaram as mudanças na declaração que possibilitaram maior proteção aos grupos vulneráveis envolvidos na pesquisa e também foi incluída uma compensação àqueles que sofreram algum tipo de prejuízo em decorrência de sua participação na pesquisa. Há ainda o benefício de o grupo participante da pesquisa poder se beneficiar, após o estudo, possibilitando acesso ao tratamento que foi benéfico ao paciente e informação sobre os resultados da pesquisa (60).

A Declaração de Helsinki se tornou um documento normativo e mundialmente utilizado como referência moral e ética, muito aludida em outras normas de regulamentação na pesquisa clínica que envolve seres humanos.

5.1.3 Relatório de Belmont

A Comissão nacional - National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, que tinha como objetivo principal identificar os princípios básicos que deveriam conduzir a experimentação em seres humanos, surgiu no ano de 1974, mesmo antes da primeira revisão da Declaração de Helsinki, devido a observância de outros casos antiéticos e imorais que continuaram a ser descobertos e denunciados, gerando por consequência a publicação do Relatório de Belmont em 1978 (13) (figura 1).

Há três casos relevantes que geraram a criação deste documento, são eles: em 1963, ocorreu no hospital israelita na cidade de Nova York, em que

foram injetadas células cancerosas vivas em idosos doentes; nos anos de 1950 e 1970, no hospital de Willowbrook, também na cidade de Nova York, injetaram hepatite viral em crianças com retardo mental; no período de 1940 a 1972, no estado do Alabama, conhecido como o caso de Tuskegee, mais de 400 homens negros com a doença de sífilis ficaram sem tratamento para que fosse pesquisado a história natural da doença (63).

O Relatório de Belmont foi importante para o enfoque ético de abordagem metodológica aos conflitos resultantes das pesquisas com seres humanos.

O fundamento deste é priorizar os princípios éticos das pesquisas em seres humanos, quais sejam o princípio do respeito as pessoas ou autonomia; da beneficência; e o da justiça (63).

O princípio da não maleficência, surgiu depois com a publicação do livro *Principles of Biomedical* (63).

Já o Princípio do Respeito às pessoas incorpora duas convicções éticas, abordadas por Pessini, em sua obra:

A primeira convicção, que os indivíduos tenham de fato sua autonomia respeitada, que significa que as pessoas que participam da pesquisa entrem voluntariamente e com informação adequada. A segunda convicção é que as pessoas com autonomia diminuída sejam protegidas (64).

De acordo com o Princípio da Beneficência, os participantes da pesquisa devem ser tratados eticamente, ou seja, que suas decisões sejam respeitadas e que sejam protegidas do dano (64).

Já o Princípio da Justiça preconiza que a pesquisa não seja vantajosa somente àqueles que podem pagar e sim para todos, também que o estudo seja evitado em grupos que não se beneficiem da pesquisa (64).

O Princípio da não Maleficência nos diz que ao evitar o dano intencional, o indivíduo já está visando o bem do outro, este princípio tende respeito à integridade física e psíquica, além da não descriminalização (65). Este princípio foi incorporado pela Resolução n.196/196, que será trataremos posteriormente.

De acordo com Rivera, 2009, os Princípios da Beneficência e não Maleficência são complementares, pois implicam na obrigatoriedade de que a pesquisa tem de proporcionar o máximo de benefícios aos seus participantes, à sociedade e ao conhecimento científico com o mínimo de riscos possíveis (66).

5.1.4 Diretrizes Internacionais e Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco

Outros documentos surgiram para regulamentar a pesquisa em seres humanos, são eles: Em 1982 (figura 1), o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), sob a égide da Organização Mundial de Saúde (OMS), criaram um documento estabelecendo. No período de 1993 a 2002, as Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos, foi revisada em Genebra (14).

Em 2005 (figura 1) foi elaborado a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO, sendo está uma grande conquista às nações em desenvolvimento, gerando um maior comprometimento com a população menos favorecida (67).

Estes documentos internacionais citados norteiam e orientam as ações de pesquisa médica para que os pesquisadores tenham ética e respeito com os seres humanos.

Segundo William Saad Hossne, tais documentos internacionais, como o Código de Nuremberg, Declaração de Helsinki e Diretrizes Internacionais, não possuem o poder de implantar uma Resolução ou torná-la operacional ou um sistema de acompanhamento, portanto, são apenas afirmações de Princípios, assim ele nos adverte (1):

“Notem que são três instrumentos – não vai aí uma crítica, mas uma constatação que pode, eventualmente, ser uma crítica – que são três documentos feitos por médicos ou por entidades médicas para orientar pesquisas médicas ou no máximo biomédicas, o que não pode deixar de levantar a possibilidade de um possível viés corporativo existente nestas Resoluções.”

Estes documentos, pela sua própria característica, por serem internacionais, não podem passar de mera afirmação de princípios – sendo que a expressão “mera” não pode ser interpretada no sentido de diminuir a importância - mas, de que não têm o poder de implantar uma resolução ou

torná-la operacional ou ter um sistema de acompanhamento. O caráter é de diretriz ou princípio, servindo apenas para orientar o pesquisador (1).

Atualmente, as duas principais diretrizes internacionais de pesquisa em seres humanos são a Declaração de Helsinki e o Guia de Normas Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica envolvendo Seres Humanos (International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects), ambas revisadas periodicamente (68).

5.2. Regulamentação da pesquisa biomédica envolvendo Seres Humanos no Brasil

5.2.1. Resolução 1/88 do Conselho Nacional de Saúde

No Brasil a regulamentação se dá através de Resoluções do Conselho Nacional de saúde e Conselho Federal de Medicina (27).

A primeira Resolução do Ministério da Saúde no Brasil que regulamentava a pesquisa em seres humanos se deu em 1988, Resolução 1/88 (CNS) (figura 2), que teve pouco impacto prático e já instituía Comitês internos de ética, ou seja, uma das atribuições desta Resolução era impor que toda instituição de saúde que realizasse pesquisa em seres humanos, credenciada pelo CNS, tivesse um Comitê de Ética em Pesquisa-CEP (27).

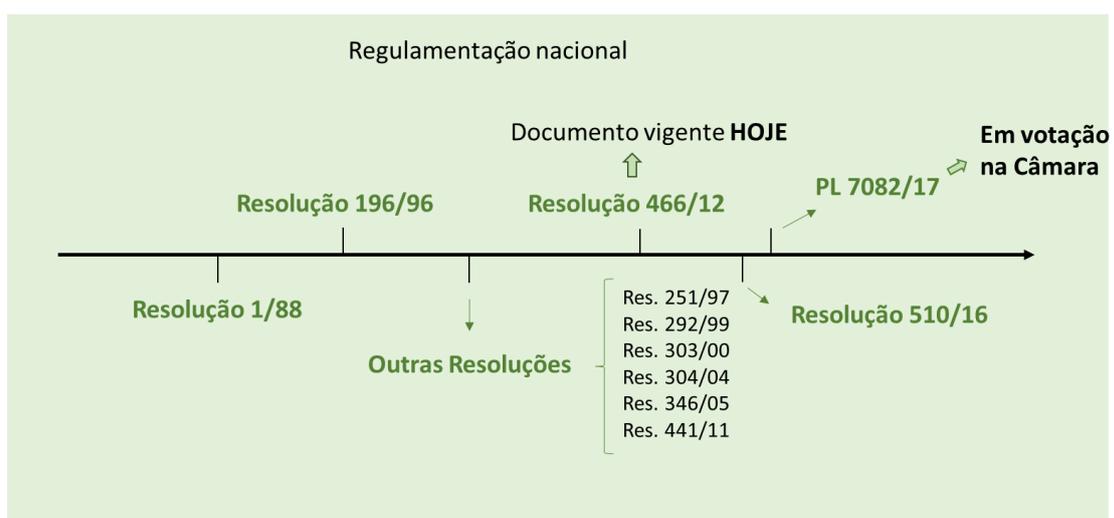


Figura 2. Representação dos documentos nacionais por linha cronológica em pesquisa com seres humanos

Contudo, sete anos depois, após várias denúncias de abusos cometidos por alguns pesquisadores, principalmente em relação à integridade da mulher em pesquisa sobre contraceptivos (69–71), notou-se a necessidade de revisão desta Resolução 1/88, assim em 1995 através de um Grupo Executivo de Trabalho (GET), que contou com a participação de representantes de diversas áreas sociais e profissionais, como médicos, biólogos, juristas, teólogos, empresários e representantes dos usuários, com a coordenação do professor Dr. William Saad Hossne, elaborou-se a Resolução de n.196 de 1996 do Conselho Nacional de Saúde que ampliou o texto sobre a pesquisa em seres humanos (15,16).

5.2.2. Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde

A Resolução 196/96 (figura 2) fundamenta-se nos principais documentos internacionais que emanaram declarações e diretrizes sobre pesquisas que envolvem seres humanos e incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos participantes da pesquisa e ao Estado (17).

Portanto, para que uma pesquisa seja considerada ética deve atender aos Princípios da autonomia (respeito à dignidade da pessoa humana), beneficência (máximo de benefícios e mínimo de riscos e danos), não maleficência (danos previsíveis serão evitados) e justiça e equidade (relevância social da pesquisa e garantias iguais aos participantes da mesma) (17).

Sobre o consentimento esclarecido, a Resolução 196/96 declara que deve ser contemplado à elucidação clara e em linguagem acessível sobre os procedimentos empregados na pesquisa, bem como os riscos possíveis, benefícios esperados, formas de acompanhamento e assistência aos participantes. A Resolução também preconiza as garantias da obtenção de esclarecimentos quando necessário sobre a pesquisa, liberdade do participante da pesquisa se retirar em qualquer fase do experimento sem que seja penalizado ou prejudicado, resguardo da privacidade de seus dados

confidenciais do participante da pesquisa, o ressarcimento das despesas bem como da indenização diante a eventuais danos decorrentes da pesquisa (17).

A Resolução 196/96 ressalva ainda os direitos pertencentes às minorias, os vulneráveis, ou seja, aqueles que estão sob discernimento prejudicado, como os portadores de necessidades especiais e as crianças, estabelecendo o consentimento que nestes casos será realizado por seus representantes legais (72).

Contudo, a Resolução 196/96 revela uma importância crescente para o desenvolvimento das pesquisas científicas no país, especialmente por instituir um sistema de avaliação de projetos de pesquisa com articulação nacional, consolidado pela criação dos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), ou seja, este documento tem relevância científica e social uma vez que criou e normatizou um dos mais avançados sistemas de revisão e controle éticos de pesquisas envolvendo seres humanos da América Latina: o Sistema CEP/ CONEP.

5.2.3. Sistema CEP e CONEP

Importante ressaltar que Pesquisa Clínica é o estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos, denominados voluntários ou “participantes de pesquisa” e que para todo e qualquer tipo de pesquisa a ser realizado, após o desenho do estudo deve ser feito o encaminhamento do protocolo de pesquisa para o Comitê de ética da Instituição e, apenas após aprovação do protocolo é que o estudo pode ser realizado, ou seja, isto é válido não só para a pesquisa com seres humanos, como para pesquisa experimental, revisão de prontuários, análise retrospectiva, análise anatomo-patológica, levantamento genético, levantamento social, levantamento epidemiológico e pesquisas envolvendo somente questionários, entre outros (73).

De acordo com a Resolução 196/96 (Resolução alterada e revisada pela Resolução 466/12), tem-se por definição de Pesquisa Clínica, pesquisa envolvendo seres humanos, individual ou coletivamente, envolvendo o ser humano de forma direta ou indireta, na sua totalidade ou em partes, incluindo o manejo de materiais ou informações (73).

Vale mencionar que a Pesquisa quando realizada com medicamentos tem o objetivo de verificar efeitos, analisar absorção, distribuição, metabolismo e excreção com finalidade de estabelecer eficácia e segurança do produto.

A Pesquisa Clínica dura em média de 10 a 12 anos quando realizada para o desenvolvimento de novos fármacos, desta feita, um processo longo, custoso e trabalhoso (73).

O início se dá com a fase Pré-clínica, realização dos estudos “in vitro”, em que será testada a atividade farmacológica e segurança do produto e normalmente nessa etapa 90% são eliminados. Para prosseguir com a Pesquisa à Fase I, a atividade farmacológica tem que especificar perfil de toxicidade aceitável (73).

Já na Fase I são iniciados os testes em seres humanos, na maioria das vezes voluntários sadios, que testaram a segurança e tolerabilidade do produto. Também são analisados nessa fase os parâmetros farmacológicos, biodisponibilidade, dose e posologia, com número reduzido de voluntários, de 20 a 100 indivíduos (73).

Na Fase II se realiza a Pesquisa Terapêutica piloto, para determinar a segurança e eficácia do princípio ativo, em curto prazo, em voluntários que apresentem a doença a ser tratada. É nessa fase que se estabelece o intervalo adequado entre as doses e regimes de administração do novo fármaco, normalmente conta com um número maior de voluntários, entre 100 a 300 indivíduos e de acordo com a relação da resposta dose-resposta pode se passar à Fase III do estudo (73).

Na Fase III, a Pesquisa Terapêutica é aplicada a um número elevado de portadores da doença e nessa fase são analisados os riscos/benefícios do princípio ativo a curto prazo, estudo dos eventos adversos, interações medicamentosas, fatores modificadores do efeito (ex: sexo, idade, raça). Também são analisadas as condições normais da droga em estudo e após o seu término é feita a aprovação para uso comercial. Nessa Fase participam geralmente entre 300 a mais de 1000 indivíduos (73).

A última Fase, conhecida como Pesquisa Pós comercialização, na Fase IV, visa detectar reações adversas inesperadas e assim poder determinar efeitos a longo prazo. Nessa Fase que também pode ser analisado os efeitos

dos estudos do medicamento em outras populações, possibilitando também novos usos para o novo fármaco, com a ressalva de que nesse caso a Pesquisa deverá ser reiniciada a partir da Fase II. Nessa fase o número de participantes não é especificado, gerando em torno de 10.000 voluntários (73).

A Resolução 196/96 estabelece que cada instituição que realiza pesquisa com seres humanos, independentemente da área de conhecimento (mesmo fora da área biomédica) devem ser submetidas e aprovadas por um Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) (60). O CEP analisa os projetos recebidos e deverá emitir o parecer em período máximo de 30 dias. Após análise do protocolo pelo CEP, passa a obedecer o fluxograma para as pesquisas envolvendo seres humanos, ou seja, os projetos envolvendo seres humanos serão classificados em três grupos diferentes (I,II,III), de acordo com seu conteúdo (73).

Projetos do Grupo I, áreas temáticas especiais, deverão ser enviados para a CONEP e só dessa forma só poderão ser iniciados, após serem aprovados por esta (73).

Projetos do Grupo II, deverão ser encaminhados para a CONEP somente para conhecimento e acompanhamento. Projetos do Grupo III, deverão ser encaminhados a CONEP a cada três meses, para conhecimento e acompanhamento (73).

O fluxograma deverá ser seguido e respeitado rigorosamente toda vez que se pretender fazer uma pesquisa científica, ou seja, é uma forma de garantir que todo processo seja realizado de acordo com as regulamentações universais de ética em pesquisa (73).

A Resolução 196/96 orienta quanto aos aspectos éticos que devem ser observados nos protocolos de pesquisa e no Brasil o CEPs são regidos pelo CONEP (6).

O Sistema CEP, Comissão de Ética em Pesquisa é constituído de instâncias regionais e o CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa constituído de uma instância federativa (71).

O CEP, Comitê de ética em pesquisa, é um órgão colegiado, interdisciplinar, interdependente e com “múnus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas com seres humanos no Brasil, que visa o tratamento humanizado para as pessoas envolvidas nas pesquisas,

salvaguardando o interesse dos mesmos, acima dos interesses da ciência e da sociedade, defendendo o interesse dos participantes da pesquisa com integridade e dignidade, contribuindo com o desenvolvimento das pesquisas, dentro dos padrões éticos (Normas e Diretrizes Regulamentadoras da Pesquisa envolvendo seres Humanos – Resolução do CNS 196/96, II, 4) (74).

Na prática, os CEPs apreciam todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos (74).

O Comitê é também um mecanismo de controle social organizado sobre as práticas das ciências, além de ter um papel consultivo e educativo ao contribuir com a qualidade das pesquisas, promovendo discussões dos aspectos éticos envolvidos na pesquisa, bem como o de ter também o papel no desenvolvimento institucional e social. Papel este definido nas diversas diretrizes éticas internacionais (declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais para as Pesquisas Biomédicas envolvendo Seres Humanos-CIOMS e Brasileiras Res.196/96 e complementares) (74).

As principais atribuições do CEP são: revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos; emitir parecer consubstanciado dos projetos de pesquisa; acompanhar os projetos de pesquisa aprovados; papel consultivo e educativo; receber denúncias envolvendo pesquisas com seres humanos; Manter a comunicação com a CONEP (75).

A CONEP é uma comissão assessora do Conselho Nacional de Saúde e é um órgão colegiado, de natureza consultiva, deliberativa, educativa e independente, composto de composição multi e transdisciplinar com pessoas de ambos os sexos, é composta por quinze membros titulares (alteração dada pela Resolução 421) e seus respectivos suplentes selecionados a partir de uma lista elaborada pelo conjunto dos CEPs registrados na CONEP. A CONEP tem a função de implementar as normas e diretrizes regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, atua conjuntamente com uma rede de CEPs e cada CEP será vinculada à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (5,75).

A CONEP tem como função, examinar os aspectos éticos de pesquisas envolvendo seres humanos, em áreas temáticas especiais, principalmente nas áreas de: genética e reprodução humana, novos dispositivos para a saúde,

pesquisas em populações indígenas, pesquisas conduzidas do exterior e aquelas que envolvam aspectos de biossegurança (75).

As atribuições dadas a CONEP, segundo a Resolução 196/96 são: estimular a criação e registro de CEP; acompanhamento e aprovação de projetos de pesquisa das áreas com temas especiais; provimento e divulgação de normas específicas no campo da ética; constituição de um sistema de informações; acompanhamento dos aspectos éticos da pesquisa com seres humanos, dentre outras (75).

Em 2001, a CONEP criou o Sistema Nacional de Ética em pesquisa envolvendo seres humanos, o SISNEP, que visava constituir um sistema nacional de informação e acompanhamento dos aspectos éticos das pesquisas realizadas em território brasileiro. Este sistema facilitaria o controle social das pesquisas e análises de dados que são de interesse do Ministério da Saúde e dos órgãos ligados as políticas de ciências e tecnologia (17).

O SINEP não conseguiu cobrir a totalidade dos CEPS no Brasil e também acompanhar as pesquisas com seres humanos, o que acarretou a sua revisão em 2007, pelo Conselho Nacional de Saúde, gerando a criação da Plataforma Brasil, um sistema mais completo de acompanhamento das pesquisas com seres humanos (76).

Hoje a Plataforma Brasil é uma base nacional e unificada de registro de pesquisas envolvendo seres humanos, sistema eletrônico, todo informatizado, criado pelo Governo Federal, que visa integrar todos os CEPs e a CONEP permitindo também a interação com agências regulatórias e de fomento à pesquisa, instituições internacionais, editores científicos. A plataforma também fornece informações sobre os diversos estágios das pesquisas: fase de projeto, fase de campo e relatórios de pesquisas já concluídas. Sua principal atribuição é a de atuar como ferramenta de controle social capaz de proporcionar a análise da situação histórica das pesquisas e o acompanhamento de sua execução (76).

Vale ressaltar que a Resolução n.196/96 do Conselho Nacional de Saúde, intitulada de Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos é um documento referência para as pesquisas em seres humanos, porém a estrutura legal e normativa do país é mais ampla,

envolvendo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Ministério da Ciência e Tecnologia (MCT), essas normas se dão por meio de Resoluções e leis da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), ou seja cada uma dessas instâncias assumem responsabilidade específica a depender do tipo de protocolo de pesquisa que será avaliado (77).

5.2.4. Outras Resoluções que envolvem Seres Humanos na pesquisa biomédica

Seguindo uma ordem cronológica, em agosto de 1997 foi sancionada a Resolução 251/97 do CNS (figura 2), que incorpora todas as disposições contidas na Resolução 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, da qual está é parte complementar da área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (78).

Por esta mesma ordem, seguem outras Resoluções que envolvem seres humanos nas pesquisas, que são relevantes citar:

Resolução 292/99 (figura 2), Pesquisa com cooperação estrangeira, complementando a Resolução 196/96, no que diz respeito à área temática especial “pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira e pesquisas que envolvam remessa de material biológico para o exterior” (item VIII.4.c.8), preâmbulo da Resolução (79). São consideradas pesquisas coordenadas do exterior ou com participação estrangeira, as que envolvem, na sua promoção e/ou execução:

- a) A colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas;
- b) O envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano;
- c) O envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para agregação nos resultados da pesquisa;
- d) Os estudos multicêntricos internacionais.

A Resolução 303/00 (80) (figura 2), regulamenta as pesquisas em reprodução humana, que são aquelas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva da pessoa humana.

A Resolução 304/2000 regulamenta as pesquisas em povos indígenas e procura afirmar o respeito devido aos direitos dos povos indígenas no que se refere ao desenvolvimento teórico e prático de pesquisa em seres humanos que envolvam a vida, os territórios, as culturas e os recursos naturais dos povos indígenas do Brasil. Reconhece ainda o direito de participação dos índios nas decisões que os afetem (81).

Estas normas incorporam, as diretrizes já previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, e fundamenta-se nos principais documentos internacionais sobre direitos humanos da ONU, em particular a Convenção 169 sobre Povos Indígenas e Tribais em Países Independentes e Resolução sobre a Ação da OIT- Organização Internacional do Trabalho - Concernente aos Povos Indígenas e Tribais, de 1989, da Constituição da República Federativa do Brasil (Título VIII, Capítulo VIII Dos Índios) e de toda a legislação nacional de amparo e respeito aos direitos dos povos indígenas enquanto participantes individuais e coletivos de pesquisa (82).

As pesquisas envolvendo comunidades ou indivíduos indígenas devem corresponder e atender às exigências éticas e científicas indicadas na Resolução do CNS 196/96 que contém as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e suas complementares. Em especial deve-se atender também à Resolução CNS 292/99 sobre pesquisa com cooperação estrangeira, além de outras resoluções do CNS sobre ética em pesquisa, os Decretos 86715 de 10/12/81 e 96830, de 15/01/90 que regulamentam o visto temporário para estrangeiros (81).

A Resolução 346/2005 (83) (figura 2), que estabelece a Apreciação de Projetos Multicêntricos: projeto de pesquisa a ser conduzida de acordo com protocolo único em vários centros de pesquisa e, portanto, a ser realizada por pesquisador responsável em cada centro, que seguirá os mesmos procedimentos.

A Resolução 441/2011 (84) (figura 2), que se refere ao armazenamento e utilização de material biológico humano com finalidade de pesquisa, caracteriza a construção participativa e democrática das Diretrizes Nacionais para Biorrepositório e Biobanco de Material Biológico Humano com Finalidade de

Pesquisa, baseada nos princípios éticos da dignidade humana, da autonomia, da beneficência, da justiça e da precaução.

Ainda seguindo a ordem cronológica de Resoluções que envolvem Seres Humanos nas Pesquisas e após longos dezesseis anos em vigor da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que também trata de pesquisas envolvendo seres humanos, está passou por uma revisão, em que envolveu uma consulta pública, no período de 12 de setembro a 10 de novembro de 2011, onde foram geradas sugestões das quais foram analisadas e submetidas ao Conselho Nacional de Saúde, culminando na 240ª Reunião Ordinária do Conselho Nacional de Saúde, nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012, em que foi revogada a Resolução 196/96 do CNS e substituída pela Resolução 466 de 2012, a qual entrou em vigor em junho de 2013.

5.2.5. Resolução 466/12

A nova Resolução 466/12 (figura 2) excluiu parte do texto da Resolução 196/96 e incorporou novas normas relacionadas ao desenvolvimento de pesquisas com seres humanos, incluindo partes de outras duas Resoluções, que por esse motivo, foram também revogadas: a 303/2000, que trata de pesquisas em reprodução humana e a resolução 404/2008, que abrange questões importantes, como o acesso aos cuidados de saúde à utilização de placebo (85).

A Resolução se divide em 13 partes e leva em consideração os Princípios Básicos da Bioética, que são o reconhecimento e a afirmação da dignidade, a liberdade, a autonomia, a beneficência, a não maleficência, a justiça e a equidade, entre outros (85).

Na parte do “Preâmbulo”, os documentos mencionados são os mesmos que fundamentaram a Resolução 196/96 (Código de Nuremberg, Declaração dos Direitos Humanos e Declaração de Helsinki de 2000), acordos internacionais sobre direitos civis e políticos, e diretrizes internacionais para pesquisa biomédica – *Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS –, além da Constituição Federal do Brasil (85).

Além desses já citados, foram incorporados novos documentos internacionais, como a Declaração Universal do Genoma Humano, a

Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos e a Declaração Universal Sobre Bioética e Direitos Humanos, não sendo feita, porém, referência à Declaração de Helsinki em sua última versão, a de 2008, referindo-se apenas às versões de quando o uso do placebo não era flexibilizado (até 2000) (85).

Alguns termos novos da Resolução 466/12:

- “Participante de Pesquisa” fica agora denominado como “Participante de Pesquisa”
- Assentimento livre e esclarecido – anuência de participante de pesquisa criança, adolescente ou legalmente incapaz
- Assistência integral – é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes do estudo
- Assistência imediata – é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie prestada ao participante da pesquisa;
- Benefício da Pesquisa – proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante da pesquisa (86).

O termo “patrocinador” recebeu nova definição, ANTES (Res. 196/96): pessoa física ou jurídica que apoia financeiramente a pesquisa; AGORA (Res. 466/12): pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, Infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional (85).

Portanto, a Resolução 466/12 trouxe uma ampliação dos aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos e também traz o fato de o consentimento livre e esclarecido passar a ser visto como um “processo” que ao final culmina com a assinatura de um termo específico (Resolução 466/12 item IV.1) (87).

Por esse “processo de consentimento livre e esclarecido” se entende que todas as etapas devem ser necessariamente observadas para que os participantes de uma pesquisa possam se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida (85).

Já no início desse processo, caberá ao pesquisador – ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade: buscar o momento, condição e local mais adequados para que o esclarecimento seja efetuado, considerando, para

isso, as peculiaridades do convidado a participar da pesquisa e sua privacidade (85).

O pesquisador ao explicar a pesquisa deve prestar todas as informações necessárias, em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa; concedendo o tempo adequado para que o indivíduo possa refletir, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas capazes de ajudá-lo na tomada de decisão livre e esclarecida (85).

Só ao final, conforme a Resolução 466/12, pode-se apresentar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que seja lido e compreendido. Resta assegurado aos participantes da pesquisa, benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (85).

Sobre os itens III.3.d e d.1 da resolução, consta a determinação que ao final do estudo deve ser assegurado a todos os participantes, pelo patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstrarem eficazes. O acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante (85).

Ainda, outra inclusão deve ser lembrada: aos participantes da pesquisa em idade fértil que se declararem isentas do risco de gravidez (por não exercerem práticas sexuais ou por exercerem de forma não reprodutiva), não serão obrigadas a usarem contraceptivos (Resolução 466/12, item III.2,t) (88).

Em relação aos Riscos e Benefícios, foram realizadas poucas alterações.

Em relação ao Sistema do CEP/CONEP, houve a necessidade de se retirar informações que ficaram completamente defasadas no texto da Resolução 196/96 (82).

A Resolução 466/12 enfatiza em vários artigos o caráter de integralidade e parceria do sistema CONEP/CEPs, que devem atuar num trabalho de cooperação e de interpelação e incorpora novos itens que são (86):

“item VIII.1 - avaliar protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, com prioridade nos temas de relevância pública e de interesse estratégico da agenda de prioridades do SUS, com base nos indicadores epidemiológicos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise; (O SUS aparece com relevância).

item IX.4 - analisar os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos Princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise.”

Importante reforçar a ideia de que a Resolução CNS 466/12 não é, nem poderia ser, um código de regras rígidas. Na realidade esta Resolução contém diretrizes que norteiam o julgamento ético dos protocolos, estabelecendo normas operacionais. Todavia, os dilemas identificados nos protocolos e não contemplados nas diretrizes devem ser objeto da reflexão e da decisão do CEP, além de poder contar com a CONEP, desempenhando seu papel de supervisionar, coordenar e orientar todo o sistema (85).

5.2.6. Resolução 510/16

Em 2016 foi editada a Resolução 510/2016 (figura 2) do Conselho Nacional de Saúde que trata das especificidades éticas das pesquisas nas ciências humanas e sociais e de outras que utilizam de metodologias próprias dessa área (89).

A aprovação da Resolução 510/16 foi uma vitória importante, pois marca o respeito a diferentes tradições de pesquisa, enquanto mantém o foco na proteção dos direitos humanos dos participantes de pesquisa.

Essa Resolução, no Art. 2, XVI, adota a seguinte definição (19,87,90):

(...) pesquisa em ciências humanas e sociais: aquelas que se voltam para o conhecimento, compreensão das condições, existência, vivência das pessoas e dos grupos, em suas relações sociais, institucionais, seus valores culturais, suas ordenações históricas e políticas e suas formas, subjetividade e comunicação, de forma direta ou indireta, incluindo as modalidades de pesquisa que envolvam intervenção”

5.2.7. Projeto de Lei do Senado de nº 200/2015 (origem); 7082/2017 (em tramite na Câmara dos Deputados)

Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. A origem do Projeto de Lei 7082/17 (figura 2) se deu em 2015, PL200/2015 (anexo) e neste momento aguarda apreciação na Câmara dos Deputados. A comunidade médica e científica reforçara os argumentos e estará em vigia para que não haja nenhum retrocesso do texto (21).

De autoria da Senadora Ana Amélia do PP/RS, o projeto de lei, documento origem, vem por estabelecer a exigência de aprovação e revisão dos estudos por parte de comitês de ética em pesquisa; liberdade para o participante se retirar a qualquer momento do estudo; condução da pesquisa por equipe formada por pessoas cientificamente qualificadas e de forma a evitar sofrimento e danos desnecessários; suspensão dos procedimentos quando se evidenciar possibilidade de dano, invalidez ou morte; obrigatoriedade de dar publicidade aos resultados; e teste de novos métodos terapêuticos em comparação com os métodos existentes. Também cria o Sistema Nacional de Revisão Ética das Pesquisas Clínicas, instância que

pretende combinar a ação dos diversos comitês de ética em pesquisa existentes (20).

Em relação ao procedimento o Projeto de lei 7082/2017, preconiza em seu texto, que a pesquisa deve observar: o equilíbrio de gênero na composição dos comitês de ética e do controle social; máxima independência dos comitês de ética; responsabilidade do investigador em prestar os cuidados médicos aos participantes da pesquisa durante toda a sua execução; proteção ao participante da pesquisa em caso de uso de placebo — que só pode ser usado quando não há alternativa terapêutica efetiva para a doença objeto do estudo ou em tratamentos combinados; e eliminação de ambiguidades que possam comprometer o direito de acesso do participante ao medicamento experimental no pós-estudo. Também fica garantido que o tratamento de comparação, quando se usa o placebo, seja “o melhor tratamento ou procedimento que seria habitualmente realizado na prática clínica” (20).

E ainda, o Projeto estabelece condições em caso de participação das crianças adolescente ou pessoa adulta incapaz de expressar validamente a própria vontade, ainda que circunstancialmente, em pesquisa clínica e, também, de mulheres grávidas. Detalha também as condições que devem reger o termo de consentimento e as informações a serem fornecidas ao participante da pesquisa. A estes serão garantidos o anonimato e o sigilo das informações e providas as condições para a sua privacidade, sendo vedada a remuneração ou a concessão de qualquer tipo de vantagem por sua participação em ensaio clínico (20).

Não se configura como remuneração ou vantagem o ressarcimento de despesas com transporte ou alimentação e outros tipos de ressarcimento, segundo o protocolo da pesquisa (20).

A participação de participantes saudáveis em pesquisa de fase inicial, quando não houver benefícios terapêuticos diretos a esses participantes, pode ser remunerada, desde que verificadas as condições previstas no projeto (20).

Diante o exposto, as pesquisas que envolvem seres humanos no Brasil, tinham a duração do processo de autorização e condução dos protocolos de pesquisa no Brasil aproximadamente 15 meses, enquanto nos outros países não passa de 6 meses (91). Ou seja, as pesquisas mais avançadas, que

envolvem temas como reumatologia, oncologia e doenças crônicas somente podem ser aprovadas pelo CONEP, gerando uma centralização na tomada de decisões importantes e ocasionando em um aumento no prazo para aprovação de determinados protocolos. Atualmente este processo de autorização para as pesquisas clínicas que envolvem seres humanos está com o prazo menor, aproximadamente 30 dias (92).

O projeto de lei prioriza exatamente um prazo menor para os protocolos de pesquisa clínica, estabelecendo regras para os estudos clínicos em seres humanos, incluindo prazo máximo de 90 dias para a aprovação de cada protocolo de pesquisa (92).

Para a desburocratização do sistema atual no Brasil, o projeto de lei prevê o estabelecimento de um novo órgão, a ser criado sob a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, do Ministério da Saúde, para revisar e autorizar protocolos. Sendo assim, seria acelerado a aprovação de protocolos e não estaria mais centralizada nas mãos do CONEP (21).

A criação deste novo órgão gerou polêmica para aqueles que não aprovam o projeto, uma vez que tiraria do CONEP o controle da ética nas pesquisas clínicas. A realidade atual é que a CONEP ganhou mais liberdade de ação e trabalho e conseqüentemente não gera mais demora para aprovação dos protocolos, portanto a burocratização que há 5 anos atrás gerava atraso nas pesquisas clínicas hoje não há, derrubando o argumento daqueles que defendem a aprovação da lei com base na demora de autorização do CONEP (93).

Sobre o projeto de lei, ressalta-se que no Brasil há somente resoluções e normativas do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que regulamentam a pesquisa clínica que envolve seres humanos (21).

Segundo Dr. Fabio Franke presidente da Aliança Pesquisa Clínica Brasil e membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), essas determinações não têm valor jurídico; podem ser alteradas a qualquer momento e a maior parte dos médicos não conhece o projeto e diz (21):

“Essa lei dará credibilidade ao país. As boas práticas nela especificadas colocarão o Brasil no mesmo patamar dos Estados Unidos, Europa, Japão: competitivo e atraente. Todos ganham: pacientes, pesquisadores, médicos e instituições.”.

O Dr. Franke também alega que o Brasil perde de participar em muitas pesquisas, pois a maior parte dos protocolos nem é oferecida ao nosso país (21).

Em 2013, o país deixou de participar de 112 estudos multicêntricos voltados para o tratamento de câncer e HIV, segundo a Aliança Pesquisa Clínica do Brasil. Dados do portal ClinicalTrials.gov apontam que os estudos clínicos realizados no Brasil entre 2013 e 2017 equivalem a 2,3% de todas as pesquisas produzidas no mundo (94).

Dr. Carlos Gil, vice-presidente para Pesquisa Clínica e Estudos Cooperativos da Sociedade afirmou que (21):

“É preciso agilizar tanto a aprovação de protocolos internacionais quanto de estudos inovadores nacionais, que passam pelo mesmo processo”.

O Dr. Carlos alega ainda que, os protocolos de estudos clínicos internacionais têm um papel científico importante e também cunho social porque permitem o acesso dos pacientes a tratamentos ainda não disponíveis no Brasil (21).

O Projeto de Lei propõe a primeira lei sobre a realização de pesquisas clínicas no Brasil, a partir de critérios técnicos e éticos, tem como principal diferencial acelerar a aprovação de protocolos de pesquisa em seres humanos (prazo máximo de 90 dias), sem prejuízo ético ou risco para a população. Preconiza garantir assistência médica com pessoal qualificado durante toda a execução do estudo. E determina o fornecimento gratuito permanente do medicamento em estudo aos pacientes participantes do protocolo até que esteja disponível pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (21).

Uma vez aprovado o Projeto de Lei 7082/2017, é esperado que os números de estudos clínicos no país aumentem; haja maior incentivo à realização de protocolos de pesquisa nacionais; maior quantidade de estudos de fases 1 e 2 (as mais inovadoras) sediados no Brasil, raros hoje pela falta de agilidade na liberação dos protocolos; maior número de pacientes com acesso a novos medicamentos durante os estudos; benefícios para a formação de residentes e para a educação continuada dos especialistas, que terão maior contato com a medicina de ponta e ampliação da rede brasileira de pesquisa clínica: profissionalização dos centros existentes e criação de novos em todo o Brasil.- Resultados baseados nas características da população brasileira (21).

A regulação é necessária para impulsionar a pesquisa que pode salvar vidas, assim defendem os defensores da aprovação do Projeto de Lei, já ao contrário, os críticos afirmam que o projeto apresenta falhas éticas, relega a participação popular a segundo plano e atende a interesses econômicos da indústria farmacêutica. Acarretando um retrocesso a conquista da ética as pesquisas clínicas (94).

A FioCruz através das suas Ceps se manifesta, esclarecendo o texto final do Projeto de lei 7082/2017, aprovado pelo Senado sobre o tratamento igual entre as pesquisas patrocinadas do exterior e as nacionais (95):

“O poder econômico das grandes empresas multinacionais – em especial a indústria farmacêutica – influencia a pesquisa clínica em todo o mundo. A literatura revela vários abusos colocando em risco a saúde e a vida dos participantes de pesquisas, principalmente nos países pobres, constatando-se inclusive, em alguns casos, a adoção de normas éticas diferentes para os participantes dos países “centrais” e aqueles dos países ditos “periféricos”.

Tratar de forma “isonômica” a pesquisa patrocinada a partir do exterior e a nacional significa ignorar de forma deliberada esses riscos potenciais, além dos cuidados necessários à proteção dos interesses nacionais. É por esta razão

que a regulamentação hoje em vigor determina que “*Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável, e ainda, no caso do desenvolvimento de novas drogas, se comprovadas sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil*” (Res. CNS 466 [III.2] p)” (95).

De acordo com a FIOCRUZ, a redação do § 1º do Art. 7º do projeto de lei aprovado pelo Senado não garante os compromissos e as vantagens, para os participantes e para o Brasil, decorrentes da realização de pesquisas patrocinadas pelas grandes empresas multinacionais, e deixa os participantes de pesquisa brasileiros à mercê de eventuais abusos. Por este motivo defendemos, sim, a adoção de critérios ou procedimentos distintos na análise ética dos projetos oriundos de patrocínio estrangeiro, e propomos a redação alternativa constante da Resolução CNS 466/2012 (95).

Alguns pontos principais sobre a Regulação da Pesquisa Clínica com seres humanos do Projeto de Lei 7082/2017, foram discutidos por Mauro Brandão, Vice-diretor de Pesquisa Clínica do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas no Rio de Janeiro e Coordenador do fórum do Comitês de éticas em Pesquisa Clínica (Ceps) da FioCruz (93):

“Um dos pontos aprovados na Câmara e considerado um avanço sobre o projeto de lei foi em relação aos representantes dos participante da pesquisa, ou seja, quando há avaliação dos projetos que envolvem seres humanos no Comitê de Ética, a presença de representantes dos usuários é imprescindível, como por exemplo, quando se analisa um termo de consentimento, se está adequado a opinião do participante, o que é de extrema importância. Portanto, todo CEP tem que ter representação do participante. No documento de origem do projeto não estava claro esta representação do participante”.

Nesta última aprovação da Câmara, garantiram a presença de representantes dos participantes das pesquisas clínicas. Brandão explica também que, buscam com a aprovação do projeto de lei que as pesquisas sejam agilizadas no Brasil, mas com a garantia da ampla participação e desenvolvimento tecnológico, contudo sem perder a devida segurança dos participantes, por isso que este ponto no projeto de lei foi considerado um avanço. Admite que essa conquista é extremamente importante porque estará garantido por lei, uma vez aprovado, essa representação dos participantes de pesquisa, dos usuários, dos CEPs, irá se tornar permanente e irrevogável (93).

Outro ponto discutido na Câmara foi sobre a questão da CONEP e a sua vinculação ao Ministério da Saúde, a luta foi para que a CONEP, por ser a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, continue a ter uma atuação independente, assim, ela não pode ser subordinada ao Ministério da Saúde. Uma vez subordinada ao Ministério da Saúde, vai seguir, obrigatoriamente de qual governo está no poder, a sua política, portanto a CONEP tem que ser independente nesse sentido, corretamente e vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, que é o órgão máximo, com representação dos usuários, dos profissionais, na gestão da saúde no país. Dessa forma o projeto preconiza que a CONEP continue com sua independência e mantendo apenas vínculo ao Conselho Nacional de Saúde (93).

Para a FioCruz, segundo os coordenadores, a “vinculação à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE/MS) pode ameaçar a independência e a transparência deste Colegiado submetendo-o aos desígnios do governo” (89).

O Projeto de lei também foi questionado sobre a questão do uso de placebo e esta é uma questão que tem que ser bem compreendida, como explica Mauro Brandão (93):

“Assim, quando a pesquisa clínica vai descobrir ou testar um remédio novo para uma doença, é permitida a utilização de uma pílula de água com açúcar, que é o que chamamos de placebo e isso acontece quando não existe tratamento nenhum para aquela doença. Então, será dado

para um grupo de participantes uma pílula de água com açúcar, que não vai resolver em nada a doença deles e para outro grupo será testado o remédio. Isso é correto para quando não existe nenhum tratamento para aquela doença. Importante esclarecer que, quando existe, quando já é uma doença que já tem tratamento em vigor, o pesquisador é obrigado a testar o medicamento novo com o melhor que existe para poder comparar e dizer que o novo remédio é superior. Essa questão do placebo é fundamental e deve ser extremamente respeitada”.

Sabe-se que no projeto original isso não estava regulamentado, pelo contrário, deixava claro que não estava obrigado a comparação do medicamento novo com o melhor existente, assim, quem decidia era o pesquisador ou a indústria farmacêutica. Com a nova aprovação, na Comissão de Ciência e Tecnologia, houve um grande avanço. O pesquisador só poderá testar um novo medicamento para uma doença que já tem tratamento com o tratamento que é habitualmente utilizado para ela. Assim o participante da pesquisa estará protegido (95).

O parecer de fórum da FioCruz faz uma ressalva importante (95):

“No parágrafo único do Art. 29º do Projeto de Lei, o texto final aprovado prevê que, em caso de uso de placebo combinado com outro método, o participante da pesquisa não pode ser privado de receber o melhor tratamento ou procedimento que seria habitualmente realizado na prática clínica. A expressão “habitualmente realizado” pode gerar interpretações dúbias: em áreas com poucos recursos, por exemplo, o tratamento “habitualmente” realizado pode não ser o mais adequado para a doença em estudo – o que forneceria “argumento” a um patrocinador inescrupuloso para “justificar” o uso do placebo e negligenciar a proteção ao participante. O

Fórum entende que a redação mais adequada neste parágrafo deva ser: “o participante da pesquisa não pode ser privado de receber o melhor tratamento ou procedimento existente”

Outro ponto a ser analisado do Projeto de Lei e de extrema relevância é o acesso aos medicamentos no pós-estudo, pelos participantes da pesquisa, sendo a questão mais polêmica do Projeto. Os argumentos defendidos pela indústria para o não fornecimento de medicamentos para um grupo de indivíduos que contribuíram imensamente para o desenvolvimento do fármaco, gera desconfiança (93).

Vale salientar que no texto original do projeto a privação deste reconhecimento era abusiva, restringindo-a aos participantes “com risco de morte ou de agravamento clinicamente relevante da doença”, ou nos casos de “ausência de alternativa terapêutica satisfatória no País”. Assim, mais uma tentativa de impor o lucro em detrimento da vida (95).

Primordialmente, a indústria usa como argumento, para não fornecer o medicamento ao participante após o término do experimento, que uma vez não constando em lei, não há obrigatoriedade dessa continuidade, e isso levanta o questionamento se realmente o bem-estar/cura/tratamento do paciente é prioridade (93).

O interessante é que a indústria permanece pressionando contra o acesso ao medicamento continuado, ou seja, já tramitou por todas as Comissões do Senado e mesmo nessa primeira tramitação na Câmara não se conseguiu mudar esse conceito da indústria e o que ela conseguiu mesmo foi colocar dois argumentos (incisos) no Projeto de Lei (93):

O primeiro diz que se houver dificuldade de fabricação ou importação do medicamento este poderá ser interrompido ao participante, uma vez que estiver devidamente justificado. Ocorre que, qualquer representante da indústria tem habilidade suficiente para colocar uma justificativa e dizer que não poderá fornecer o medicamento (93).

O segundo argumento, diz que a partir do momento que o SUS passar a fornecer o medicamento gratuitamente para a população a indústria vai parar

de fornecer aos participantes da pesquisa. Lembrando que o SUS vai distribuir o medicamento por uma obrigação imposta pelo Estado, para garantir a saúde da população. Mas, a indústria se esquece que só conseguiu viabilizar o remédio para a população porque estes participantes deram a sua contribuição para a empresa. Portanto é uma questão ética que deve estar garantido no Projeto de Lei o que infelizmente até o momento não conseguiu vitória (93).

Como o projeto lei encontra-se em tramitação, os comentários dos profissionais da área que possuem interesse no assunto são necessários, por serem relevantes, e por estarem envolvidos com o desenvolvimento da pesquisa clínica no Brasil, e por estarem acompanhando os trâmites do projeto de lei.

5.3. Documentos regulamentadores da utilização dos animais em Pesquisas Clínicas:

A utilização dos animais em pesquisas através da dissecação com a finalidade didática ou científica é praticada desde a Antiguidade. Com a origem desta prática na Grécia Antiga, nos experimentos de Hipócrates, o “pai da medicina”, e de Alcmeón, que em 500 a.c. comparava órgãos de animais e de humanos. No mesmo período, aproximadamente, fisiologistas, como Herófilo (300- 250 a.C.) e Erasístrato (350-240 a.C.), também recorriam à experimentação animal para obter informações acerca do funcionamento dos sistemas orgânicos (96).

Aristóteles (384-322 a.C.) também defendia a superioridade de humanos em relação a animais, estabelecendo uma hierarquia natural na qual os seres com menor capacidade de raciocínio deveriam beneficiar aqueles considerados mais racionais (96).

Já em Roma, Galeno, (130-200 d.c.) realizou as primeiras vivisseções com objetivo experimental e foi por meio desses procedimentos que Galeno relatou importantes características estruturais dos vasos sanguíneos, descobrindo que artérias transportavam sangue ao invés de ar, importante descoberta para época (96).

A primeira observação sistemática de animais dissecados, com finalidade científica ocorreu em 1638, proposto por William Harvey, com mais de 80

espécies de animais, estudos experimentais sobre a fisiologia da circulação, estudos estes que tiveram seus resultados obtidos publicados (96).

Na idade média a dissecação de cadáveres humanos era proibida e os animais eram retratados como seres desprovidos de alma e a tradição judaica-cristã impulsionava essa técnica, em que ciência e religião não eram claramente distintas (96).

No Renascimento temos o ser humano como centro das preocupações, nascia o antropocentrismo, a ideia era que todas as coisas existentes deveriam servir os seres humanos, portanto consolidava ainda mais a experimentação animal como método padrão de investigação científica e de finalidade didática da medicina (96).

Nos séculos seguintes essa concepção prevaleceu e no século XVII foi quando a experimentação atingiu seu auge, período do racionalismo moderno e foi justamente nesse momento que o filósofo Réne Descartes formulou a teoria do modelo animal, considerava os animais desprovidos de espírito, portanto não poderia sentir dor o que o diferenciava da espécie humana, era chamado de “teoria mecanicista”, os animais eram vistos como simples máquina (96).

Em 1789 (figura 3) o jurista e filósofo, Jeremy Bentham, em contrapartida com Descartes, formulou as bases para os princípios morais e a legislação atualmente utilizada nas regulamentações éticas nas pesquisas que envolvem animais (96).

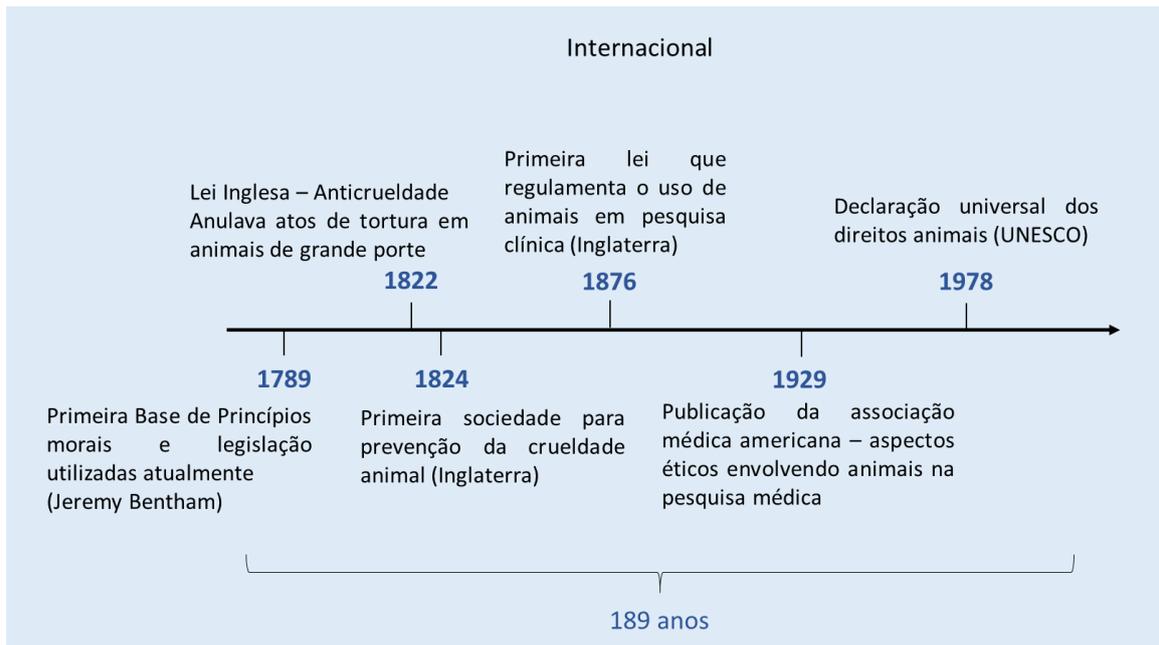


Figura 3. Representação dos documentos internacionais por linha cronológica em pesquisa com utilização de animais

Bentham estimulou a sociedade discutir sobre a veracidade da incapacidade de sofrimento dos animais, argumentando que para a forma de tratamento dos animais deveria ser levado em consideração à capacidade de sofrer e não a capacidade de raciocínio, que prevalecia até então, pensamento este que se estendeu até o século XIX, o que acarretou um crescimento do uso de animais em laboratório de pesquisas científicas e surgiram as primeiras entidades protetoras dos animais (96).

A Inglaterra sai à frente em relação à proteção dos animais e promulga em 1822 a Lei Inglesa Anticrueldade (*British Anticruelty Act*) (figura 3) para anular atos de tortura em animais, mas que era aplicável somente àqueles domésticos de grande porte. Em 1824, também na Inglaterra surgiu a Society for the Prevention of Cruelty to Animals (Sociedade para a Prevenção da Crueldade Animal) (figura 3), dando origem a sociedades semelhantes em outros países, como a Alemanha, Bélgica, Holanda Áustria e Estados Unidos.

No período (1858-1859), Charles Darwin publicou “A origem das espécies”, retratando a interação entre diferentes espécies durante o processo evolutivo, gerando grande impulso para as pesquisas científicas em todo mundo (96).

Em 1876 (figura 3), na Inglaterra, foi elaborada a primeira lei voltada a regulamentar o uso de animais utilizados em pesquisa científica (96).

Em 1929 (figura 3), início do século XX, a Associação Médica Americana pública sobre os aspectos éticos envolvendo animais em pesquisas médicas, primeira publicação deste teor (96).

Após 50 anos, William Russel, zoologista e Rex Burch, microbiologista estabeleceram os três “R” da pesquisa em animais: “*replace*”, “*reduce*” e “*refine*” (substituir, reduzir e aperfeiçoar), no livro “The Principles of Humane Experimental Technique” foi um grande avanço para o estabelecimento da ética envolvendo animais em pesquisa científica. Logo após, Peter Singer sugere que o sofrimento de cada espécie seja analisado e comparado ao sentido por membro de outra espécie (97).

A preocupação quanto aos aspectos éticos nas pesquisas que envolviam animais se tornou crescente neste período o que acarretou a elaboração da Declaração Universal dos Direitos Animais, pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco) em 1978 (Figura 3), na cidade de Bruxelas (96).

5.3.1. Regulamentação da Pesquisa Clínica envolvendo animais no Brasil

Logo em seguida, no Brasil, em 8 de maio de 1979 (figura 4), criou-se a Lei 6.638, que normatizava a experimentação em animais em instituições de ensino superior e autorizava a utilização dos animais em pesquisa, desde que fossem mantidos sem lhes causar sofrimento (96).



Figura 4. Representação dos documentos nacionais por linha cronológica em pesquisa com utilização de animais

No Brasil, a primeira documentação que tratava da proteção a animais é datada de 6 de outubro de 1886 (figura 4), época em que a escravidão foi abolida, constava no Código de Posturas do Município de São Paulo, coíbia atos de maus-tratos, como castigos bárbaros e imoderados, em animais utilizados por cocheiros, ferradores, cavaleiros ou condutores de veículo de tração animal, em seu artigo 220 do Código. Maus tratos estes que eram comuns na época Republicana, pois não existia legislação (96).

De 1924, temos o Decreto 16.590/1924 (Figura 4), legislação que tratava da proteção dos animais de forma mais concreta, o qual proibia toda e qualquer diversão desenvolvida à custa de atos de crueldade e de maus-tratos em animais, como corridas bovinas ou brigas de aves em casas de diversões públicas (96).

Dez anos após, durante o governo de Getúlio Vargas, foi promulgado o Decreto 24.645/1934 (figura 4), que determinava a tutela pelo Estado de todos os animais existentes no país, e em seu artigo 3º definia como condutas de maus-tratos os atos de crueldade, violência e trabalhos excessivos, a manutenção do animal em condições anti-higiênicas e o abandono. O Decreto regulamentava também as práticas vivissecionistas no Brasil, uma vez que não existia até então uma regulamentação específica (96).

Em 1941, houve um grande avanço no Brasil, com o Decreto-Lei 3.688 (figura 4), também conhecido como Lei das Contravenções Penais, que em seu artigo 64 estabelecia a penalidade de prisão simples aos atos de crueldade contra animais, independentemente da finalidade didática ou científica do ato. Portanto, neste ano foi observado à necessidade de tipificar as condutas envolvendo animais, também em laboratórios de pesquisas científicas ou em ambientes acadêmicos, desta forma, a prática de experiências dolorosas ou cruéis em animais, além daqueles atos realizados em locais públicos, foi automaticamente elevada à categoria de contravenção penal (96).

Posteriormente surgiram outras legislações, mas nenhuma tratava especificamente da experimentação animal com finalidade didática ou científica, fato este que em agosto de 1973 foi apresentado o Projeto de Lei 1.507 (Figura 4) pelo deputado Peixoto Filho, obtendo mais tarde, em 1979, a promulgação da Lei 6.638 (figura 4), que tratava das permissões e procedimentos para prática de experimentação animal em todo o território nacional, devendo ser registrados em órgão competente os biotérios e os centros de experiências e demonstrações com animais (96).

A Lei 6.638/79 (figura 4) foi a primeira lei a estabelecer normas aplicáveis à prática de experimentação em animais com finalidade didático-científica no Brasil, autorizando a prática vivisseccionista excepcionalmente em estabelecimentos de ensino superior em todo o território brasileiro.

Ocorre que tal lei nunca recebeu a devida normatização, de modo que não houve atribuição legal de órgão competente, que seria responsável por zelar pelo cumprimento de suas normas e cadastramento das instituições e profissionais dedicados ao uso e à criação de animais com finalidade didático-científica (96).

Mas a promulgação da Lei contribui com a proteção dos animais utilizados em pesquisas científicas ou em centros universitários, visto que proíbe, em seu artigo 3º, a experimentação animal sem o emprego de anestesia ou aclimação dos animais aos biotérios por período de quinze dias. No artigo 4, estabelece que, os procedimentos didático-científicos somente seriam permitidos mediante garantia de cuidados especiais com animais durante toda a realização do protocolo experimental (96).

Em 1998, a Lei de Crimes Ambientais (Lei 9.605/1998) (Figura 4) reordenou a legislação ambiental brasileira no que se refere a infrações e punições, tornando ainda mais severa a pena para a prática de maus-tratos em animais de modo geral ou para a realização de experiências dolorosas ou cruéis em animais vivos, mesmo com finalidade didática ou científica, na existência de recursos substitutivos (96).

A legislação assim prosseguiu até outubro de 2008, que até então não existia nenhuma norma que tratasse detalhadamente sobre a experimentação em animais, exigindo-se apenas de instituições de ensino e pesquisa o registro nas superintendências estaduais do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (Ibama) (96).

5.3.2. Lei Arouca, Lei n.11.794/2008:

Em 2008, foi aprovado o Projeto de Lei, n.1.153/1995 (Figura 4), de autoria do ex-deputado Sérgio Arouca, sancionada pelo ex Presidente Luiz Inácio Lula da Silva, transformando-se em Lei Ordinária, n.11.794/2008 (13 anos após o Projeto de Lei) que revogou a Lei anterior e que é hoje a regulamentação vigente para a criação e utilização de animais em atividades didáticas e em pesquisa científica no território brasileiro (96).

Portanto, até o ano de 2008 no Brasil não havia nenhuma regulamentação específica à práticas vivisseccionistas em animais com finalidade didática ou científica, regulamentação esta que surgiu num período de intensa utilização de animais para a pesquisa científica (96).

Entende-se por experimentação animal como a prática de realizar intervenções em animais vivos ou recém-abatidos com a finalidade de beneficiar o conhecimento científico. A prática da experimentação animal, como já foi dito, ocorre desde a Antiguidade, mas atualmente vem despertando discussão entre a comunidade acadêmica e a sociedade protetora dos animais, questionando a ética e a real eficiência deste tipo de método de ensino e pesquisa (96).

O emprego de animais em pesquisas médicas tem acarretado sucesso em muitas intervenções terapêuticas, porém, efeitos deletérios podem ser observados, como ocorreu no caso da droga talidomida, em que foi prescrita

como sedativo e hipnótico para humanos, inclusive para grávidas e resultou em muitos casos de malformação congênita em crianças, demonstrando na prática a possibilidade de erro metodológico, ou seja interpretações errôneas do real efeito da talidomida, pois em roedores o metabolismo da droga ocorre de forma diferente quando comparado ao humano, e, portanto, foram observados diversos relatos de “*bebês da talidomida*” (96).

Por estas e outras que indivíduos envolvidos com a proteção dos animais acreditam que a prática é dispensável, alegando a viabilidade de utilizar métodos de pesquisa substitutivos (96).

Embora haja muita polêmica sobre a utilização de animais em pesquisas, muitos centros de pesquisa científica em universidades recorrem à experimentação com animais, com a finalidade de descobrir curas para doenças graves e letais ou de entender o mecanismo do surgimento de diversas enfermidades que acometem não somente seres humanos, mas também outros seres vivos (96).

Todo esse contexto acerca da utilização de animais em pesquisa científica deixou claro a necessidade de uma regulamentação para o uso de animais nas pesquisas no Brasil, impondo limites a prática, no intuito de eliminar atos de crueldade em animais que são utilizados em pesquisas clínicas e procurar promover o aprimoramento de aspectos metodológicos e éticos nos estudos científicos (96).

Vale ressaltar que foi neste contexto então, na década de 1990, de debates sobre o uso de animais em pesquisas científicas, que foi aprovado no Brasil, a Lei 11.794/2008, conhecida como Lei Arouca, que normatiza os procedimentos para uso científico de animais em pesquisa clínica, desta feita a regulamentação vigente em nosso país é uma Lei Federal (96).

Observa-se que mesmo com a criação de uma legislação específica e responsável por criar órgãos competentes para seu cumprimento, o debate entre a comunidade científica e a sociedade protetora dos animais foi intenso e polêmico, uma vez que não conseguiu abolir o uso dos animais em pesquisas científicas (96).

O advento da Lei Arouca elevou o Brasil a uma outra escala de desenvolvimento em relação as pesquisas que utilizam animais, igualando-o aos países que se preocupam com a ética e a proteção aos animais (96).

A Lei Arouca que Regulamenta o uso dos animais nas pesquisas tem como uma das vitórias fundamentais é a criação do Conselho Nacional do Controle de Experimentação Animal (CONCEA), ligado ao Ministério da Ciência e Tecnologia que tem como competências “expedir e fazer cumprir normas relativas à utilização humanitária de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica”; credenciar instituições brasileiras para criação ou utilização de animais em ensino e pesquisa científica; monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam o uso de animais em ensino e pesquisa (96).

O CONCEA passou a ser o responsável por credenciar instituições para a criação e utilização de animais destinados a fins científicos e estabelecer normas para o uso e cuidado dos animais. O Conselho é presidido pelo ministro da Ciência e Tecnologia. Também têm representantes no CONCEA os ministérios da Educação, do Meio Ambiente, da Saúde e da Agricultura; o CNPq; o Conselho de Reitores das Universidades do Brasil (CRUB); a Academia Brasileira de Ciências (ABC); a Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE); o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA); a Federação Nacional da Indústria Farmacêutica; a SBPC; e dois representantes de sociedades protetoras dos animais legalmente estabelecidas no país (98).

A lei prevê o uso de animais para os fins de ensino e para a pesquisa biomédica, portanto, a utilização de uso de animais fica restrita às atividades de ensino nos estabelecimentos de ensino técnico de nível médio da área biomédica e aos de ensino superior (22).

Todavia, o uso de animais fica permitido nas atividades relacionadas à ciência básica e aplicada, desenvolvimento tecnológico, produção e controle da qualidade de drogas, medicamentos, alimentos, imunobiológicos, instrumentos e quaisquer outros testados em animais. Práticas zootécnicas ligadas à agropecuária não são consideradas como atividades de pesquisa.

O CONCEA também passou a monitorar e a avaliar a introdução de técnicas que substituam o uso de animais, tanto no ensino quanto nas pesquisas científicas, além de rever normas técnicas para instalação e funcionamento de centros de criação, biotérios e laboratórios de experimentação. O credenciamento no CONCEA só é efetivado após as instituições previamente constituírem um Comitê de Ética no uso de animais (CEUA) e a partir das informações remetidas por essas comissões que o CONCEA constitui um cadastro dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados com animais em nosso país (99).

A lei estabelece penalidades tais como, advertência, multa, interdição temporária, suspensão de financiamentos oficiais e interdição definitiva para aquelas instituições que descumprirem os termos da Lei (22).

O CONCEA também passou a estabelecer normas para uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa em consonância com as convenções internacionais das quais o Brasil seja signatário; criar normas técnicas para instalação e funcionamento de centros de criação, biotérios e laboratórios de experimentação animal, bem como sobre as condições de trabalho de tais instalações (100).

Contudo, antigamente as vivissecções eram praticadas sem regulamentação/legislação e com isso limitava a quantidade de animais utilizados em pesquisa e seu sofrimento, portanto há hoje o questionamento de alguns autores sobre até onde a Lei Arouca foi benéfica para a defesa dos animais, assim, para alguns a Lei Arouca trouxe um retrocesso pois com seu surgimento cria a possibilidade para a prática de inúmeras vivissecções, aumentando as pesquisas que utilizam animais ao invés de contribuir para a defesa dos animais e conscientização da humanidade (96).

Constatasse realmente que em comparação à antiga Lei 6.638/79, a Lei Arouca, em seu artigo 1º, amplia a permissão das práticas vivissecionistas em animais a estabelecimentos de educação profissional técnica de nível médio da área biomédica, além daqueles de ensino superior; todavia é necessário se aprofundar com conhecimento em relação a Lei Arouca para entender o que evoluiu sobre a proteção dos animais em pesquisas clínicas, uma vez que visa

cuidados, proteção e limitação do número de animais utilizados em pesquisas clínicas experimentais (96).

Primeiro ponto a destacar é que a Lei Arouca em seu artigo 13 garante uma das formas de assegurar o cumprimento das normas relativas as práticas vivisseccionistas, uma vez que determina que todas as instituições responsáveis por criar ou utilizar animais para ensino e pesquisa deverão (obrigatoriamente) ter credenciamento no CONCEA e criar uma ou mais CEUA, sendo que estas instituições também deverão ser legalmente estabelecidas em território nacional. (96)

Seguindo, no artigo 5 é atribuído ao CONCEA a tarefa de formular normas relacionadas a utilização de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica, assim como também de zelar pelo seu cumprimento nas instituições. O CONCEA deve também manter atualizado o cadastro dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados ou em andamento no país, assim como os registros dos pesquisadores, a partir de informações remetidas pelas CEUA (96).

Continuando, no mesmo artigo 5º, este estabelece que o Conselho Nacional deve, ainda, determinar e rever normas técnicas para instalação, funcionamento e condições de trabalho de centros de criação, biotérios e laboratórios de experimentação animal, preconizando as condições adequadas de manutenção de animais em tais ambientes de ensino e pesquisa. Ainda sobre as funções do CONCEA, verifica-se a de monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais em ensino e pesquisa, visando a possibilidade de controlar e vetar a realização de protocolos experimentais e didáticos que tenham possibilidade de métodos de estudo sem animais (96).

No artigo 10º da Lei Arouca encontra-se as atribuições da CEUA, que determina o exame prévio pelas comissões de todos os procedimentos a serem realizados em protocolos experimentais de projetos científicos desenvolvidos na instituição associada, visando certificação do cumprimento da legislação aplicável no projeto de pesquisa e para o efetivo cumprimento desta atribuição a CEUA realiza reuniões periódicas com a participação de representante de

alguma sociedade protetora de animais, legalmente estabelecidas em nosso país (96).

Prosseguindo com a Lei Arouca, estabelece em seu artigo 14^o, parágrafo 3^o, que as práticas de ensino deverão ser, sempre que possível, fotografadas, filmadas ou gravadas, de forma a permitir sua reprodução para ilustração de práticas futuras, evitando-se a repetição desnecessária de procedimentos didáticos com animais. Culturas de células, simulações de computador e modelagens matemáticas, entre outras, são métodos substitutivos à utilização de animais para fins didáticos ou científicos (96).

Contemplando desta forma a observância aos Princípios “Replace” e “Reduce” dos 3 “Rs” experimentais, em que preconiza a possibilidade do emprego de métodos substitutivos e a redução de animais na pesquisa e no ensino. Porém é necessário enfatizar que a utilização de métodos substitutivos nem sempre é possível, mesmo diante da sofisticação tecnológica dos dias atuais, pois não existem ainda meios de imitar a complexidade das interações entre células, tecidos e órgãos que ocorrem nos organismos vivos, seres humanos e animais, o que instiga a realização de estudos *in vivo*, visando facilitar o entendimento do funcionamento do organismo humano e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novos tratamentos para diversas doenças letais e limitadoras (96).

Desta forma, para finalizar a compreensão de alguns artigos da Lei Arouca, o artigo 14^o visa o bem-estar dos animais utilizados em pesquisas científicas durante todo o protocolo experimental, assim, obedecendo ao Princípio “*refinement*” de Russel e Burch; em seu parágrafo 8^o, estabelece a proibição de reutilização dos animais após obtenção do objetivo da pesquisa nos pares. 5 e 6, prioriza a recorrência a técnicas de sedação, analgesia ou anestesia adequadas à espécie animal quando os experimentos causarem dor ou angústia, que, por sua vez, exigem autorização específica da CEUA. O sacrifício de animais, quando necessário, também deve ser adequado à espécie e seguir padrões éticos e metodológicos aceitáveis, artigo 14, parágrafo 1^o. Contudo, há no art.15, a possibilidade de restrição de procedimentos altamente agressivos, lembrando que há guias específicos para

auxiliar os pesquisadores na escolha da melhor forma de eutanásia para os animais utilizados em pesquisas clínicas (96).

5.4. Da Responsabilidade do Pesquisador

Neste capítulo, faz-se necessário apontar, as possíveis diferenças entre as responsabilidades administrativas, civis e penais dos pesquisadores, tanto nas pesquisas clínicas que envolvem animais, como nas pesquisas clínicas que envolvem seres humanos.

Responsabilidade, em termos jurídicos, significa o dever resultante a partir da violação de determinado direito, através da prática de um ato contrário ao ordenamento. Dessa forma, ao mesmo tempo em que as pessoas possuem amparo jurídico para as mais diversas situações do cotidiano, também têm responsabilidades sobre os seus atos e o que eles podem influenciar no meio em que vivem (101).

Assim, a responsabilidade jurídica é um conjunto de normas que os indivíduos devem cumprir e pode ser dívida em três grandes grupos: (i) responsabilidade administrativa; (ii) responsabilidade civil; e, (iii) responsabilidade penal (23).

Em se tratando de pesquisa clínica, importante lembrar que para experimentos com animais, existe a Lei 11.794/2008, mais conhecida como Lei Arouca e, para humanos, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 – as quais regem procedimentos e responsabilidades para o pesquisador.

Entretanto, o que se verifica ao analisar as legislações supracitadas, é que a responsabilidade nos âmbitos civil e penal do pesquisador é diferente nas pesquisas clínicas que envolvem animais e as que envolvem seres humanos. De um lado, temos sanções administrativas, penais e civis e de outro apenas algumas sanções de caráter administrativo.

Vale dizer, que o Projeto de Lei 7082/2017, ainda em trâmite, caso aprovado, regerá a pesquisa clínica envolvendo seres humanos e instituirá o Sistema Nacional de Ética e Pesquisa Clínica com Seres Humanos (artigo 5º do PL 7082/17). Ainda, preverá sanções administrativas, penais e civis ao pesquisador, motivo pelo qual equivalerá o *status* jurídico e as consequências

da responsabilidade como ocorre na Lei Arouca. Porém, não significa que o texto do Projeto de Lei em destaque seja defensável completamente.

Segundo J. Cretella Júnior, a figura do ilícito, em si, não é peculiar a nenhum dos ramos da ciência jurídica, nem no âmbito do direito público, nem no âmbito do direito privado, pertencendo seu conceito genérico à teoria geral do direito que, abstraindo as notas tipificadoras do instituto, aqui e ali, chega ao conceito categorial puro, *in genere*, que abrange todos e cada um dos matizes assumidos pela infração na esfera penal, administrativa, civil, tributária, financeira, trabalhista (102).

Sendo assim, a materialidade do ilícito é sempre um fato que ocasiona um dano, o que gera responsabilidades e sanções.

A ação e a omissão são formas de conduta, ou seja, é a realização material da vontade humana, mediante a prática de um ou mais atos. Já o ato é apenas uma parte da conduta, quando esta se apresenta sob forma de ação (103).

Assim, ação é um comportamento positivo, movimentação corpórea. Já a omissão é um comportamento negativo, abstenção de movimento.

A ação é baseada no fazer, o que nos leva a forma de conduta comissiva, que consiste em desatender a preceitos proibitivos (a norma mandava não fazer e o agente fez), ou seja, o agente praticou uma ação mesmo ela sendo contraditória aos preceitos normativos (104).

Já as condutas omissivas desatendem mandamentos imperativos, pois o agente deixou de praticar uma ação (105).

Dessa forma, pode-se, então, concluir que ação e omissão são subclasses independentes dentro de uma conduta, suscetíveis de serem regidas por uma vontade final. Contudo, a omissão está necessariamente ligada a uma ação, porque não existe uma omissão em si mesma, mas apenas a omissão de uma ação determinada. É importante notar que, para a elaboração dos tipos omissivos, utiliza-se de técnica legislativa diferente, pois, enquanto os tipos ativos descrevem a conduta proibida (não matar), os omissivos descrevem a conduta devida (socorrer, ajudar), com o que ficam proibidas aquelas que dela diferem (105).

Diz-se da conduta dolosa quando decorre diretamente da vontade do agente. O dolo pode ser direto, quando o agente conscientemente quis o resultado e agiu para que se o concretizasse, ou eventual, quando o agente sabe o resultado naturalístico que sua conduta pode ter, e assume o risco de produzi-lo (106).

A culpa se configura quando o resultado é produzido pela imprudência (quando se age sem a cautela necessária), negligência (quando a omissão conduz a um resultado evitável pelo agente) ou imperícia (quando se age sem aptidão técnica necessária para tal) da conduta (106).

Aos fatos voluntários ou involuntários, danosos, cujas consequências indenizatórias, não são desejadas pelo autor, dá-se, no primeiro caso, o nome de delito civil, no segundo, o nome de quase-delito civil. Ambos são fatos ilícitos, que empenham a responsabilidade civil ou patrimonial (107).

Aos fatos voluntários, lícitos cujas consequências são desejadas pelo agente, damos o nome de atos jurídicos. Ao passo que o ilícito penal, lato sensu, é o fato previsto, de maneira precisa, pela lei repressiva, o ilícito civil é todo e qualquer ato do homem que causa dano a outrem e que gera a obrigação de indenizar (107).

Por outro lado, o ilícito civil opõe o autor do ato danoso à vítima, ao passo que o ilícito penal opõe o autor do delito à sociedade (108).

O ilícito civil põe em jogo o interesse privado, o ilícito penal põe em jogo o interesse público (108).

O ilícito civil surge quando ocorre "qualquer" ato humano danoso, não importa de que natureza. Nem mesmo se exige que esteja capitulado em texto especial, ao contrário do que ocorre com o ilícito penal que só se configura quando ocorre ato humano de configuração precisa, enquadrado em texto especial (tipicidade) (108).

Somente quando há produção de dano se delinea o ilícito civil; o ilícito penal, ao contrário, surge mesmo sem a concretização do dano, como acontece nas tentativas, nos crimes impossíveis, enfim, nas hipóteses variadas em que, por qualquer motivo, o prejuízo não ocorre (109).

O ilícito civil empenha a reparação do prejuízo sofrido pela vítima, o ilícito penal impõe a aplicação de pena, de sanção penal (102).

Assim, a partir deste contexto, passa-se a diferenças encontradas, de forma comparativa, das possíveis consequências da responsabilidade do pesquisador, tanto em animais, como em seres humanos.

5.4.1 Responsabilidade do pesquisador na Lei 11.794/2008 [Lei Arouca]

Inicialmente, cabe informar que a Lei 11.794/2008 regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências (22).

O regramento supracitado contempla o seguinte texto: Art. 225. Todos têm direito ao meio ambiente ecologicamente equilibrado, bem de uso comum do povo e essencial à sadia qualidade de vida, impondo-se ao Poder Público e à coletividade o dever de defendê-lo e preservá-lo para as presentes e futuras gerações.

§ 1º Para assegurar a efetividade desse direito, incumbe ao Poder Público:

VII - proteger a fauna e a flora, vedadas, na forma da lei, as práticas que coloquem em risco sua função ecológica, provoquem a extinção de espécies ou submetam os animais a crueldade (110).

Dessa forma, ao regulamentar o inc. VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, a Lei 11.794/2008 estabeleceu algumas penalidades aos infratores, dividindo em instituições e pessoas físicas.

Quando instituições, prevê o art. 17 da Lei 11.794/2008, quando transgredida a regra, (i) advertência; (ii) multa; (iii) interdição temporária; (iv) suspensão de financiamentos; e, (v) interdição definitiva (111).

Notável, entretanto, que referidas sanções possuem caráter administrativo e civil.

Art. 17. As instituições que executem atividades reguladas por esta Lei estão sujeitas, em caso de transgressão às suas disposições e ao seu regulamento, às penalidades administrativas de:

I – advertência;

II – multa de R\$ 5.000,00 (cinco mil reais) a R\$ 20.000,00 (vinte mil reais);

III – interdição temporária;

IV – suspensão de financiamentos provenientes de fontes oficiais de crédito e fomento científico;

V – interdição definitiva.

Parágrafo único. A interdição por prazo superior a 30 (trinta) dias somente poderá ser determinada em ato do Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia, ouvido o CONCEA (22).

Já quando qualquer pessoa execute de forma indevida as atividades previstas na Lei 11.794/2008, estará sujeita às seguintes penalidades: (i) advertência; (ii) multa; (iii) suspensão temporária; e (iv) interdição definitiva para o exercício da atividade (22).

Dessa forma, para esse grupo específico, também está previsto sanções administrativas e civis.

Art. 18. Qualquer pessoa que execute de forma indevida atividades reguladas por esta Lei ou participe de procedimentos não autorizados pelo CONCEA será passível das seguintes penalidades administrativas:

I – advertência;

II – multa de R\$ 1.000,00 (mil reais) a R\$ 5.000,00 (cinco mil reais);

III – suspensão temporária;

IV – interdição definitiva para o exercício da atividade regulada nesta Lei (22).

Ainda, interessante notar que, as penalidades previstas nos artigos acima, serão aplicadas de acordo com a gravidade da infração, os danos que dela provierem, as circunstâncias agravantes ou atenuantes e os antecedentes do infrator. E, mais ainda, sem o prejuízo da responsabilidade penal. Portanto, a Lei 11.794/2008 prevê: sanções administrativas, civis e penais aos infratores.

5.4.2. Responsabilidade do pesquisador na Resolução 466/2012 do CNS

A Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466 do ano de 2012 incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado, sendo que Projetos de Pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender a referida Resolução (88).

A regulamentação das pesquisas com seres humanos está em resolução, que é ato infralegal – o que pode enfraquecê-la em razão do princípio da legalidade, previsto na Constituição Federal de 1988, segundo o qual *ninguém é obrigado a fazer ou a deixar de fazer alguma coisa senão em virtude de lei* (artigo 5º, inciso II). Até o presente momento, não existe no Brasil uma lei específica sobre pesquisas com seres humanos (112).

No entanto, o Código Civil brasileiro trata de diversos assuntos diretamente relacionados a esse tema, em termos de personalidade e capacidade, autonomia, relações familiares e responsabilidade civil. Assim, a aplicação do Código Civil brasileiro às pesquisas com seres humanos, pois, por ser lei, sua observância é obrigatória a todos, independentemente de qualquer regulamentação interna ou internacional sobre o tema (113).

O artigo 104 do Código Civil brasileiro elenca os requisitos de validade de um negócio jurídico, que são aplicáveis ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:

Art. 104. A validade do negócio jurídico requer: I – agente capaz; II – objeto lícito, possível, determinado ou determinável; III – forma prescrita ou não defesa em lei (114).

Os direitos da pessoa humana protegidos pelo Código Civil sob a terminologia de direitos da personalidade são: (a) direito à vida; (b) direito à integridade física; (c) direito ao nome; e (d) direito à integridade psíquica. Por sua vez, esses direitos compreendem a proteção da honra, da imagem e da vida privada (115).

A CF/88 também assegura essa mesma proteção no artigo 5º, que trata dos direitos fundamentais. Destacam-se os seguintes incisos: “III – ninguém será submetido à tortura nem a tratamento desumano ou degradante”; “X – são invioláveis a intimidade, a vida privada, a honra e a imagem das pessoas, assegurado o direito a indenização pelo dano material ou moral decorrente de sua violação” (110).

Nessa parte, o pesquisador deve se atentar, tendo em vista que a regra geral a respeito dos direitos da personalidade está no artigo 11 do Código Civil, com a seguinte redação (116):

Art. 11 do Código Civil: “Com exceção dos casos previstos em lei, os direitos da personalidade são intransmissíveis e irrenunciáveis, não podendo o seu exercício sofrer limitação voluntária”.

Com isso, mesmo que o participante da pesquisa concorde com limitações referentes a sua vida e a sua integridade física ou psíquica, tudo isso é desprovido de valor legal e o pesquisador está participante à responsabilização civil e, dependendo do caso, criminal (112).

A Resolução CNS nº 466/2012 estabelece a indenização dos participantes de pesquisas com seres humanos em caso de danos à vida e à integridade física e psíquica. Inclusive, é exigido que o TCLE contenha disposição expressa sobre tal direito do participante e é proibido que se insiram cláusulas que exonerem ou limitem o pagamento de indenizações, sob a alegação de que o participante concordou com tal fato. (V.7 - Os participantes

da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa) (88).

Nesse contexto, “aqueles que veem no consentimento informado uma possível exclusão de responsabilidade ou limitação a se refletir na reparação do dano, sob o pretexto de o doente assumir os riscos, estão a ‘barganhar’ com a responsabilidade civil” (117).

Ademais, todo pesquisador que causar danos ao participante da pesquisa fica obrigado a repará-lo. É o que dispõe o Código Civil: “Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito” (artigo 186) e “Aquele que, por ato ilícito (artigos 186 e 187), causar dano a outrem, fica obrigado a repará-lo” (artigo 927) (116).

Já em relação às sanções penais, algumas condutas relacionadas às pesquisas envolvendo seres humanos que poderiam ser criminalizadas, conforme tipos já previstos no Código Penal, a exemplo da lesão corporal (art. 129, CP) e do homicídio (art. 121, CP). Contudo, a especificidade da situação ora discutida por si só é argumento que justifica a criação de lei específica a respeito do tema (116).

É forçoso ainda reconhecer que a criação de lei penal específica poderia inibir a prática de condutas criminosas nas pesquisas envolvendo seres humanos, dada a função preventiva que a pena assume, ao lado da função retributiva que também lhe é comum (art. 59, CP). Dessa maneira, a elaboração de lei penal acerca das pesquisas envolvendo seres humanos permitiria definir quais as condutas criminosas praticadas contra os participantes de pesquisa ou contra qualquer outro potencial vítima, como, por exemplo, a coletividade, e possibilitaria estabelecer mecanismos para a prevenção e redução dessas práticas, além de dispor sobre as formas de assistência às vítimas (118).

Dessa forma, conforme amplamente visto, a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 não prevê a aplicação de sanções nos âmbitos

civil e penal (como ocorre na Lei Arouca); porém, importante destacar que apesar de conseguirmos estruturar eventuais infrações ao Códigos Civil e Penal, além da Constituição Federal, nota-se a extrema importância de criação de Lei para que regule a pesquisa com seres humanos, contemplando, ainda, infrações e sanções ao pesquisador não responsável.

5.4.3. Responsabilidade do pesquisador no Projeto Lei 7082/2017

O Projeto Lei 7082/2017 dispõe sobre a pesquisa clínica envolvendo seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica envolvendo seres humanos (24).

Apesar de texto fraco, em relação as aplicações de infrações e sanções ao pesquisador não responsável, o Projeto de Lei 7082/2017 prevê no art. 44 o seguinte texto (24):

“Art. 44 – Conduzir pesquisa clínica com seres humanos em desconformidade com o disposto nesta Lei constitui infração ética e sujeita o infrator às sanções disciplinares previstas na legislação do conselho profissional ao qual é vinculado, sem prejuízo das sanções civis e penais cabíveis.

Parágrafo único. Para fins de aplicação das sanções disciplinares referidas no caput, os conselhos profissionais competentes serão notificados, pelo CEP ou pela instância nacional de ética em pesquisa clínica, da infração ética cometida”

Portanto, além das penalidades previstas em cada um dos Órgãos de Classe dos pesquisadores a que são vinculados, os quais poderão aplicar a profissional; ainda se prevê a aplicação da Lei Civil e da Lei Penal para os pesquisadores não responsáveis.

Nota-se, dessa forma, um grande avanço à comunidade científica e à sociedade em geral. Ao contrário, continuará se fazendo um desserviço à sociedade como um todo.

5.5. Legislação/normas internacionais de pesquisa clínica em Seres Humanos de alguns países

5.5.1. Organismos Mundiais

- Organización Mundial de La Salud/Conselho de Organizaciones Internacionales de Las Ciências Médicas (CIOMS): Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos.
- World Health Organization (WHO) - Expert Commite on Biological Standardization. Draft requirements for use of animal cells as in vitro substrates for biologicals production/Geneva, October 1996.
- CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences - International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies.
- PAHO/WHO – Pan American Health american Horganization-Guidelines and Review Procedures for Research Involving Human Subjects/1987.
- WHO Technical Report Series: Guidelines for Good Clinical Practice (GCP) for trials on pharmaceutical products/1995 (119).

5.5.2. América Latina

5.5.2.1. Argentina

Ministério de Salud y Accion Social: Normas para solicitar autorizaciones para realizar estudios e investigaciones de farmacologia clínica. Comisión para el estudio de regulamentación de establecimientos psiquiátricos (119).

5.5.2.2. Paraguai

- Ley n.o 70/91, que cria o “Banco Mundial de Organos y Tecidos”.
- Ley n.o 836/80 - Código Sanitário (119).

5.5.2.3. República de Cuba

- Ministério de Salud Publica.
- Regulaciones Legales para la Investigación en Seres umanos en Cuba/1994.
- Guia para la Confección de un Protocolo de Ensayo Clínico Terapeutico.
- Registro, Evaluación y Control de Investigaciones en Salud.

- Centro para el control estatal de la calidad de los medicamentos: Buenas practicas clínicas (119).

5.5.2.4. México

- Secretaria de Salubridad y Assistência.
- Legislación sobre la Investigación para la Salud.
- Acuerdo por el que se crea la Comisión Interinstitucional de Investigación en Salud.
- Normas Tecnicas en Materia de Investigación para la Salud/1988.
- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia e Investigación para la Salud (119).

5.5.3. EUA

- Presidential Documents - Executive order, 1995: Protection of Human Research Subjects and Creation of National Bioethics Advisory Commission.
- The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research -The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research - 1979.
- National Institutes of Health - Office for protection from research risks - Code of Federal Regulations - Title 45: Public welfare.
- Part 46: Protection of Human Subjects, 1991.
- Code of Federal Regulations.
- Food and Drug Administration Guidance Documents (FDA). The Food and Drug Administrations Development and Use: Public Meeting.
- The U.S. Food and Drug law - How it came, how it works.
- Center for Drug Evaluation and Research – Index of Available Documents.
- Federal Policy for the Protection of Human Subjects; Notices and Rules.
- FDA - 21 CFR Part 50, et al. Protection of Human Subjects; Informed Consent; Proposed Rule.
- FDA - International Harmonization; Policy on Standards; Notice.
- FDA Requirements for Marketing Medical Devices in the U.S.

- FDA - Compliance Policy Guide: for initiating, developing, and monitoring agreements between the Food and Drug Administration and foreign governments and international organizations.
- Investigational New Drug Application Packet.
- Information for sponsor - investigator submitting investigational new drug applications (INDs).
- Guidance for Industry: Content and Format of Investigational New Drug Applications (INDs) for Phase 1 Studies of Drugs, Including Well-Characterized, Therapeutic, Biotechnology - derived Products.
- Guideline on the preparation of investigational new drug products (Human and animal).
- Guidelines for regulation that are applicable to the Center for Drug Evaluation and Research.
- FDA - 21 CFR Part 312 - Investigational New Drug, Antibiotic, and Biological Drug Product Regulation; Treatment Use and Sale; Final Rule.
- FDA - 21 CFR Part 314 and 601 -New Drug, Antibiotic, and Biological Drug Product Regulation; Accelerated Approval; Final Rule.
- FDA - 21 CFR Part 312 - Investigational New Drug, Antibiotic, and Biological Product Application; Clinical Hold and Termination; Final Rule.
- Expanded Availability of Investigational New Drugs Through a Parallel Track Mechanism for People with AIDS and other HIV – Related Disease; Notice.
- FDA -21 CFR Part 201 -Specific Requirements on Content and Format of Labeling for Human Prescription Drugs. Revision of Pediatric Use Subsection in the Labeling; Final Rule.
- FDA -21 CFR Part 803, et al. - Medical Device User Facility and Manufacturer Reporting, Certification and Registration, Delegations of Authority, Medical Device Reporting Procedures; Final Rules.
- FDA - 21 CFR Part 210 and 211 - Current Good Manufacturing Practice: Amendment of Certain Requirements for Finished Pharmaceuticals; Proposed Rule.
- Reinventing the Regulation of Cancer Drugs - Accelerating Approval and Expanding Access.
- FDA News.

- Financial Disclosure by Clinical Investigator.
- Barton Polansky Associates, Inc. - A Clinical Research Management Company: Excerpts form the code of Federal Regulations and several proposed regulations (119).

5.5.4 Canadá

- Medical Research Council of Canadá – Guidelines on Research Involving Human Subjects. 1987.
- “Towards an International Ethic for Research with Human Beings”.
- Canadian Centre for Occupational Health and Safety Act.
- Health Canada-1996 (119).

5.5.5. Comunidade Européia

- Conseil de L' Europe - Comité dos Ministres. “Sur la recherche médicale sur e'être humain” -1990.
- Comission of the European Communities: Good Clinical practice for trials on medicinal products in the European Community.
- Normas para a Regulamentação de Medicamentos na Comunidade Européia/1989 - Edição de Portugal.
- Ethical and Legal Aspects of Research – Clinical Research Manual - 1994.
- The Council of the European Communities: - Proposal for a Council Directive Concerning Medical Devices.
- Resolutionen des Europarates: Concerning Medical Research on Human Being.
- European Medicine Agency-1995 (119).

5.5.5.1. - Reino Unido

- The Halsburys Laws of England - Clinical trials and animal tests - Medicines Act 1968.
- The Medicines (Exemption from licences and Certificates) - Clinical trials - Order 1995 nº 2.808 and nº 2.809 and ordec 1981.

- Medical Research Council- MRC Ethics Series: - The Ethical Conduct of Research on the Mentally Incapacitated. - Responsibility in the use of Personal Medical Information for Research.
- Responsibility in the Use of Animals in Medical Research.
- Responsibility in Investigations of Human Participants and Material and on Personal Information.
- The Ethical Conduct of Research on Children.
- The Ethical Conduct of AIDS Vaccine Trials.
- Principles in the Assessment and Conduct of Medical Research and Publicising Results.
- Ethical and Legal Aspects of Research/London/U.k.
- Bioethics in the U.K. - The Nuffield Council on Bioethics (119).

5.5.5.2. França

- Loi n.o 94.653/1994 relative au respect des corps humain.
- Loi n.o 88.1138/1988 relative à la protection des personnes qui se prétend à des recherches biomédicales (119).

5.5.5.3. Espanha

- Ley del/1990: Fomento y Coordinacion General de la Investigacion Científica e Técnica.
- Decreto 561/1993: Requisitos para la realización de ensayos clínicos com medicamentos.
- Ley 15/1994: Biotecnologia (119).

5.5.5.4. Portugal

- Legislação e Normas de Boa Prática Clínica -1995.
- Decreto-lei n.o 97/94 sobre Ensaio Clínicos.
- Decreto-lei n.o 97/95 sobre Comissões de Ética de Saúde (119).

5.5.5.5. Itália

- Procreazione medicalmente assistita/1995 - Atti di organismi europei - Normativa e Atti parlamentari.

- Procreazione medicalmente assistita/1995 - Giurisprudenza e documentazione di riferimento.
- Procreazione medicalmente assistita/1995 – Normativa straniera.
- Dossier Provvedimento - Organizzazione dei trapianti.
- Proposta di Legge - Norme sull'inseminazione artificiale, la fecondazione in vitro e il trasferimento di gameti ed embrioni/1994 (119).

5.5.5.6. - Suécia

- Health and Medical Services Legislation and Family Doctor Legislation/1994 (119).

5.6. Legislação/normas internacionais de pesquisa clínica em animais

5.6.1. Estado Unidos

- Lei sobre bem-estar animal (Animal Welfare Act, 1966)
- Lei sobre animais utilizados em pesquisa médica (Health Research Extension Act, 1985)
- Política de cuidado humano e uso de animais de laboratório (Public Health Service Policy on Humane care and use of laboratory animals, 1986)
- Regulamentações no âmbito do Departamento de agricultura e dos Institutos Nacionais de Saúde (National Institutes of Health) (120).

5.6.2. Austrália

- Código de Prática no cuidado e uso de animais para propósitos científicos (Australian Code of practice for the care and use of animals for scientific , 1969), última atualização em 1997(120).

5.6.3. Europa

- “Convenção Europeia (CEE) sobre proteção dos animais vertebrados utilizados com fins experimentais e outros fins científicos”, 1986.
- “Diretiva 86/609/CEE, do Conselho, 24 de novembro de 1986” (120).

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nessa seção faremos uma análise comparativa do “status” jurídico da norma que rege a pesquisa envolvendo seres humanos, a Resolução 466/12, do Conselho Nacional de Saúde, com a Lei que normatiza o uso de animais no ensino e na pesquisa, a Lei de número 11.794/2008, conhecida como Lei Arouca.

Iniciamos, contudo, demonstrando que muito embora as Resoluções 1/88, 196/96 e a 466/2012 terem ampliado o respeito à ética nas pesquisas que envolvem seres humanos, as Resoluções não passam de atos administrativos normativos, atos estes emanados que visam à correta aplicação da Lei e que possuem como força vinculante a matriz em leis (em sentido estrito) e fundamentalmente na Constituição da República (25,110).



Figura 5. Representação da hierarquia das normas em pirâmide

Assim sendo, a Resolução 466/12 (figura 5) não pode ser considerada como uma Lei, cujos poderes alcançam a fiscalização e a punição, é um instrumento que possui força normativa e prescritiva, dependendo de seu poder de convencimento.

Dessa forma, ilustra Dr. Hossne (1), sobre a Resolução:

“A resolução não é cartorial, estatutária ou código. Ela é um instrumento que obriga a análise bioética dos projetos de pesquisa. Sem ser lei, tem força legal, sem ser coercitiva, é consistente para flexibilização com responsabilidade”.

Assim, o Brasil tem como documento norteador para as Pesquisas em seres humanos uma Resolução, a 466/12, do CNS e é este documento hoje que dá o suporte jurídico-formal e que é o sistema de revisão da ética para a pesquisa que envolve seres humanos em nosso país desde então.

Lembrando que a Resolução n.196/96 do Conselho Nacional de Saúde, a antiga Resolução, que até o ano de 2013 era o único documento regulamentador vigente adotado no país, sofria críticas, pois era considerada modelo frágil, uma vez que sustentava a responsabilidade das decisões éticas, cada vez mais imprescindíveis dentro das pesquisas (82).

A maioria das críticas à Resolução 196/96, eram provenientes de pesquisadores das áreas de ciências humanas e sociais, para os quais esta resolução era biocêntrica, ou seja, voltada para os moldes das pesquisas biomédicas, desconsiderando a diferença existente em pesquisas em seres humanos e com seres humanos. De acordo com o ponto de vista de Guerriero:

“...nas pesquisas em seres humanos é possível definir previamente os procedimentos metodológicos aos quais os participantes da pesquisa serão submetidos, enquanto nas pesquisas com seres humanos os participantes da pesquisa são entidades socioculturais, o que torna muitas vezes difícil ou até impossível traçar previamente alguns procedimentos metodológicos, pois muitos deles são construídos ao longo da pesquisa” (16).

No decorrer do estudo constatou-se que desde os mais remotos documentos internacionais e a atual Resolução 466/12 vigente no Brasil, o participante da pesquisa recebeu mais atenção e conseqüentemente proteção,

até os dias atuais em que o Princípio da Autonomia está no auge das discussões de bioéticas.

Com a crescente proteção ao participante da pesquisa, amparado pela Resolução 466/12, documento vigente que regulamenta a pesquisa que envolve seres humanos, se faz necessária uma reflexão maior sobre a abrangência ética desta proteção, ou seja, olhando para a responsabilidade do pesquisador, nada mais ético que este tivesse limites claros expressos em lei para sua atuação nas pesquisas, exemplificados como ocorre na Lei Arouca, em seu artigo 17 da lei 11794/2008 (22).

A Lei Arouca por ser lei estabelece as penalidades na pesquisa clínica que envolve os animais, enquanto a Resolução 466/12 por ser uma resolução, ato infralegal, não pode estabelecer tais penalidades, portanto a responsabilidade do pesquisador nas pesquisas clínicas que envolvem seres humanos não preconiza nenhuma punibilidade em casos antiéticos, mas sua responsabilidade é atingida pelas regras do código civil, artigo 11 e da Constituição Federal/88, artigo 5 (110,116).

Muito embora o participante da pesquisa concorde com limitações referentes a sua vida e a sua integridade física ou psíquica, o pesquisador poderá responder civilmente e até criminalmente

Consta da Resolução 466/12 a indenização dos participantes de pesquisas com seres humanos em caso de danos à vida e à integridade física e psíquica. Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa) (88).

Lembrando mais uma vez que, todo pesquisador que causar danos ao participante da pesquisa fica obrigado a repará-lo. É o que dispõe o Código Civil (116):

“Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito” (artigo 186) e “Aquele que, por ato ilícito (artigos 186 e 187),

causar dano a outrem, fica obrigado a repará-lo” (artigo 927).

Conclui-se então, que a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 466/2012 mesmo sendo amparada nos âmbitos civil e penal, ou seja, conseguindo estruturar eventuais infrações ao Códigos Civil e Penal, além da Constituição Federal, jamais poderá impor sanções aos casos antiéticos. Nota-se aí mais um argumento relevante, que mostra a fragilidade da Resolução 466/12 e a extrema importância de criação de Lei para que regule a pesquisa com seres humanos, contemplando, ainda, infrações e sanções ao pesquisador não responsável.

Outro argumento a ponderar é que o atual modelo coloca em risco as decisões da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), uma vez que podem ser contestadas na justiça a qualquer momento. Ou seja, se a CONEP fosse subordinada a um Órgão Federal, no caso o Ministério da Saúde, poderia haver um melhor planejamento em relações as pesquisas biomédicas.

Contudo, há alguns autores que pensam ao contrário, que acreditam que com o controle público a frente, não seria eficaz a busca pela ética nas pesquisas, uma vez que o judiciário hoje é uma máquina morosa e muitas vezes corrompida. O ponto de vista de Willian Saad Hossne, médico que atuou de frente na criação da Resolução 196/96, que não aprova a medida coercitiva da lei é:

“Pode se ter uma lei inspirada na ética, mas nunca a ética vai ser regulada por uma lei, assim, para Hossne o exercício da ética deve ser pautado na observância dos Princípios da não coação e não coerção, para poder desempenhar a ética livre de pressões e ligadas a nenhum interesse” (1).

Contudo, a necessidade da existência de uma Lei no lugar da Resolução 466/12, pode ser justificada através de outros argumentos, como o fez o deputado Colbert Martins, que é o autor do Projeto de Lei 2.473/03, em que

enfetizava transformar a Resolução 196/96, na época a Resolução vigente no Brasil, em Lei e cujas justificativas eram o: duplo padrão ético, o aumento da participação dos brasileiros em pesquisas com novos fármacos, o descumprimento de normas éticas, dificuldades de acompanhamento dos projetos aprovados, o fato de a CONEP e a CEP serem os únicos responsáveis pelo controle ético das pesquisas e, ainda de a CONEP apreciar apenas os projetos das áreas temáticas especiais e/ou que não possuem resolução específica (19).

Ainda, para sustentar a fragilidade de uma Resolução deve ser lembrado que o Brasil tem em seu sistema jurídico a organização das Leis na forma de hierarquia (figura 5) e pela ordem de importância elas se classificam (121).

- 1- Constituição;
- 2- Emendas à Constituição;
- 3- Lei Complementar;
- 4- Lei Ordinária
- 5- Lei Delegada;
- 6- Medida Provisória;
- 7- Decreto Legislativo;
- 8- Resolução

Portanto, pela hierarquia das leis, consagrada em nosso sistema jurídico, podemos visualizar que a Resolução se encontra nos últimos degraus de importância, pela classificação hierárquica, na filosofia conhecido como pirâmide normativa de Kelsen (122).

As Resoluções são apenas atos de natureza administrativa, expedidos por autoridades ou órgão colegiado de qualquer dos três Poderes. Já a Lei ordinária é formulada pelo Congresso Nacional na área federal, ou pela Assembleia Legislativa na área estadual, ou pela Câmara dos Vereadores na área Municipal (123).

Outro dado importante que justifica a elaboração de uma Lei para regulamentar a pesquisa em seres humanos é que, as Resoluções já existentes 1/88, 196/96 e a mais recente 466/12 foram criadas exclusivamente para normatizar, regulamentar o uso dos seres humanos somente no campo da pesquisa, ou seja, não abrangem o uso dos seres humanos no ensino médico.

Logo, podemos enfatizar a necessidade da palavra “ensino” como na Resolução CNE/CES n.4, de 7 novembro de 2001, que institui Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Medicina, em seu artigo:

“ Art. 9º O Curso de Graduação em Medicina deve ter um projeto pedagógico, construído coletivamente, centrado no aluno como participante da aprendizagem e apoiado no professor como facilitador e mediador do processo ensino-aprendizagem. Este projeto pedagógico deverá buscar a formação integral e adequada do estudante por meio de uma articulação entre o ensino, a pesquisa e a extensão/assistência.” (124).

Interessante mencionar também que, o novo Código de Ética Médica, por mais que reforce o compromisso dos médicos com o respeito à vida, aos pacientes, bem como o exercício profissional amplo, “sem discriminação de nenhuma natureza”, assim como o código antigo de 2010, como apresentado no seu Capítulo XII de Ensino e Pesquisa Médica, não trata sobre o assunto ensino, apenas menciona, demonstrando dessa forma a necessidade de uma futura lei no Brasil que possa tratar sobre o tema (42).

Em comparação, as regras que regulam as pesquisas e ensino na utilização dos animais no Brasil, se faz presente por lei de âmbito federal, a Lei Arouca como é conhecida, Lei n.11.794 de 8 de outubro de 2008 e, portanto, por ser Lei esta não é frágil como a Resolução 466/12. A Lei Arouca também possui um texto normativo mais completo do que a mencionada Resolução, pois existe no corpo do seu texto a palavra ensino.

A lei federal foi aprovada em maio de 2008 na Câmara dos Deputados e em setembro no Senado, após 13 anos de tramitação, o Projeto de Lei n.1153 de 1995 do ex-Deputado Federal Sérgio Arouca- PPS/RJ, foi criada para estabelecer as regras para a criação e utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica em todo País.

No Brasil, a partir do século XX, o aumento da prática da vivissecção e os maus-tratos aos animais em experimentos geraram comoção e protestos,

principalmente após a publicação do livro “Libertação animal”, em 1975, do filósofo australiano Peter Singer, o que fez que se indagasse a ética sobre o exercício da vivissecção como atividade profissional, assim o uso de animais passou a ser alvo de duras críticas de entidades protetoras de animais o que fez com que o legislador se preocupasse com o tema e passasse a discipliná-lo em leis, decretos e circulares (97).

Assim, após anos mais tarde nasceu a Lei Arouca no Brasil o que foi uma vitória para os cientistas, ela criou o Conselho Nacional de Controle de Experimentação animal (CONCEA), que é responsável por credenciar instituições para a criação e utilização de animais destinados a fins científicos e estabelecer normas para o uso e cuidado dos animais (125).

A sociedade brasileira para o progresso da ciência também integra o CONCEA, que será presidido pelo ministro da CET, também terão representantes no conselho os ministérios da educação, do meio ambiente, da saúde e da agricultura, o CNPq, o Conselho de Reitores das Universidades do Brasil (CRUB), a Academia Brasileira de Ciências (ABC), a Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE), Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), Federação Nacional da Indústria Farmacêutica, e dois representantes de sociedades protetoras dos animais legalmente estabelecidas no país (17).

O CONCEA ficará subordinado ao Ministério da Ciência e tecnologia (MCT), que será o responsável por licenciar as instituições e fiscalizar o uso das normas estabelecidas (17). De acordo com a lei, a utilização do uso de animais fica restringida as atividades de ensino nos estabelecimentos de ensino técnico de nível médio da área biomédica e aos de ensino superior.

A Resolução 466 está somente ligada ao Conselho Nacional de Saúde, enquanto a Lei Arouca está intimamente ligada ao Ministério da Ciência e Tecnologia, o que a torna imensamente mais respeitada e fiscalizada em todo o Brasil.

Em relação ao uso de animais em pesquisa e ensino, o CEUA tem como finalidade avaliar sob o ponto de vista ético e legal as atividades de ensino e pesquisa desenvolvidas com animais, este deverá também examinar previamente os procedimentos de ensino e pesquisa para determinar sua

compatibilidade com a legislação, além de notificar a CONCEA e as autoridades sanitárias sobre qualquer acidente com os animais (126).

7. CONCLUSÃO

Através da comparação entre a Resolução 466/12 e a Lei 11.794/08, Lei Arouca, chega-se à conclusão da possibilidade de o país possuir uma Lei para normatizar a utilização de seres humanos na pesquisa e também no ensino médico. Lei esta que possibilitara a coerção e a imposição de penalidades e sanções quando estes forem necessários aos inúmeros casos de desrespeito à dignidade humana, seja na pesquisa ou no ensino, mas especialmente nos casos antiéticos gerados pela ausência de uma Lei.

O Brasil tem hoje como documento norteador para as pesquisas em Seres Humanos a Resolução 466/12 do CNS, e é este documento que dá o suporte jurídico-formal para a pesquisa biomédica que envolve seres humanos (vínculo com o Conselho Nacional de Saúde). A Resolução 466/2012 não passa de ato administrativo normativo, ato esse que visa à correta aplicação da Lei e que possui como força vinculante a matriz em leis (em sentido estrito) e fundamentalmente na Constituição da República.

As Resoluções são emanadas de autoridade que não o Chefe do Executivo, que neste caso é o Presidente do Conselho Nacional de Saúde. Já as Leis ordinárias são formuladas pelo Congresso Nacional ou Senado Federal, Presidente da República, Tribunais Superiores, Supremo Tribunal Federal pela Câmara dos Deputados, Procurador Geral da União e pelos cidadãos

A Resolução 466/12 não tem força de Lei, portanto não possui poderes que alcançam a fiscalização e a punição. A Resolução é apenas um instrumento que possui força normativa e prescritiva, dependendo de seu poder de convencimento. O poder de permitir ou impedir um projeto de pesquisa com humanos deveria ser amparado por uma Lei, uma vez que a possibilidade de coerção aos atos antiéticos na pesquisa seria maior.

O atual modelo coloca em risco as decisões da CONEP, subordinada ao Conselho Nacional de Saúde, uma vez que podem ser contestadas na justiça a qualquer momento. Já o CONCEA, está subordinado ao Ministério da Ciência e Tecnologia (órgão federal).

O Código de Ética Médica tem um capítulo dedicado ao ensino e pesquisa médica, contudo, não trata sobre “ensino”, demonstrando dessa forma a necessidade de uma futura lei no Brasil que possa disciplinar melhor sobre o tema abordado, uma Lei que contemplasse da utilização dos seres humanos no ensino e na pesquisa no Brasil;

A Lei Arouca foi uma vitória para os cientistas, colocando limites éticos as pesquisas com animais no Brasil por ser uma lei federal. A Resolução 466 está ligada ao Conselho Nacional de Saúde, enquanto a Lei Arouca está intimamente ligada ao Ministério da Ciência e Tecnologia, o que a torna mais respeitada e fiscalizada em todo o Brasil. A Lei Arouca, impõe punibilidades para o caso de haver descumprimento, já a Resolução 466/12 não poderá impor nenhum tipo de sanção.

O Projeto de lei 7082/17 está em tramitação, e uma vez sendo aprovado, o Brasil terá como regulamentação da pesquisa clínica que envolve seres humanos uma lei, lei esta que será ordinária. A Lei ordinária (figura 5) é formulada pelo Congresso Nacional ou Senado Federal, Presidente da República, Tribunais Superiores, Supremo Trib. Federal pela Câmara dos Deputados, Procurador Geral da União e pelos cidadãos. (Lei Ordinária aprovada por maioria simples, art.47 da CF/88). Esta complementa as normas constitucionais que não forem regulamentadas por lei complementar, decretos legislativos e resoluções.

No projeto de Lei 7082/17 há explicitamente um artigo que trata das penalidades, artigo 44, que preconiza ao infrator às sanções disciplinares previstas na legislação do conselho profissional ao qual é vinculado, sem prejuízo das sanções civis e penais cabíveis.

Sendo assim, o Projeto de Lei 7082/17 contempla em seu texto requisitos essenciais para que as pesquisas clínicas que envolvem seres humanos no Brasil não sejam apenas regulamentadas por uma Resolução, mas sim, por uma lei, que detém maior poder de fiscalização e proteção ampla aos participantes da pesquisa. Dessa forma, prevalecendo a ética nas pesquisas clínicas, cujo respeito deve estar acima de qualquer outro tipo de interesse.

8. ANEXO

- Anexo A:

LEI Nº 11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008.

Presidência da República
Casa Civil
Subchefia para Assuntos Jurídicos

LEI Nº 11.794, DE 8 DE OUTUBRO DE 2008.

Mensagem de veto

Regulamenta o inciso VII do § 1º do art. 225 da Constituição Federal, estabelecendo procedimentos para o uso científico de animais; revoga a Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979; e dá outras providências.

O PRESIDENTE DA REPÚBLICA Faço saber que o Congresso Nacional decreta e eu sanciono a seguinte Lei:

CAPÍTULO I

DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

Art. 1º A criação e a utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica, em todo o território nacional, obedece aos critérios estabelecidos nesta Lei.

§ 1º A utilização de animais em atividades educacionais fica restrita a:

I – estabelecimentos de ensino superior;

II – estabelecimentos de educação profissional técnica de nível médio da área biomédica.

§ 2º São consideradas como atividades de pesquisa científica todas aquelas relacionadas com ciência básica, ciência aplicada, desenvolvimento tecnológico, produção e controle da qualidade de drogas, medicamentos, alimentos, imunobiológicos, instrumentos, ou quaisquer outros testados em animais, conforme definido em regulamento próprio.

§ 3º Não são consideradas como atividades de pesquisa as práticas zootécnicas relacionadas à agropecuária.

Art. 2º O disposto nesta Lei aplica-se aos animais das espécies classificadas como filo **Chordata**, subfilo **Vertebrata**, observada a legislação ambiental.

Art. 3º Para as finalidades desta Lei entende-se por:

I – filo **Chordata**: animais que possuem, como características exclusivas, ao menos na fase embrionária, a presença de notocorda, fendas branquiais na faringe e tubo nervoso dorsal único;

II – subfilo **Vertebrata**: animais cordados que têm, como características exclusivas, um encéfalo grande encerrado numa caixa craniana e uma coluna vertebral;

III – experimentos: procedimentos efetuados em animais vivos, visando à elucidação de fenômenos fisiológicos ou patológicos, mediante técnicas específicas e preestabelecidas;

IV – morte por meios humanitários: a morte de um animal em condições que envolvam, segundo as espécies, um mínimo de sofrimento físico ou mental.

Parágrafo único. Não se considera experimento:

I – a profilaxia e o tratamento veterinário do animal que deles necessite;

II – o anilhamento, a tatuagem, a marcação ou a aplicação de outro método com finalidade de identificação do animal, desde que cause apenas dor ou aflição momentânea ou dano passageiro;

III – as intervenções não-experimentais relacionadas às práticas agropecuárias.

CAPÍTULO II

DO CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE DE

EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – CONCEA

Art. 4º Fica criado o Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal – CONCEA.

Art. 5º Compete ao CONCEA:

I – formular e zelar pelo cumprimento das normas relativas à utilização humanitária de animais com finalidade de ensino e pesquisa científica;

II – credenciar instituições para criação ou utilização de animais em ensino e pesquisa científica;

III – monitorar e avaliar a introdução de técnicas alternativas que substituam a utilização de animais em ensino e pesquisa;

IV – estabelecer e rever, periodicamente, as normas para uso e cuidados com animais para ensino e pesquisa, em consonância com as convenções internacionais das quais o Brasil seja signatário;

V – estabelecer e rever, periodicamente, normas técnicas para instalação e funcionamento de centros de criação, de biotérios e de laboratórios de experimentação animal, bem como sobre as condições de trabalho em tais instalações;

VI – estabelecer e rever, periodicamente, normas para credenciamento de instituições que criem ou utilizem animais para ensino e pesquisa;

VII – manter cadastro atualizado dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados ou em andamento no País, assim como dos pesquisadores, a partir de informações remetidas pelas Comissões de Ética no Uso de Animais - CEUAs, de que trata o art. 8º desta Lei;

VIII – apreciar e decidir recursos interpostos contra decisões das CEUAs;

IX – elaborar e submeter ao Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia, para aprovação, o seu regimento interno;

X – assessorar o Poder Executivo a respeito das atividades de ensino e pesquisa tratadas nesta Lei.

Art. 6º O CONCEA é constituído por:

I – Plenário;

II – Câmaras Permanentes e Temporárias;

III – Secretaria-Executiva.

§ 1º As Câmaras Permanentes e Temporárias do CONCEA serão definidas no regimento interno.

§ 2º A Secretaria-Executiva é responsável pelo expediente do CONCEA e terá o apoio administrativo do Ministério da Ciência e Tecnologia.

§ 3º O CONCEA poderá valer-se de consultores **ad hoc** de reconhecida competência técnica e científica, para instruir quaisquer processos de sua pauta de trabalhos.

Art. 7º O CONCEA será presidido pelo Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia e integrado por:

I – 1 (um) representante de cada órgão e entidade a seguir indicados:

- a) Ministério da Ciência e Tecnologia;
- b) Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq;
- c) Ministério da Educação;
- d) Ministério do Meio Ambiente;
- e) Ministério da Saúde;
- f) Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento;
- g) Conselho de Reitores das Universidades do Brasil – CRUB;
- h) Academia Brasileira de Ciências;
- i) Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência;
- j) Federação das Sociedades de Biologia Experimental;
- l) Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;
- m) Federação Nacional da Indústria Farmacêutica;

II – 2 (dois) representantes das sociedades protetoras de animais legalmente estabelecidas no País.

§ 1º Nos seus impedimentos, o Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia será substituído, na Presidência do CONCEA, pelo Secretário-Executivo do respectivo Ministério.

§ 2º O Presidente do CONCEA terá o voto de qualidade.

§ 3º Os membros do CONCEA não serão remunerados, sendo os serviços por eles prestados considerados, para todos os efeitos, de relevante serviço público.

CAPÍTULO III

DAS COMISSÕES DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – CEUAs

Art. 8º É condição indispensável para o credenciamento das instituições com atividades de ensino ou pesquisa com animais a constituição prévia de Comissões de Ética no Uso de Animais – CEUAs.

Art. 9º As CEUAs são integradas por:

I – médicos veterinários e biólogos;

II – docentes e pesquisadores na área específica;

III – 1 (um) representante de sociedades protetoras de animais legalmente estabelecidas no País, na forma do Regulamento.

Art. 10. Compete às CEUAs:

I – cumprir e fazer cumprir, no âmbito de suas atribuições, o disposto nesta Lei e nas demais normas aplicáveis à utilização de animais para ensino e pesquisa, especialmente nas resoluções do CONCEA;

II – examinar previamente os procedimentos de ensino e pesquisa a serem realizados na instituição à qual esteja vinculada, para determinar sua compatibilidade com a legislação aplicável;

III – manter cadastro atualizado dos procedimentos de ensino e pesquisa realizados, ou em andamento, na instituição, enviando cópia ao CONCEA;

IV – manter cadastro dos pesquisadores que realizem procedimentos de ensino e pesquisa, enviando cópia ao CONCEA;

V – expedir, no âmbito de suas atribuições, certificados que se fizerem necessários perante órgãos de financiamento de pesquisa, periódicos científicos ou outros;

VI – notificar imediatamente ao CONCEA e às autoridades sanitárias a ocorrência de qualquer acidente com os animais nas instituições credenciadas, fornecendo informações que permitam ações saneadoras.

§ 1º Constatado qualquer procedimento em descumprimento às disposições desta Lei na execução de atividade de ensino e pesquisa, a respectiva CEUA determinará a paralisação de sua execução, até que a irregularidade seja sanada, sem prejuízo da aplicação de outras sanções cabíveis.

§ 2º Quando se configurar a hipótese prevista no § 1º deste artigo, a omissão da CEUA acarretará sanções à instituição, nos termos dos arts. 17 e 20 desta Lei.

§ 3º Das decisões proferidas pelas CEUAs cabe recurso, sem efeito suspensivo, ao CONCEA.

§ 4º Os membros das CEUAs responderão pelos prejuízos que, por dolo, causarem às pesquisas em andamento.

§ 5º Os membros das CEUAs estão obrigados a resguardar o segredo industrial, sob pena de responsabilidade.

CAPÍTULO IV
DAS CONDIÇÕES DE CRIAÇÃO E USO DE ANIMAIS PARA ENSINO E
PESQUISA CIENTÍFICA

Art. 11. Compete ao Ministério da Ciência e Tecnologia licenciar as atividades destinadas à criação de animais, ao ensino e à pesquisa científica de que trata esta Lei.

§ 1º [\(VETADO\)](#)

§ 2º [\(VETADO\)](#)

§ 3º [\(VETADO\)](#)

Art. 12. A criação ou a utilização de animais para pesquisa ficam restritas, exclusivamente, às instituições credenciadas no CONCEA.

Art. 13. Qualquer instituição legalmente estabelecida em território nacional que crie ou utilize animais para ensino e pesquisa deverá requerer credenciamento no CONCEA, para uso de animais, desde que, previamente, crie a CEUA.

§ 1º A critério da instituição e mediante autorização do CONCEA, é admitida a criação de mais de uma CEUA por instituição.

§ 2º Na hipótese prevista no § 1º deste artigo, cada CEUA definirá os laboratórios de experimentação animal, biotérios e centros de criação sob seu controle.

Art. 14. O animal só poderá ser submetido às intervenções recomendadas nos protocolos dos experimentos que constituem a pesquisa ou programa de aprendizado quando, antes, durante e após o experimento, receber cuidados especiais, conforme estabelecido pelo CONCEA.

§ 1º O animal será submetido a eutanásia, sob estrita obediência às prescrições pertinentes a cada espécie, conforme as diretrizes do Ministério da Ciência e Tecnologia, sempre que, encerrado o experimento ou em qualquer de suas fases, for tecnicamente recomendado aquele procedimento ou quando ocorrer intenso sofrimento.

§ 2º Excepcionalmente, quando os animais utilizados em experiências ou demonstrações não forem submetidos a eutanásia, poderão sair do biotério após a intervenção, ouvida a respectiva CEUA quanto aos critérios vigentes de segurança, desde que destinados a pessoas idôneas ou entidades protetoras de animais devidamente legalizadas, que por eles queiram responsabilizar-se.

§ 3º Sempre que possível, as práticas de ensino deverão ser fotografadas, filmadas ou gravadas, de forma a permitir sua reprodução para ilustração de práticas futuras, evitando-se a repetição desnecessária de procedimentos didáticos com animais.

§ 4º O número de animais a serem utilizados para a execução de um projeto e o tempo de duração de cada experimento será o mínimo indispensável para produzir o resultado conclusivo, poupando-se, ao máximo, o animal de sofrimento.

§ 5º Experimentos que possam causar dor ou angústia desenvolver-se-ão sob sedação, analgesia ou anestesia adequadas.

§ 6º Experimentos cujo objetivo seja o estudo dos processos relacionados à dor e à angústia exigem autorização específica da CEUA, em obediência a normas estabelecidas pelo CONCEA.

§ 7º É vedado o uso de bloqueadores neuromusculares ou de relaxantes musculares em substituição a substâncias sedativas, analgésicas ou anestésicas.

§ 8º É vedada a reutilização do mesmo animal depois de alcançado o objetivo principal do projeto de pesquisa.

§ 9º Em programa de ensino, sempre que forem empregados procedimentos traumáticos, vários procedimentos poderão ser realizados num mesmo animal, desde que todos sejam executados durante a vigência de um único anestésico e que o animal seja sacrificado antes de recobrar a consciência.

§ 10. Para a realização de trabalhos de criação e experimentação de animais em sistemas fechados, serão consideradas as condições e normas de segurança recomendadas pelos organismos internacionais aos quais o Brasil se vincula.

Art. 15. O CONCEA, levando em conta a relação entre o nível de sofrimento para o animal e os resultados práticos que se esperam obter, poderá restringir ou proibir experimentos que importem em elevado grau de agressão.

Art. 16. Todo projeto de pesquisa científica ou atividade de ensino será supervisionado por profissional de nível superior, graduado ou pós-graduado na área biomédica, vinculado a entidade de ensino ou pesquisa credenciada pelo CONCEA.

CAPÍTULO V

DAS PENALIDADES

Art. 17. As instituições que executem atividades reguladas por esta Lei estão sujeitas, em caso de transgressão às suas disposições e ao seu regulamento, às penalidades administrativas de:

I – advertência;

II – multa de R\$ 5.000,00 (cinco mil reais) a R\$ 20.000,00 (vinte mil reais);

III – interdição temporária;

IV – suspensão de financiamentos provenientes de fontes oficiais de crédito e fomento científico;

V – interdição definitiva.

Parágrafo único. A interdição por prazo superior a 30 (trinta) dias somente poderá ser determinada em ato do Ministro de Estado da Ciência e Tecnologia, ouvido o CONCEA.

Art. 18. Qualquer pessoa que execute de forma indevida atividades reguladas por esta Lei ou participe de procedimentos não autorizados pelo CONCEA será passível das seguintes penalidades administrativas:

I – advertência;

II – multa de R\$ 1.000,00 (mil reais) a R\$ 5.000,00 (cinco mil reais);

III – suspensão temporária;

IV – interdição definitiva para o exercício da atividade regulada nesta Lei.

Art. 19. As penalidades previstas nos arts. 17 e 18 desta Lei serão aplicadas de acordo com a gravidade da infração, os danos que dela provierem, as circunstâncias agravantes ou atenuantes e os antecedentes do infrator.

Art. 20. As sanções previstas nos arts. 17 e 18 desta Lei serão aplicadas pelo CONCEA, sem prejuízo de correspondente responsabilidade penal.

Art. 21. A fiscalização das atividades reguladas por esta Lei fica a cargo dos órgãos dos Ministérios da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, da Saúde, da Educação, da Ciência e Tecnologia e do Meio Ambiente, nas respectivas áreas de competência.

CAPÍTULO VI

DISPOSIÇÕES GERAIS E TRANSITÓRIAS

Art. 22. As instituições que criem ou utilizem animais para ensino ou pesquisa existentes no País antes da data de vigência desta Lei deverão:

I – criar a CEUA, no prazo máximo de 90 (noventa) dias, após a regulamentação referida no art. 25 desta Lei;

II – compatibilizar suas instalações físicas, no prazo máximo de 5 (cinco) anos, a partir da entrada em vigor das normas estabelecidas pelo CONCEA, com base no inciso V do **caput** do art. 5º desta Lei.

Art. 23. O CONCEA, mediante resolução, recomendará às agências de amparo e fomento à pesquisa científica o indeferimento de projetos por qualquer dos seguintes motivos:

I – que estejam sendo realizados sem a aprovação da CEUA;

II – cuja realização tenha sido suspensa pela CEUA.

Art. 24. Os recursos orçamentários necessários ao funcionamento do CONCEA serão previstos nas dotações do Ministério da Ciência e Tecnologia.

Art. 25. Esta Lei será regulamentada no prazo de 180 (cento e oitenta) dias.

Art. 26. Esta Lei entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 27. Revoga-se a [Lei nº 6.638, de 8 de maio de 1979](#).

Brasília, 8 de outubro de 2008; 187º da Independência e 120º da República.

LUIZ INÁCIO LULA DA SILVA

Tarso Genro

Reinhold Stephanes

José Gomes Temporão

Miguel Jorge

Luiz Antonio Rodrigues Elias

Carlos Minc

Este texto não substitui o publicado no DOU de 9.10.2008

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

**Ministério da Saúde
Conselho Nacional de Saúde**

- Anexo B:

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua 240ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e

Considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

Considerando o desenvolvimento e o engajamento ético, que é inerente ao desenvolvimento científico e tecnológico;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que desvendou outra percepção da vida, dos modos de vida, com reflexos não apenas na concepção e no prolongamento da vida humana, como nos hábitos, na cultura, no comportamento do ser humano nos meios reais e virtuais disponíveis e que se alteram e inovam em ritmo acelerado e contínuo;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que deve implicar em benefícios, atuais e potenciais para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, nacional e universal, possibilitando a promoção do bem-estar e da qualidade de vida e promovendo a defesa e preservação do meio ambiente, para as presentes e futuras gerações;

Considerando as questões de ordem ética suscitadas pelo progresso e pelo avanço da ciência e da tecnologia, enraizados em todas as áreas do conhecimento humano;

Considerando que todo o progresso e seu avanço devem, sempre, respeitar a dignidade, a liberdade e a autonomia do ser humano;

Considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como o Código de Nuremberg, de 1947, e a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948;

Considerando os documentos internacionais recentes, reflexo das grandes descobertas científicas e tecnológicas dos séculos XX e XXI, em especial a Declaração de Helsinque, adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000; o Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, de 1966; o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1966; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004;

Considerando a Constituição Federal da República Federativa do Brasil, cujos objetivos e fundamentos da soberania, da cidadania, da dignidade da pessoa humana, dos valores sociais do trabalho e da livre iniciativa e do pluralismo político e os objetivos de construir uma sociedade livre, justa e solidária, de garantir o desenvolvimento nacional, de erradicar a pobreza e a marginalização e reduzir as desigualdades sociais e regionais e de promover o bem de todos, sem qualquer tipo de preconceito, ou de discriminação coadunam-se com os documentos internacionais sobre ética, direitos humanos e desenvolvimento;

Considerando a legislação brasileira correlata e pertinente; e

Considerando o disposto na Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, que impõe revisões periódicas a ela, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética, resolve:

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

I - DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

A presente Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender a esta Resolução.

II - DOS TERMOS E DEFINIÇÕES

A presente Resolução adota as seguintes definições:

II.1 - achados da pesquisa - fatos ou informações encontrados pelo pesquisador no decorrer da pesquisa e que sejam considerados de relevância para os participantes ou comunidades participantes;

II.2 - assentimento livre e esclarecido - anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades;

II.3 - assistência ao participante da pesquisa:

II.3.1 - assistência imediata - é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite; e

II.3.2 - assistência integral - é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa;

II.4 - benefícios da pesquisa - proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa;

II.5 - consentimento livre e esclarecido - anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar;

II.6 - dano associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa;

II.7 - indenização - cobertura material para reparação a dano, causado pela pesquisa ao participante da pesquisa;

II.8 - instituição proponente de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada, à qual o pesquisador responsável está vinculado;

II.9 - instituição coparticipante de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada, na qual alguma das fases ou etapas da pesquisa se desenvolve;

II.10 - participante da pesquisa - indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita ser pesquisado. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência;

II.11 - patrocinador - pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional;

II.12 - pesquisa - processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico;

II.13 - pesquisa em reprodução humana - pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nesses estudos serão considerados

"participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos dela;

II.14 - pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos;

II.15 - pesquisador - membro da equipe de pesquisa, corresponsável pela integridade e bem-estar dos participantes da pesquisa;

II.16 - pesquisador responsável - pessoa responsável pela coordenação da pesquisa e corresponsável pela integridade e bemestar dos participantes da pesquisa;

II.17 - protocolo de pesquisa - conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis;

II.18 - provimento material prévio - compensação material, exclusivamente para despesas de transporte e alimentação do participante e seus acompanhantes, quando necessário, anterior à participação deste na pesquisa;

II.19 - relatório final - é aquele apresentado após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados;

II.20 - relatório parcial - é aquele apresentado durante a pesquisa demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento;

II.21 - ressarcimento - compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação;

II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente;

II.23 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar;

II.24 - Termo de Assentimento - documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos,

explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais; e

II.25 - vulnerabilidade - estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

III - DOS ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes.

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em:

a) respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida;

b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;

c) garantia de que danos previsíveis serão evitados; e

d) relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária.

III.2 - As pesquisas, em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos, deverão observar as seguintes exigências:

a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;

b) estar fundamentada em fatos científicos, experimentação prévia e/ou pressupostos adequados à área específica da pesquisa;

c) ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;

d) buscar sempre que prevaleçam os benefícios esperados sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis;

e) utilizar os métodos adequados para responder às questões estudadas, especificando-os, seja a pesquisa qualitativa, quantitativa ou quali-quantitativa;

f) se houver necessidade de distribuição aleatória dos participantes da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, a priori, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro, mediante revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;

g) obter consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa e/ou seu representante legal, inclusive nos casos das pesquisas que, por sua natureza, impliquem justificadamente, em consentimento a posteriori;

h) contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do participante da pesquisa, devendo o(s) pesquisador(es) possuir(em) capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto;

i) prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros;

j) ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser participantes de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida por meio de participantes com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios aos indivíduos ou grupos vulneráveis;

k) respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, como também os hábitos e costumes, quando as pesquisas envolverem comunidades;

l) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;

m) comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo Controle Social, os resultados e/ou achados da pesquisa, sempre que estes puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os participantes da pesquisa não sejam estigmatizados;

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

o) assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento;

p) comprovar, nas pesquisas conduzidas no exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os participantes das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização.

Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacional, responsáveis pela pesquisa no Brasil. Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável e, ainda, no caso do desenvolvimento de novas drogas, se comprovadas sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil;

q) utilizar o material e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento do participante;

r) levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;

s) considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objeto fundamental da pesquisa;

t) garantir, para mulheres que se declarem expressamente isentas de risco de gravidez, quer por não exercerem práticas sexuais ou por as exercerem de forma não reprodutiva, o direito de participarem de pesquisas sem o uso obrigatório de contraceptivos; e

u) ser descontinuada somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MS que a aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de justificada urgência em benefício de seus participantes.

III.3 - As pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do preconizado no item III.2, deverão ainda:

a) estar fundamentadas na experimentação prévia, realizada em laboratórios, utilizando-se animais ou outros modelos experimentais e comprovação científica, quando pertinente;

b) ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico

devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento;

c) utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa; e

d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes:

d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante.

IV - DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

Entende-se por Processo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

IV.1 - A etapa inicial do Processo de Consentimento Livre e Esclarecido é a do esclarecimento ao convidado a participar da pesquisa, ocasião em que o pesquisador, ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade, deverá:

a) buscar o momento, condição e local mais adequados para que o esclarecimento seja efetuado, considerando, para isso, as peculiaridades do convidado a participar da pesquisa e sua privacidade;

b) prestar informações em linguagem clara e acessível, utilizando-se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa; e

c) conceder o tempo adequado para que o convidado a participar da pesquisa possa refletir, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida.

IV.2 - Superada a etapa inicial de esclarecimento, o pesquisador responsável, ou pessoa por ele delegada, deverá apresentar, ao convidado

para participar da pesquisa, ou a seu representante legal, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que seja lido e compreendido, antes da concessão do seu consentimento livre e esclarecido.

IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente:

a) justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental, quando aplicável;

b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa;

c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa;

d) garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;

e) garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa;

f) garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e

h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV.4 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido nas pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do previsto no item IV.3 supra, deve observar, obrigatoriamente, o seguinte:

a) explicitar, quando pertinente, os métodos terapêuticos alternativos existentes;

b) esclarecer, quando pertinente, sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade; e

c) não exigir do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao participante da pesquisa abrir mão de seus direitos, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

IV.5 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá, ainda:

a) conter declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV. 3 e IV.4, este último se pertinente;

b) ser adaptado, pelo pesquisador responsável, nas pesquisas com cooperação estrangeira concebidas em âmbito internacional, às normas éticas e à cultura local, sempre com linguagem clara e acessível a todos e, em especial, aos participantes da pesquisa, tomando o especial cuidado para que seja de fácil leitura e compreensão;

c) ser aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente; e

d) ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente.

IV.6 - Nos casos de restrição da liberdade ou do esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se, também, observar:

a) em pesquisas cujos convidados sejam crianças, adolescentes, pessoas com transtorno ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão, deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela CONEP, quando pertinente. Nestes casos deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação destes, no limite de sua capacidade;

b) a liberdade do consentimento deverá ser particularmente garantida para aqueles participantes de pesquisa que, embora plenamente capazes, estejam expostos a condicionamentos específicos, ou à influência de autoridade, caracterizando situações passíveis de limitação da autonomia, como estudantes, militares, empregados, presidiários e internos em centros de readaptação, em casas-abrigo, asilos, associações religiosas e semelhantes, assegurando-lhes inteira liberdade de participar, ou não, da pesquisa, sem quaisquer represálias;

c) as pesquisas em pessoas com o diagnóstico de morte encefálica deverão atender aos seguintes requisitos:

c.1) documento comprobatório da morte encefálica;

c.2) consentimento explícito, diretiva antecipada da vontade da pessoa, ou consentimento dos familiares e/ou do representante legal;

c.3) respeito à dignidade do ser humano;

c.4) inexistência de ônus econômico-financeiro adicional à família;

c.5) inexistência de prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento; e

c.6) possibilidade de obter conhecimento científico relevante, ou novo, que não possa ser obtido de outra maneira;

d) que haja um canal de comunicação oficial do governo, que esclareça as dúvidas de forma acessível aos envolvidos nos projetos de pesquisa, igualmente, para os casos de diagnóstico com morte encefálica; e

e) em comunidades cuja cultura grupal reconheça a autoridade do líder ou do coletivo sobre o indivíduo, a obtenção da autorização para a pesquisa deve respeitar tal particularidade, sem prejuízo do consentimento individual, quando possível e desejável.

Quando a legislação brasileira dispuser sobre competência de órgãos governamentais, a exemplo da Fundação Nacional do Índio - FUNAI, no caso de comunidades indígenas, na tutela de tais comunidades, tais instâncias devem autorizar a pesquisa antecipadamente.

IV.7 - Na pesquisa que dependa de restrição de informações aos seus participantes, tal fato deverá ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP. Os dados obtidos a partir dos participantes da pesquisa não poderão ser usados para outros fins além dos previstos no protocolo e/ou no consentimento livre e esclarecido.

IV.8 - Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento.

V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico.

V.1 - As pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a) o risco se justifique pelo benefício esperado; e

b) no caso de pesquisas experimentais da área da saúde, o benefício seja maior, ou, no mínimo, igual às alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

V.2 - São admissíveis pesquisas cujos benefícios a seus participantes forem exclusivamente indiretos, desde que consideradas as dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual desses.

V.3 - O pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano significativos ao participante da pesquisa, previstos, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve comunicar o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliar, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

V.4 - Nas pesquisas na área da saúde, tão logo constatada a superioridade significativa de uma intervenção sobre outra(s) comparativa(s), o pesquisador deverá avaliar a necessidade de adequar ou suspender o estudo em curso, visando oferecer a todos os benefícios do melhor regime.

V.5 - O Sistema CEP/CONEP deverá ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados e, especificamente, nas pesquisas na área da saúde, dos efeitos adversos e da superioridade significativa de uma intervenção sobre outra ou outras comparativas.

V.6 - O pesquisador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, nos termos do item II.3, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

V.7 - Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

VI - DO PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo a ser submetido à revisão ética somente será apreciado se for apresentada toda documentação solicitada pelo Sistema CEP/CONEP, considerada a natureza e as especificidades de cada pesquisa. A Plataforma BRASIL é o sistema oficial de lançamento de pesquisas para análise e monitoramento do Sistema CEP/ CONEP.

VII - DO SISTEMA CEP/CONEP

É integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/CNS/MS do Conselho Nacional de Saúde e pelos Comitês de Ética em Pesquisa - CEP - compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação.

VII.1 - Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes.

VII.2 - Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos:

VII.2.1 - as instituições e/ou organizações nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos podem constituir um ou mais de um Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, conforme suas necessidades e atendendo aos critérios normativos; e

VII.2.2 - na inexistência de um CEP na instituição proponente ou em caso de pesquisador sem vínculo institucional, caberá à CONEP a indicação de um CEP para proceder à análise da pesquisa dentre aqueles que apresentem melhores condições para monitorá-la.

VII.3 - A CONEP é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS.

VII.4 - A revisão ética dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser associada à sua análise científica.

VII.5 - Os membros integrantes do Sistema CEP/CONEP deverão ter, no exercício de suas funções, total independência na tomada das decisões, mantendo em caráter estritamente confidencial, as informações conhecidas. Desse modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa.

Devem isentar-se da tomada de decisões quando envolvidos na pesquisa em análise.

VII.6 - Os membros dos CEP e da CONEP não poderão ser remunerados no desempenho de sua tarefa, podendo, apenas, receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte, hospedagem e alimentação, sendo imprescindível que sejam dispensados, nos horários de seu trabalho nos CEP, ou na CONEP, de outras obrigações nas instituições e/ou organizações às quais prestam serviço, dado o caráter de relevância pública da função.

VIII - DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) ATRIBUIÇÕES:

VIII.1 - avaliar protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, com prioridade nos temas de relevância pública e de interesse estratégico da agenda de prioridades do SUS, com base nos indicadores epidemiológicos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise;

VIII.2 - desempenhar papel consultivo e educativo em questões de ética;
e

VIII.3 - elaborar seu Regimento Interno.

IX - DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP) ATRIBUIÇÕES:

IX.1 - examinar os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, como também a adequação e atualização das normas atinentes, podendo, para tanto, consultar a sociedade, sempre que julgar necessário;

IX.2 - estimular a participação popular nas iniciativas de Controle Social das Pesquisas com Seres Humanos, além da criação de CEP institucionais e de outras instâncias, sempre que tal criação possa significar o fortalecimento da proteção de participantes de pesquisa no Brasil;

IX.3 - registrar e supervisionar o funcionamento e cancelar o registro dos CEP que compõem o Sistema CEP/CONEP;

IX.4 - analisar os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise;

1. genética humana, quando o projeto envolver:

1.1. envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;

1.2. armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;

1.3. alterações da estrutura genética de células humanas para utilização in vivo;

1.4. pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética);

1.5. pesquisas em genética do comportamento; e

1.6. pesquisas nas quais esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes de pesquisa;

2. reprodução humana: pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas. Caberá análise da CONEP quando o projeto envolver:

2.1. reprodução assistida;

2.2. manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto; e

2.3. medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos;

3. equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

4. novos procedimentos terapêuticos invasivos;

5. estudos com populações indígenas;

6. projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte;

7. protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa;

8. pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro; e

9. projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;

IX.5 - fortalecer a participação dos CEP por meio de um processo contínuo de capacitação, qualificação e acreditação;

IX.6 - coordenar o processo de acreditação dos CEP, credenciando-os de acordo com níveis de competência que lhes possibilitem ser delegadas responsabilidades originárias da CONEP;

IX.7 - analisar e monitorar, direta ou indiretamente, no prazo estipulado em normativa, os protocolos de pesquisa que envolvam necessidade de maior proteção em relação aos seus participantes, em especial os riscos envolvidos. Deve, nesse escopo, ser considerado sempre em primeiro plano o indivíduo e, de forma associada, os interesses nacionais no desenvolvimento científico e tecnológico, como base para determinação da relevância e oportunidade na realização dessas pesquisas;

IX.8 - analisar e monitorar, direta ou indiretamente, protocolos de pesquisas com conflitos de interesse que dificultem ou inviabilizem a justa análise local;

IX.9 - analisar, justificadamente, qualquer protocolo do Sistema CEP/CONEP, sempre que considere pertinente; e

IX.10 - analisar, em caráter de urgência e com tramitação especial, protocolos de pesquisa que sejam de relevante interesse público, tais como os protocolos que contribuam para a saúde pública, a justiça e a redução das desigualdades sociais e das dependências tecnológicas, mediante solicitação do Ministério da Saúde, ou de outro órgão da Administração Pública, ou ainda a critério da Plenária da CONEP/CNS.

X - DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA

X.1 - DA ANÁLISE ÉTICA DOS CEP DAS COMPETÊNCIAS:

1. compete ao CEP, após análise, emitir parecer devidamente motivado, no qual se apresente de forma clara, objetiva e detalhada, a decisão do colegiado, em prazo estipulado em norma operacional;

2. encaminhar, após análise fundamentada, os protocolos de competência da CONEP, observando de forma cuidadosa toda a documentação que deve acompanhar esse encaminhamento, conforme norma operacional vigente, incluindo a comprovação detalhada de custos e fontes de financiamento necessários para a pesquisa;

3. incumbe, também, aos CEP:

a) manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos na execução de sua tarefa e arquivamento do protocolo completo;

b) acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa;

c) o CEP deverá manter em arquivo o projeto, o protocolo e os relatórios correspondentes, por um período de 5 anos após o encerramento do estudo, podendo esse arquivamento processar-se em meio digital;

d) receber denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, solicitar a adequação do Termo de Consentimento;

e) requerer a instauração de apuração à direção da instituição e/ou organização, ou ao órgão público competente, em caso de conhecimento ou de denúncias de irregularidades nas pesquisas envolvendo seres humanos e, havendo comprovação, ou se pertinente, comunicar o fato à CONEP e, no que couber, a outras instâncias; e

f) manter comunicação regular e permanente com a CONEP, por meio de sua Secretaria Executiva.

X.2 - DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA DA CONEP:

1. compete à CONEP, dentro do prazo a ser estipulado em Norma Operacional, emitir parecer devidamente motivado, com análise clara, objetiva e detalhada de todos os elementos e documentos do projeto;

2. compete, também, à CONEP, o monitoramento, direto ou indireto, dos protocolos de pesquisa de sua competência; e

3. aplica-se à CONEP, nas hipóteses em que funciona como CEP, as disposições sobre Procedimentos de Análise Ética dos CEP.

X.3 - DAS DISPOSIÇÕES COMUNS AOS CEP E À CONEP:

1. os membros do CEP/CONEP deverão isentar-se da análise e discussão do caso, assim como da tomada de decisão, quando envolvidos na pesquisa;

2. os CEP e a CONEP poderão contar com consultores ad hoc, pessoas pertencentes, ou não, à instituição/organização, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos;

3. pesquisa que não se faça acompanhar do respectivo protocolo não deve ser analisada;

4. considera-se antiética a pesquisa aprovada que for descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP ou pela CONEP;

5. a revisão do CEP culminará em seu enquadramento em uma das seguintes categorias:

a) aprovado;

b) pendente: quando o CEP considera necessária a correção do protocolo apresentado, e solicita revisão específica, modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em prazo estipulado em norma operacional; e

c) não aprovado;

6. o CEP poderá, se entender oportuno e conveniente, no curso da revisão ética, solicitar informações, documentos e outros, necessários ao perfeito esclarecimento das questões, ficando suspenso o procedimento até a vinda dos elementos solicitados;

7. das decisões de não aprovação caberá recurso ao próprio CEP e/ou à CONEP, no prazo de 30 dias, sempre que algum fato novo for apresentado para fundamentar a necessidade de uma reanálise;

8. os CEP e a CONEP deverão determinar o arquivamento do protocolo de pesquisa nos casos em que o pesquisador responsável não atender, no prazo assinalado, às solicitações que lhe foram feitas.

Poderão ainda considerar o protocolo retirado, quando solicitado pelo pesquisador responsável;

9. uma vez aprovado o projeto, o CEP, ou a CONEP, nas hipóteses em que atua como CEP ou no exercício de sua competência originária, passa a ser corresponsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa; e

10. consideram-se autorizados para execução os projetos aprovados pelos CEP, ou pela CONEP, nas hipóteses em que atua originariamente como CEP ou no exercício de suas competências.

XI - DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

- a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;
- b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- c) desenvolver o projeto conforme delineado;
- d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;
- e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;
- f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;
- g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e
- h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

XII - OUTRAS DISPOSIÇÕES

XII.1 - Cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os dispositivos desta Resolução, deve cumprir as exigências setoriais e regulamentações específicas.

XII.2 - As agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo Sistema CEP/CONEP.

XII.3 - A presente Resolução, por sua própria natureza, demanda revisões periódicas, conforme necessidades das áreas ética, científica e tecnológica.

XIII - DAS RESOLUÇÕES E DAS NORMAS ESPECÍFICAS

XIII.1 - O procedimento de avaliação dos protocolos de pesquisa, bem como os aspectos específicos do registro, como concessão, renovação ou cancelamento e, também, da acreditação de Comitês de Ética em Pesquisa serão regulamentados por Resolução do Conselho Nacional de Saúde.

XIII.2 - O processo de acreditação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/CONEP será tratado em Resolução do CNS.

XIII.3 - As especificidades éticas das pesquisas nas ciências sociais e humanas e de outras que se utilizam de metodologias próprias dessas áreas serão contempladas em resolução complementar, dadas suas particularidades.

XIII.4 - As especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS serão contempladas em Resolução complementar específica.

XIII.5 - Os aspectos procedimentais e administrativos do Sistema CEP/CONEP serão tratados em Norma Operacional do CNS.

XIII.6 - A tipificação e gradação do risco nas diferentes metodologias de pesquisa serão definidas em norma própria, pelo Conselho Nacional de Saúde.

XIV - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Ficam revogadas as Resoluções CNS Nos 196/96, 303/2000 e 404/2008.

Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Presidente do Conselho

Homologo a Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

9. BIBLIOGRAFIA

1. Hossne WS. Cadernos de ética em pesquisa. Comissão Nacional de ética em pesquisa. 2005.
2. Miranda AG de. A História dos Códigos de Ética Médica. Conselho Federal de Medicina. 2009.
3. Ortiz JS. Clima Moral De La Practica Medica. Med Clin (Barc). 1999;112(18):696–689.
4. Goldim J. Rompendo os limites entre ciência e ética. 2000.
5. Hardy E, Bento SF, Osis MJD, Hebling EM. Comitês de ética em pesquisa: adequação à resolução 196/96. Rev Assoc Med Bras. 2004;50(4):457–62.
6. Kottow M. História da ética em pesquisa com seres humanos. R Eletr Com Inf Inov Saúde. 2008;2:7–18.
7. Jones JH. Bad blood: the Tuskegee syphilis experiment. 1993;
8. Mitscherlich, A. Mielke F. Doctors of infamy: the story of the Nazi medical crimes. Pick Partners Publ. 1978;
9. Kottow M. Tensiones retóricas y semánticas en ética de la investigación: Rhetorical and semantic tensions in research ethics. Cad Saúde Pública. 2007;23(10):2396–402.
10. Nuremberg Code. Trials of war criminals before the Nuremberg military tribunals under Control Council Law No. 10." Washington, DC: US Government Printing Office. 1949 p. 181–2.
11. Association WM. Declaration of Helsinki: Recommendation guiding physicians in biomedical research involving humans subjects. 1997.
12. Carbonieri F. Associação Médica Mundial publica revisão da Declaração de Helsinki durante assembleia no Brasil. <https://academiamedica.com.br/blog/associacao-medica-mundial-publica-revisao-da-declaracao-de-helsinki-durante-assembleia-no-brasil>. 2019. p. 1.
13. Marelli LF. Relatório de Belmont (1978). <http://www.conteudojuridico.com.br/artigo,relatorio-de-belmont-1978,42516.html>. 2013.
14. Guerriero ICZ, Minayo MC de S. O desafio de revisar aspectos éticos das pesquisas em ciências sociais e humanas: A necessidade de diretrizes específicas. Physis Rev Saúde Coletiva. 2013;23(3):763–82.

15. Marques Filho J. Ética em pesquisa: dez anos da resolução CNS 196/96. *Rev Bras Reumatol.* 2007;47(1):2–3.
16. Barbosa AS, Boery RNS de OBEN, Filho DLG, Sena EL da S, Oliveira AA da S. A Resolução 196/96 e o sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos. *Rev Bioética* [Internet]. 2011;19(2):523–42. Available from: <http://www.redalyc.org/pdf/3615/361533256015.pdf>
17. Manso MEG. A Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e o princípalismo bioético. <http://www.egov.ufsc.br/portal/conteudo/resolu%C3%A7%C3%A3o-n%C2%BA-19696-do-conselho-nacional-de-sa%C3%BAde-e-o-princípalismo-bio%C3%A9tico>. 2012. p. 1.
18. Rodrigues Filho E, Prado MM do, Prudente COM. Compreensão e legibilidade do termo de consentimento livre e esclarecido em pesquisas clínicas. *Rev Bioética.* 2014;22(2):325–36.
19. Guerriero ICZ. A Resolução 510/16: Diretrizes Éticas Para Pesquisas Em Ciências Humanas E Sociais. *Cad Ter Ocup da UFSCar.* 2016;24(3):429–33.
20. Senado Notícias. Senado aprova projeto que acelera pesquisas clínicas. <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2017/02/15/senado-aprova-projeto-que-acelera-pesquisas-clinicas>. 2017;
21. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Pesquisa clínica no Brasil segue sem lei de regulamentação. <https://www.sbec.org.br/noticias/item/934-pesquisa-clinica-no-brasil-segue-sem-lei-de-regulamentacao>. 2017.
22. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei Nº 11.794, de 8 de Outubro de 2008. 2008.
23. Mello MB de. Teoria do fato jurídico: plano da existência. 2003. Saraiva.
24. Brasil. PL 7082/2017. 2017.
25. Souza JFA. Atos Administrativos. <http://www.conteudojuridico.com.br/artigo,atos-administrativos,39983.html>. 2012.
26. Angell M. The Ethics of Clinical Research in the Third World. *N Engl J Med.* 1997;337(12):847–9.
27. De Oliveira PH, dos Anjos Filho RN. Bioética E Pesquisas Em Seres Humanos. *Rev da Fac Direito da Univ São Paulo.* 2006;101:1187–227.
28. Pires Jr H. Ética na Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, a Ciência e o Conhecimento Científico-I. *Saúde e Pesqui.* 2009;2(3).
29. Diniz D, Corrêa M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade.

- Cad Saude Publica. 2001;17(3):679–88.
30. Rothman D. Making the Invisible Visible. Strangers at the Bedside. 1991. 62 p.
 31. Beecher HK. Ethics and clinical research. Bulletin of the World Health Organization. 1966. 2001;79(4):366–72.
 32. Potter VR. Bioethics: bridge to the future. 1971. 67 p.
 33. Garrafa V, Prado MM. Alterações na Declaração de Helsinque – a história continua. Rev Bioética [Internet]. 2009;15(1):11–25. Available from: http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/26/29
 34. Vieira S, Hossn WS. Experimentação com Seres Humanos. Ciência & Ensino [Internet]. 2006;2(1):7–9. Available from: http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/26/29
 35. Teixeira M. Comissão de consultores dos EUA revisa regras para pesquisa nas prisões. Rev Latinoam Psicopatol Fundam. 2006;9(4):676–81.
 36. Burt RA. The Suppressed Legacy of Nuremberg. Hastings Cent Rep. 1996;26(5):30–3.
 37. Pedro AP. Ética, Moral, Axiologia E Valores: Confusões E Ambiguidades Em Torno De Um Conceito Comum. Kriterion Rev Filos. 2014;55(130):483–98.
 38. Biff RCR, Büsemayer AJ. Comportamentos éticos organizacionais. Anuário da Produção Iniciação Científica Discente. 2010;13(20):173–88.
 39. Sánchez Vásquez A. Ética. 1998. 18^a. Ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira.
 40. Pansarelli D. Para uma história da relação ética-política. Rev Múltiplas Leituras. 2009;2(2):9–24.
 41. Monte FQ. Ética Médica: Evolução Histórica E Conceitos. Rev Bioética. 2009;17(3):407–28.
 42. Brasil. Conselho Federal de Medicina Resolução CFM nº 2.217/2018. 2019 p. 17.
 43. Bittar ECB. Curso de ética jurídica. 2017. Editora Saraiva.
 44. Dallari D de A. Bioética e Direitos Humanos. In: Pesquisa com Seres Humanos. 1998. p. 231–41.
 45. Crawley F, Hoet J. Ethics and law: The Declaration of Helsinki under discussion. Bull Med Ethics. 1999;150:9–12.

46. Andrade ML, Silva OS, Duarte MR, Ferreira LFB, Dias OV, Costa S de M. Código de Nuremberg e Declaração de Helsinki: transformações e atualidades. *EFDeportes.com Rev Digit*. 2013;18:183.
47. de Lima VM, Melo ACR. Bioética: pesquisa em seres humanos e comitês de ética em pesquisa. *Breves esclarecimentos. Lect Educ física y Deport*. 2004;78:8.
48. WMA. Declaração de Helsinque. Princípios Éticos para pesquisa médica envolvendo Seres Humanos. 64^a Assembléia Geral da WMA, Fortaleza, Brasil, Outubro 2013 [Internet]. 1964 p. 1–6. Available from: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-geneva/>
49. Garrafa V, Prado MM do. Mudanças na Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico , imperialismo ético e controle social. *Cad Saúde Publica* [Internet]. 2001;17(6):1489–96. Available from: http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/12654/1/ARTIGO_MudancaDeclaraaoHelsinki.pdf
50. Greco D. Ensaio clínico em países ‘em desenvolvimento’: a falácia da urgência ou ética versus pressão econômica. *Doutor! O J do Médico*. 1999;83:3.
51. Lurie P, Wolfe SM. Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. *N Engl J Med*. 1997;337(12):853–6.
52. Garrafa V, Porto D. Intervention bioethics: A proposal for peripheral countries in a context of power and injustice. *Bioethics*. 2003;17(5–6):399–416.
53. DB R. Replies to commentaries. *Bioethics*. 1998;12(4):331–3.
54. Wawer MJ, Sewankambo NK, Serwadda D, Quinn TC, Paxton LA, Kiwanuka N, et al. Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: A randomised community trial. *Lancet*. 1999;353:525–35.
55. Quinn TC, Wawer MJ, Ewankambo NS, Erwadda DS, I CL, Angen FWA-M, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921–9.
56. Garrafa V, Lorenzo C. Moral imperialism and multi-centric clinical trials in peripheral countries. *Cad Saude Publica*. 2008;24(10):2219–26.
57. Fregnani JHTG, Carvalho AL, Paranhos FRL, Viana L de S, Serrano SV, Cárcano F, et al. Eticidade do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios. *Rev Bioética* [Internet]. 2015;23(3):456–67. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422015000300456&lng=pt&tlng=pt
58. Oliveira MAP de, Velarde LGC, Sá RAM de. Ensaio clínico

- randomizados: Série Entendendo a Pesquisa Clínica 2. Femina [Internet]. 2015;43(1):7–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422015000300456&lng=pt&tlng=pt
59. Brasil. Carta de Brasília. 2000 p. 1.
 60. Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: Redução de proteção e maximização de interesses privados. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(5):497–520.
 61. Greco D. A cure at any cost. New Sci. 2000;167:42–3.
 62. Chadwick R, Schuklenk U. Bioethical colonialism? Bioethics. 2004;
 63. Beauchamp JF, Childress TL. Principles of Biomedical Ethics. Oxford Univ Press [Internet]. 2001; Available from: https://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=_14H7MOW1o4C&oi=fnd&pg=PR9&dq=beauchamp&ots=1vWk0HCnYu&sig=E6vU4IGrZWq_7sQp02pRm7_TOrM%5Cnhttps://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=_14H7MOW1o4C&oi=fnd&pg=PR9&dq=beauchamp&ots=1vWk0HCnYu&sig=E6vU4IGrZWq_7sQp02
 64. Pessini L, Barchifontain C de P de. Problemas atuais de bioética. Edições Loyola. 1997.
 65. Penna MM, Duarte I, Cohen C, Oliveira RA De. Concepções sobre o princípio da não maleficiência e das suas relações com a prudência. Rev bioét. 2012;20(1):78–86.
 66. Rivera S. Alcances y límites del modelo deontológico en el campo de la ética de la investigación biomédica. Arch Argent Pediatr. 2009;107(1):43–8.
 67. UNESCO. Universal Declaration on Bioethics and Human Rights. 2005 p. 245.
 68. Gomes RDP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. BNDES Setorial. 2012;(36):45–84.
 69. Pitanguy J. Feminist politics and reproductive rights: the case of Brazil. Power Decis Soc Control Reprod Bost Harvard Sch Public Heal. 1994;101–22.
 70. Blaney CL. Informed consent plays key role. Network. 1994;15(1):22–5.
 71. Blaney CL. Long-acting methods require special care. Network. 1994;15(1):18–21.
 72. Freitas CB de, Hossne WS. Pesquisa com Seres Humanos. In: Iniciação à bioética Brasília: Conselho Federal de Medicina. 1998. p. 193–204.

73. Muccioli C. O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e as Publicações Científicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2004;67(2):195–6.
74. Muccioli C, Dantas PEC, Campos M, Bicas HEA. Relevância do Comitê de Ética em Pesquisa nas publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(6):773–4.
75. Freitas CB de, Lobo. M. O Sistema CEP/CONEP. *Cad Ética em Pesqui.* 2000;4–13.
76. Brasil. Resolução CNS N° 421, de 18 de Julho de 2009. 2009 p. 1.
77. Nishioka S de A, Sá PFG de. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(1):60–2.
78. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 251, de 07 de Agosto de 1997. 1997 p. 5.
79. Brasil. Ministério da Saúde Conselho Nacional de Saúde Resolução N° 292, de 08 de Julho de 1999. 1999.
80. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 303 de 06 de Julho de 2000. 2000 p. 1.
81. Brasil. Conselho Nacional de Saúde Resolução N° 304 de 09 de AGOSTO de 2000. 2000 p. 1.
82. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 196, de 10 de Outubro de 1996. 1996.
83. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde Resolução N° 346, de 13 de Janeiro de 2005. 2005.
84. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 441, de 12 de MAi de 2011. 2011.
85. Novoa PCR. O que muda na Ética em Pesquisa no Brasil: resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Einstein (São Paulo) [Internet]. 2014;12(1):vii–x. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082014000100001&lng=en&tlng=en
86. Franco MG. Principais modificações incluídas na Res. 466/12 que revogou a Res. 196/12. <http://paginas.urisantiago.br/userfiles/Principais%20modificacoes%20incluidas%20na%20Res%20466.pdf>.
87. Lordello SR, Silva IM da. Resolução N° 510/2016 do conselho nacional de saúde: um panorama geral. *Rev da SPAGESP.* 2017;18(2):6–15.
88. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de saúde. Resolução CNS N° 466, de 12 de Dezembro de 2012. 2012.
89. Amarante S, Chevrand CG. Especialistas falam de projeto de lei sobre

- pesquisas clínicas em seres humanos. <http://www.iff.fiocruz.br/index.php/8-noticias/284-projetodelei>. 2018.
90. Guerriero ICZ. Resolução nº 510 de 7 de abril de 2016 que trata das especificidades éticas das pesquisas nas ciências humanas e sociais e de outras que utilizam metodologias próprias dessas áreas. *Cien Saude Colet* [Internet]. 2016;21:2619–29. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000802619&lng=pt&tlng=pt
 91. Marodin G, Salgueiro JB, Motta M da L, Santos LMP. Diretrizes nacionais para biorrepositório e biobanco de material biológico humano. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2013;59(1):72–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104423013705657>
 92. David MAC, Lima2 JPR. Estudo comparativo dos prazos regulamentares da pesquisa clínica de medicamentos no Brasil, Estados Unidos da América, Argentina e França. *Rev Pensamento Real*. 2018;33(3):90–109.
 93. Fuchs A. Mauro Brandão comenta a regulação da pesquisa clínica com seres humanos. <https://portal.fiocruz.br/noticia/mauro-brandao-comenta-regulacao-da-pesquisa-clinica-com-seres-humanos>. 2018.
 94. Nobre N. Regulação de pesquisa clínica com seres humanos divide especialistas em audiência. <https://www2.camara.leg.br/camaranoticias/noticias/CIENCIA-E-TECNOLOGIA/542828-REGULACAO-DE-PESQUISA-CLINICA-COM-SERES-HUMANOS-DIVIDE-ESPECIALISTAS-EM-AUDIENCIA.html>. 2017.
 95. SOBRE O TEXTO FINAL DO PLS 200 / 2015 APROVADO NO SENADO. FÓRUM CEPs DA FIOCRUZ. 2017;1–3.
 96. Guimarães MV, Da Cruz Freire JE, Bezerra De Menezes LM. Utilización de animales en la investigación: breve revisión de la legislación en Brasil. *Rev bioética* [Internet]. 2016;24(2):217–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242121>
 97. SÁ M de FF, NAVES BT de O. Bioética, biodireito e o novo código civil de 2002. 2003.
 98. Andersen ML, Helfenstein T. Guia prático da legislação vigente sobre experimentação animal CEUA/UNIFESP. 2015;56.
 99. A Lei Arouca. <https://agencia.fiocruz.br/lei-arouca>.
 100. Caldas C. Aprovada, Lei Arouca exigirá investimentos para ser colocada em prática em instituições de pesquisa. *Cienc Cult* [Internet]. 2009;61(1):8–9. Available from: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?pid=S0009-67252009000100004&script=sci_arttext
 101. Venosa D de S. *Direito civil: responsabilidade civil*. 2003. São Paulo:

- Atlas, v. 4, p. 4.
102. Júnior JC. Do Ilícito Administrativo. Rev da Fac Direito, Univ São Paulo. 1973;68(1):135–59.
 103. Bitencourt CR. Tratado de Direito Penal 1 Parte Geral. 2004. Editora Saraiva, 8ª Edição.
 104. Pierangeli, JH; Zaffaroni ER. Manual de direito penal brasileiro, vol. 1: parte geral. rev. e atual. 2006. São Paulo: Editora Revista dos Tribunais.
 105. Capez F. Curso de Direito Penal. Volume 1, Parte Geral: Arts. 1º a 120º. 2007. Editora Saraiva.
 106. Barbosa HH. Um breve estudo dos institutos do dolo e da culpa sob a ótica de Claudio Brandão e Cezar Roberto Bitencourt. <https://hugobp1.jusbrasil.com.br/artigos/446401691/um-breve-estudo-dos-institutos-do-dolo-e-da-culpa-sob-a-otica-de-claudio-brandao-e-cezar-roberto-bitencourt>. 2017.
 107. Reis F de A. A Responsabilidade Civil. <https://rcsantos695.jusbrasil.com.br/artigos/112209728/a-responsabilidade-civil>. 2013.
 108. Menezes J do ES. Responsabilidade civil no direito brasileiro. <http://www.conteudojuridico.com.br/?artigos&ver=2.52086&seo=1>. 2015.
 109. de Jesus DE. Direito Penal, Parte Geral. 2012. 34ª. Edição. Editora Saraiva.
 110. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. 1988.
 111. Dalben D, Emmel JL. A Lei Arouca E Os Direitos Dos Animais Utilizados Em Experimentos Científicos. Rev Eletrônica Iniciação Científica. 2013;4(4):280–91.
 112. Tomasevicius Filho E. O código civil brasileiro na disciplina da pesquisa com seres humanos. Rev Direito Sanitário. 2015;16(2):116–46.
 113. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos Lei N° 10.406, de 10 de Janeiro de 2002. 2002 p. 291.
 114. Cervo FAS. Requisitos do negócio jurídico no plano da validade. <http://www.conteudojuridico.com.br/?artigos&ver=2.48647&seo=1>. 2014.
 115. Negrão SR. Direitos da personalidade. O direito à intimidade sexual. <https://jus.com.br/artigos/6829/direitos-da-personalidade>. 2005.
 116. Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Decreto-Lei n° 2.848, de 7 de Dezembro de 1940. Código Penal. 1940.
 117. Gogliano D. O consentimento esclarecido em matéria de bioética: ilusão de exclusão de responsabilidade. Rev da Fac Direito, Univ São Paulo.

- 2009;104:509–47.
118. Machado TFA, Cohen C, Oliveira RA de. Análise da dignidade penal e carência de tutela penal nas pesquisas envolvendo seres humanos. *Rev Bioética*. 2013;21(1):32–42.
 119. Ministério da Saúde. Normas para pesquisa envolvendo seres humanos (Res. CNS nº196/96 e outras). 2003.
 120. Morales M. Ética e Legislação no uso de animais no ensino e na pesquisa: Conflitos e Interesses. 2018. p. 53.
 121. Neves RF das. Hierarquia das Leis. <https://rafaneves83.jusbrasil.com.br/artigos/237305942/hierarquia-das-leis>. 2015.
 122. Freitas V de A. Aspectos fundamentais da Teoria Pura do Direito de Hans Kelsen. <https://jus.com.br/artigos/49444/aspectos-fundamentais-da-teoria-pura-do-direito-de-hans-kelsen>. 2016.
 123. Congresso Nacional. Atribuições. <https://www.congressonacional.leg.br/institucional/atribuicoes>.
 124. Brasil. Ministerio da Educação, Conselho Nacional de Educação. Resolução CNE/CES. Nº 4, de 7 de Novembro de 20o1. 2001 p. 1–6.
 125. Montenegro KB. Opiniões opostas sobre a eficácia do Sistema CEP/CONEP Primeiro dia do Ciclo de Debates “Bioética e Pesquisa Científica”* é marcado por reflexões críticas sobre a possível fragilidade do sistema CEP/CONEP. http://www.ghente.org/etica/artigos_CONEP.htm. 2005.
 126. CEUA (Comissão de Ética no Uso de Animais). http://www.uricer.edu.br/site/informacao.php?id_sec=146.