

RODRIGO BATAGELLO

ANÁLISE CRÍTICA DOS CONTRATOS DE ENSAIOS CLÍNICOS
MULTICÊNTRICOS COM COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA NO BRASIL

BRASÍLIA, 2012

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

RODRIGO BATAGELLO

**ANÁLISE CRÍTICA DOS CONTRATOS DE ENSAIOS CLÍNICOS
MULTICÊNTRICOS COM COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA NO BRASIL**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor em Bioética pelo Programa de Pós-graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Volnei Garrafa

BRASÍLIA

2012

Ficha Catalográfica elaborada por Fabiana Menezes Santos da Silva (CRB-7/5274)

B328 Batagello, Rodrigo

Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil / Rodrigo Batagello. – Brasília, DF: [s.n.], 2012.
158 f.

Tese (Doutorado em Bioética) - Universidade de Brasília, 2012.
Orientador: Volvei Garrafa.

1. Bioética. 2. Ética na pesquisa. 3. Política de saúde. 4. Ensaio clínico. I. Título.

CDD 174.28 (21.ed)

RODRIGO BATAGELLO

**ANÁLISE CRÍTICA DOS CONTRATOS DE ENSAIOS CLÍNICOS MULTICÊNTRICOS
COM COOPERAÇÃO ESTRANGEIRA NO BRASIL**

Tese apresentada como requisito para a obtenção do título de Doutor em Bioética pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

Aprovado em 19 de junho de 2012.

BANCA EXAMINADORA

**Prof. Dr. Volnei Garrafa (presidente)
Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Antonio Carlos Rodrigues da Cunha (suplente)
Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Carlos Augusto Grabois Gadelha (membro)
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca / Fiocruz**

**Prof. Dr. Cláudio Fortes Garcia Lorenzo (membro)
Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Joaquim Pereira Brasil Neto (membro)
Universidade de Brasília**

**Prof. Dr. Moisés Goldbaum (membro)
Universidade de São Paulo**

AGRADECIMENTOS

Minha gratidão ao Professor Volnei Garrafa, pela confiança e amizade que tornaram esse trabalho possível.

Meu agradecimento aos professores do PPG-Bioética, que muito contribuíram para o meu amadurecimento acadêmico.

Agradeço, de maneira especial, minha companheira Milena A. Telles, pela ajuda e pelo carinho.

Também agradeço aos amigos Luis Otávio Belchior Bueno e Arthur Henrique de Pontes Regis, camaradas que tiveram uma participação muito importante nos momentos mais complicados de realização desse trabalho.

Embora não tenham participado diretamente da minha vida acadêmica, a companhia e a amizade dos amigos Lourival, Enrique Matute e do querido Mestre Ambrósio foram fundamentais durante esses quatro anos de pesquisa.

Agradeço o apoio e amizade da família Sartori e do querido amigo João Paulo Borin.

Da mesma forma, agradeço aos amigos e colegas do PPG-Bioética, principalmente os amigos Márcio Rojas, Luciana Benevides, Roseclér Gabardo, Kátia Tôrres Batista, Solange Oliveira, Thiago Rocha, Alessandra Freitas, Varley Souza, Natan Monsores, Sérgio Lessa, Elias Rassi e Saulo Feitosa.

O apoio e a amizade da Vanessa e da Camila, colegas de trabalho que prestaram uma ajuda de valor inestimável durante esses últimos quatro anos. Ao pessoal da secretaria do PPG-Bioética – Abdias, Dalvina e Cleide –, também deixo meu agradecimento.

Também registro meus agradecimentos ao Prof. Cornelli, Richard Trevisan Pistori, Mariana Belchior e Hernanda Rocha.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar, do ponto de vista quantitativo e qualitativo, um conjunto de contratos de ensaios clínicos multicêntricos e multinacionais envolvendo cooperação entre empresas privadas e o hospital de uma universidade pública localizada no estado de São Paulo, Brasil, conveniado ao Sistema Único de Saúde. **MÉTODOS:** Trata-se de estudo de análise documental, baseado na classificação e coleta de dados de fontes primárias e com caráter descritivo. Para a análise estatística, foram utilizados recursos da estatística descritiva, principalmente medidas de posição. Já a análise qualitativa, utilizou os recursos da análise de conteúdo. Os contratos (n = 117) objetos da investigação foram extraídos das pautas das reuniões públicas do órgão colegiado superior responsável pela gestão universitária e sua aprovação. As pautas abrangem o período compreendido entre fevereiro de 1999 e agosto de 2005. **RESULTADOS:** A análise quantitativa demonstrou que, no período estudado, foram assinados 117 contratos para a realização de ensaios clínicos multicêntricos e multinacionais com patrocínio privado, que envolveram a participação de aproximadamente 2066 pacientes tratados pelo Sistema Único de Saúde e que somaram U\$ 6.586.220,97. O investimento médio do período foi de U\$ 2.699,70 por sujeito recrutado. Os contratos estavam distribuídos entre 29 diferentes patrocinadores e entre 23 pesquisadores principais da instituição alvo. Do total de 117 contratos, 51,28% foram firmados para a realização de ensaios clínicos de fase III, 5,98% de fase II, 4,27% de fase IV, 2,56% fase II/III e 0,85% de fase I/II. Em 35,04% dos casos não foi possível identificar a fase do estudo. Os dados qualitativos demonstram relevantes divergências entre o conteúdo dos contratos de ensaios clínicos (CEC) e as diretrizes éticas nacionais. **CONCLUSÃO:** Os dados obtidos permitem concluir que, entre os anos 1999 e 2005, houve um crescimento expressivo da aplicação de recursos privados estrangeiros na realização de ensaios clínicos na instituição estudada, época em que já vigoravam as resoluções do Conselho Nacional de Saúde que regulam esse tipo de pesquisa, sugerindo que a introdução do sistema brasileiro de revisão ética de pesquisa, o Sistema CEP/Conep, não representou um obstáculo para a ampliação da participação de instituições brasileiras nesses protocolos. Também se constatou que os CECs assinados pela instituição-alvo seguem modelos elaborados pelas indústrias patrocinadoras e, em muitos casos, com conteúdos significativamente divergentes das diretrizes nacionais. A recomendação é a adoção de um modelo de contrato padrão para pesquisas com financiamento privado realizadas no âmbito do SUS.

Descritores: Temas Bioéticos. Ética em Pesquisa. Sujeitos da Pesquisa. Política de Pesquisa em Saúde. Gastos em Pesquisa. Contrato de Ensaio Clínico.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To present, from a quantitative and qualitative view, data obtained from the analysis of a set of multicenter and multinational clinical trials agreements involving cooperation between private companies and the hospital of a public university from São Paulo State, Brazil, Unified Health System convened. **METHODS:** This is a documentary analysis, based on the classification and data collection of primary sources which has descriptive purposes. Theories of descriptive statistic were used for the statistical analysis, especially measures of position. The qualitative analysis used content analysis theories. Contracts (n = 117), object of this research, were drawn from public meetings agendas of superior collegiate body responsible for university management and approval of such contracts. The agendas cover the period between February 1999 and August 2005. **RESULTS:** The contracts analysis showed that on the studied period 117 contracts were signed for multicenter and multinational clinical trials execution with private sponsorship, involving the participation of approximately 2066 patients treated by Unified Health System and totaled U\$ 6.586.220,97. The average investment for the period was U\$ 2699,70 per person recruited. The contracts were distributed among 29 different sponsors and 23 principal investigators of the target institution. From the total of 117 agreements, 51.28% were signed to conduct phase III clinical trials, 5.98% phase II clinical trials, 4.27% of phase IV, 2.56% phases II/III and 0.85% of phase I/II. In 34.78% of the cases it was not possible to identify the phase of the study. Quantitative data show considerable divergences between the content of clinical trial agreements and the national ethical guidelines. **CONCLUSION:** Obtained data allow to conclude that between 1999 and 2005 there was a significant growth of foreign private resource investment in clinical trials, period in which the main resolutions of National Health Council, that regulate this kind of research, were already in place, which suggests that the introduction of Brazilian system of research ethical review, CEP/CONEP system, do not represent an obstacle to expanding the participation of Brazilian institutions in these protocols. It was also verified that clinical trial agreements signed by the studied institution follow the models elaborated by sponsor institutions and, in great part of the cases, with significantly divergent contents in relation to national guidelines. The recommendation is the adoption of a standard contract model for research with private funding developed on Unified Health System scope.

Descriptors: Bioethical Issues. Research Ethics. Research Subjects. Health Research Policy. Research Expenditures. Clinical Trial Agreement.

LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	–	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CE	–	Comunicado especial único
CEC	–	Contrato de ensaio clínico
CEP	–	Comitê de ética em pesquisa com seres humanos
CNS	–	Conselho Nacional de Saúde
Conep	–	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTA	–	<i>Clinical trial agreement</i>
FDA	–	U.S. Food and Drug Administration
GCP	–	<i>Good Clinical Practice</i>
ICH	–	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
ICTRP	–	<i>Internacional Clinical Trial Registry Platform</i>
IND	–	<i>Investigational New Drug</i>
MS	–	Ministério da Saúde
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
ORPC	–	Organização representativa de pesquisa clínica
Res. CNS	–	Resolução do Conselho Nacional de Saúde
Sisnep	–	Sistema nacional de informações sobre ética em pesquisa envolvendo seres humanos
SUS	–	Sistema Único de Saúde
TCLE	–	Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE FIGURAS

Quadros

Quadro 1 –	Tema 1: Proteção e segurança dos sujeitos participantes	47
Quadro 2 –	Tema 2: Propriedades e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo	49
Quadro 3 –	Tema 3: Documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios	50
Quadro 4 –	Crerários de validação dos CECs	53
Quadro 5 –	Crerários de classificação dos CECs	55

Gráficos

Figura 1 –	Distribuição anual dos contratos assinados no período 1999-2005 (n = 168)	59
Figura 2 –	Distribuição anual dos contratos com cooperação estrangeira e dos respectivos valores acumulados no período 1999-2005 (n = 117)	67
Figura 3 –	Distribuição do número aproximado de sujeitos recrutados e do investimento médio por sujeito recrutado no período 1999-2005 (n = 117)	72
Figura 4 –	Distribuição do investimento em contratos de ensaios clínicos acumulado por pesquisador principal no período de 1999-2005	77
Figura 5 –	Frequência das categorias relacionadas com o tema “Proteção e segurança dos sujeitos participantes” nos contratos analisados (n = 117).	84
Figura 6 –	Frequência das categorias relacionadas com o tema “Propriedade e uso dos dados e materiais biológicos” nos contratos analisados (n = 117).	119
Figura 7 –	Frequência das categorias relacionadas com o tema “Documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios” nos contratos analisados (n = 117).	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Diferença em dias entre a data da assinatura dos contratos e a data da pauta da reunião em que os documentos foram analisados pelo conselho superior da instituição-alvo	61
Tabela 1.1	–	Concentração dos contratos por fase de estudo no período 1999-2005	65
Tabela 2	–	Concentração dos contratos por patrocinador do estudo no período 1999-2005	69
Tabela 2.1	–	Distribuição dos contratos em função de seus orçamentos totais durante o período 1999-2005	70
Tabela 2.2	–	Medidas de posição dos contratos em função de seus orçamentos totais	71
Tabela 3	–	Distribuição dos contratos em função dos valores investidos por sujeito recrutado no período 1999-2005	73
Tabela 3.1	–	Medidas de posição dos contratos em função do valor investido por sujeito recrutado	74
Tabela 3.2	–	Distribuição dos contratos em função do número previsto de sujeitos a serem recrutados no período 1999-2005	75
Tabela 3.3	–	Medidas de posição dos contratos em função do número previsto de sujeitos a serem recrutados	76
Tabela 4	–	Concentração de contratos por pesquisador principal no período 1999-2005	78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 DISCUSSÕES AXIOLÓGICAS E DEBATES EPISTEMOLÓGICOS	16
2.1 ENSAIOS CLÍNICOS, AUTONOMIA E HETERONOMIA DO CAMPO CIENTÍFICO	22
2.2 O CONTROLE SOCIAL E OS CONSELHOS DE SAÚDE COMO MODELOS PARA A ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA CEP/CONEP	28
3 OBJETIVOS	39
3.1 OBJETIVO GERAL	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 METODOLOGIA	41
4.1 PLANO METODOLÓGICO GERAL	42
4.1.1 Caracterização do objeto de estudo	42
4.1.2 Fundamentos teóricos	43
4.1.3 Procedimentos metodológicos	46
4.1.4 Seleção do material e organização do banco de dados	52
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	58
5.1 DOS DADOS QUANTITATIVOS	62
5.1.1 Perfil e desempenho financeiro dos CECs	64
5.2 DOS DADOS QUALITATIVOS	79
5.2.1 Categorias relativas à proteção e segurança dos sujeitos participantes	83
5.2.1.1 Resultados para a categoria analítica “assistência ao sujeito acometido por dano”	84
5.2.1.2 Resultados para a categoria analítica “cancelamento da pesquisa”	91
5.2.1.3 Resultados para a categoria analítica “confidencialidade e sigilo”	92
5.2.1.4 Resultados para a categoria analítica “encerramento da pesquisa”	98
5.2.1.5 Resultados para a categoria analítica “eventos adversos”	101
5.2.1.6 Resultados para a categoria analítica “fornecimento do medicamento em estudo”	104
5.2.1.7 Resultados para a categoria analítica “indenização”	105
5.2.1.8 Resultados para a categoria analítica “recrutamento”	112
5.2.1.9 Resultados para a categoria analítica “suspensão da pesquisa”	114
5.2.1.10 Resultados para a categoria analítica “TCLE”	116

5.2.2 Categorias relativas a propriedades e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo	118
5.2.2.1 Resultados para a categoria analítica “divulgação das informações relevantes”	120
5.2.2.2 Resultados para a categoria analítica “divulgação dos resultados”	121
5.2.2.3 Resultados para a categoria analítica “fontes para obtenção dos dados e material biológico humano”	125
5.2.2.4 Resultados para a categoria analítica “uso de dados e materiais coletados”	126
5.2.3 Categorias relativas aos documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios	128
5.2.3.1 Resultados para as categorias analíticas “alterações no protocolo”, “avaliação do protocolo”, “duração total da pesquisa” e “relatórios de acompanhamento”	130
5.2.3.2 Resultados para a categoria analítica “referenciais regulatórios”	133
6 CONCLUSÃO	142
REFERÊNCIAS	147

1 INTRODUÇÃO

De todos os documentos brasileiros que regulam a realização de estudos clínicos envolvendo cooperação estrangeira, nenhum deles prevê ou considera o problema da adequação entre o protocolo de pesquisa e o contrato jurídico que formaliza a relação entre as pessoas físicas e jurídicas envolvidas no empreendimento.

É justamente esse o tema que será desenvolvido aqui. A principal hipótese que orienta a pesquisa é a de que a ausência de referências legais e a omissão dos marcos regulatórios sobre o tema resulte na ocorrência de divergências entre os compromissos firmados nos protocolos de pesquisa – assumidos por força das resoluções do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que disciplinam o processo de revisão ética das pesquisas no Brasil – e aqueles que são firmados nos contratos de estudos clínicos.

Embora concorram para um único fim, ou seja, a cooperação na realização de uma determinada pesquisa, o protocolo e o contrato são documentos que cumprem funções diversas, que são submetidos a diferentes processos de análise e que são estruturados segundo referenciais também bastante distintos.

Apesar de ter um sentido bastante específico no universo científico, o termo “protocolo” assumiu a função de designar o conjunto de documentos que organizaram e orientaram o desenvolvimento da pesquisa e nele são formalizados os compromissos dos envolvidos para com os sujeitos participantes. De acordo com a resolução 196/96 do CNS, o protocolo é o documento que contempla “a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais, informações relativas ao sujeito da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis” (1).

Desse modo, o protocolo deve ser compreendido como o conjunto de documentos formados pelo projeto de pesquisa, folha de rosto da Conep, brochura do pesquisador, termo do consentimento livre e esclarecido (TCLE) e cópias das diversas declarações e autorizações necessárias para a realização de pesquisas com seres humanos no país.

Essa composição varia em função da área na qual o estudo será realizado e em função de especificidades que vão desde a caracterização do sujeito até a

necessidade de composição de banco de material biológico em países no exterior. A depender dessa configuração, o protocolo deverá se adequar às resoluções específicas e, portanto, constituir-se de um dado conjunto de documentos.

Assim, recebe o nome de protocolo o conjunto de documentos necessários para a revisão ética da pesquisa nas diferentes instâncias do sistema formado pelos comitês de ética em pesquisa com seres humanos e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Sistema CEP/Conep) e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), responsável pela autorização da importação dos materiais necessários para a pesquisa e, posteriormente, pelo registro dos produtos desenvolvidos a partir do estudo.

A realização de ensaios clínicos no Brasil depende, basicamente, de duas etapas regulatórias e de uma etapa jurídico-administrativa: o processo de revisão ética do protocolo de pesquisa, o processo de obtenção do comunicado especial único (CE) da Anvisa e a assinatura do contrato de ensaios clínicos (CEC) ou *clinical trial agreement* (CTA).

Esses processos são disciplinados por diferentes marcos regulatórios.

O processo para a obtenção do CE, na Anvisa, é estabelecido pela Resolução nº. 39/08 (2), que define o regulamento para a realização de pesquisa clínica no Brasil. O CE, expressa a autorização da Anvisa para o início dos ensaios clínicos, para a importação dos medicamentos, equipamentos ou instrumentos de estudo e para o registro desses na própria Anvisa.

Os procedimentos de revisão ética dos ensaios clínicos estão submetidos, principalmente, ao disposto nas Resoluções CNS 196/96 (1) e 251/97 (3) e, a depender de algumas especificidades, às demais resoluções do CNS. Os protocolos de ensaios clínicos precisam ser submetidos à revisão de um comitê de ética em pesquisa (CEP) e, em determinados casos, à análise da própria Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep). Apenas após a emissão de parecer aprovando o protocolo de pesquisa é que o ensaio clínico pode começar.

Como os contratos que aqui serão analisados envolvem cooperação estrangeira, todos eles estão associados a protocolos de pesquisa que foram organizados segundo as Resoluções CNS 196/96 (1), 251/97 (3) e 292/99 (4). Além disso, todos esses protocolos de pesquisa, necessariamente, foram avaliados e aprovados pela Conep, uma vez que a Res. CNS 292/99 (4) exige que todas as pesquisas com essa característica sejam aprovadas pela Conep antes de seu início.

A etapa jurídico-administrativa é justamente a que envolve a assinatura do contrato de estudo clínico, no qual são definidas as condições para a realização do estudo, as responsabilidades das partes e os acordos de patrocínio e de propriedade intelectual. Como todo contrato dessa natureza, esse documento é regido pelo Código Civil brasileiro.

É importante destacar que, em todo esse processo, a responsabilidade pela análise das condições de segurança dos sujeitos que participarão do estudo e pela qualidade ética do protocolo é do Sistema CEP/Conep.

A etapa de revisão ética, contudo, não é uma exigência legal. A Conep é uma comissão assessora do CNS para assuntos relacionados à pesquisa com seres humanos e as resoluções do CNS são documentos de referência para o tema da ética em pesquisa, mas não têm valor legal.

Muito embora a atuação dos comitês não esteja amparada em lei, o funcionamento e a legitimidade do sistema se amparam na forte adesão da comunidade científica à avaliação ética realizada pelos comitês. O principal instrumento para garantir a adesão da comunidade científica à Resolução CNS 196/1996 é o artigo que prevê que 'as agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo CEP e/ou Conep'. Há uma confiança moral neste artigo, em especial pelas revistas científicas nacionais e internacionais da área de saúde e pelas agências de fomento à pesquisa, em particular o CNPq, FINEP e Ministério da Saúde (5).

Seguindo a lógica adotada pelo CNS para organizar e sustentar a rede de conselhos que supervisionam e auxiliam na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), o trabalho do Sistema CEP/Conep é legitimado por aquilo que se convencionou chamar de “controle social”¹ (6).

Nos termos da Res. CNS 196/96, os CEPs são

colegiados interdisciplinares e independentes, com “múnus público”, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos de pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (1).

¹ Sobre esse tema ver o subcapítulo 2.2

Na prática, esse controle se exerce na medida em que órgãos de fomento, revistas acadêmicas e autoridades reguladoras (a Anvisa, por exemplo) exigem dos pesquisadores responsáveis a apresentação de comprovantes de revisão ética e de aprovação dos protocolos de pesquisa pelo Sistema CEP/Conep.

Essa situação tem algumas vantagens, entre elas a possibilidade de as resoluções serem produzidas, atualizadas ou editadas com maior rapidez e por meio de um processo muito mais simples do que aquele que seria necessário caso essas resoluções dependessem da tramitação e aprovação no Poder Legislativo, por exemplo.

Por outro lado, ela apresenta uma série de deficiências oriundas da ausência de valor legal das resoluções do CNS. A principal, sem dúvida, é ausência de “obrigatoriedade legal de submissão dos projetos a qualquer revisão ética, e menos ainda ao sistema instituído de revisão ética, o Sistema CEP/Conep” (5).

O trabalho aqui desenvolvido trata justamente desse problema. Afinal, a ausência de fundamento legislativo para a regulação da pesquisa com seres humanos no Brasil e, principalmente, para a regulação dos ensaios clínicos, produz a seguinte situação: enquanto os protocolos de pesquisa são submetidos ao processo de revisão ética e são adequados às exigências das resoluções do CNS, os contratos de ensaio clínico (CEC), que estabelecem as responsabilidades jurídicas e administrativas, e que são assinados pelas fundações universitárias ou pelas fundações dos hospitais públicos, pelos pesquisadores e pelos patrocinadores, seguem apenas o Código Civil, como se fossem um contrato convencional.

Essa situação, muito provavelmente, resulta na inconformidade entre os diferentes documentos que compõem o “pacote regulatório” dos ensaios clínicos desenvolvidos no Brasil. E este é o objeto do presente estudo.

O estabelecimento desses contratos para a realização de ensaios clínicos entre o setor privado e setor público é tão sensível e importante que alguns países elaboram e adotam modelos específicos de contratos, de modo que eles são impostos pelo poder público às empresas como um contrato padrão (7).

A possibilidade de que se estabeleçam contradições entre o protocolo de pesquisa e o CEC resulta da condição institucional no interior da qual a Conep se estabeleceu e na qual exerce sua função.

Na prática, as resoluções do CNS funcionam como marcos regulatórios, uma vez que orientam e disciplinam a realização de pesquisa com seres humanos no

Brasil. Segundo Majone, os marcos regulatórios são os instrumentos que o Estado utiliza, por intermédio de suas agências reguladoras, para exercer o modo de governança regulador sobre determinadas áreas (8).

O chamado Estado regulador surgiu como uma alternativa ao modelo de propriedade estatal, no qual as atividades mais sensíveis no âmbito nacional são controladas e, portanto, reguladas por empresas estatais (8).

O fracasso da regulação através da propriedade estatal explica a mudança para um modo alternativo de controle, pelo qual os serviços públicos e outros setores, considerados importantes ao interesse público, são deixados em mãos privadas, mas sujeitos a regras desenvolvidas e aplicadas por agências especializadas. Essas entidades normalmente são criadas por estatuto, como autoridades administrativas independentes, no sentido de que lhes é permitido operar fora da linha de controle hierárquico pelos ministérios do governo central. Assim, o nexos causal entre a privatização e a regulação legal proporciona uma importante explicação, ainda que parcial, para o crescimento do Estado regulador (8).

Muito embora exerça uma atividade bastante próxima da exercida por uma agência reguladora, a Conep não possui um estatuto e tampouco tem atribuição normativa.

O que acontece, desse modo, é que uma atividade tipicamente regulatória é exercida por uma comissão subordinada a um conselho consultivo do Ministério da Saúde, que não tem a estrutura e nem o respaldo legal próprios de uma agência reguladora. Esse tipo de situação cria inconvenientes de várias ordens. Por exemplo, a impossibilidade de a coordenação da Conep assinar documentos oficiais, tais como ofícios ou comunicados oficiais com a chancela do Ministério da Saúde.

Soma-se a tal situação a constatação de que uma das consequências típicas do processo de introdução do chamado Estado regulador é, segundo Majore, o papel ativo desempenhado pelo Poder Judiciário no “jogo administrativo” (8). Isso acontece, segundo ele, na medida em que os juízes e os tribunais assumem um importante protagonismo ao se colocarem como árbitros na busca por soluções para as “disputas entre agentes normativos governamentais e agentes autônomos”, assumindo uma função essencial nos processos regulatórios (8).

Ou seja, os conflitos surgidos tendem a encontrar solução apenas no plano

jurídico, o que reforça a necessidade de marcos regulatórios bem estruturados e, obviamente, legalmente válidos.

Uma tentativa de reverter essa situação foi o projeto de lei 2473/03, apresentado pelo ex-deputado Colbert Martins do PPS/BA, que propôs a aprovação de uma legislação específica para a regulação da pesquisa com seres humanos no Brasil, conferindo um caráter legal à Res. CNS 196/96 (5). Esse projeto de lei foi analisado e posteriormente arquivado pela Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática da Câmara dos Deputados e teve como relatora a deputada Cida Diogo do PT/RJ.

Contudo, o projeto utilizava o texto integral da Res. CNS 196/96, em um procedimento de conversão da atual resolução em legislação. Sobre muitos aspectos, é difícil ponderar quais os pontos positivos e quais os negativos que a simples conversão da Res. CNS 196/96 em lei representaria. De todo modo, muito provavelmente o problema dos contratos ainda permaneceria, pois a Res. CNS 196/96 é absolutamente omissa sobre o tema e no projeto de lei 2473/03 essa questão não está contemplada (5).

Não bastasse a condição institucional peculiar a partir da qual a Conep exerce seu papel regulador, a ausência de informações sobre seu trabalho também não permite avaliar a eficiência do sistema.

O último balanço publicado, contendo algumas informações sobre o perfil dos protocolos analisados pela Conep e alguns dados sobre os CEPs, data de 25 de novembro de 2005, sendo que o documento apresenta análise de dados do ano de 2004 (9). Ou seja, são pelo menos seis anos sem que a Conep publique ou apresente oficialmente e de forma sistemática um balanço demonstrando a real situação do sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas (9).

Os números que eventualmente são apresentados dão conta, invariavelmente, da expansão do sistema, formado por uma rede nacional de CEPs e pela Conep, responsável pela gestão do sistema. Dentre as pouquíssimas informações disponíveis, foi possível levantar que dos 252 pareceres emitidos pela Conep entre janeiro e junho de 2010, 116 foram pareceres sobre protocolos de pesquisa clínica (10). Ainda segundo essa fonte, do total geral de pareceres emitidos no primeiro semestre de 2010, foram 99 pareceres de aprovação, 36 de reprovação e 117 pareceres indicando pendências (10).

Esses números são pouco significativos. Afinal, a apresentação do número

total de pareceres emitidos em um determinado período não permite muitas interpretações, pois dois ou mais pareceres podem se referir a um mesmo protocolo de pesquisa, por exemplo.

Uma das constatações possíveis, e que é extremamente relevante para o argumento do presente estudo, aponta para a fragilidade do trabalho dos comitês responsáveis pelo acompanhamento dos protocolos, uma vez que todos esses protocolos analisados pela Conep foram, necessariamente, aprovados anteriormente por um CEP.

Diante da necessidade de emissão de parecer de aprovação pelo CEP, nesses casos, é possível afirmar que, de um universo de 252 pareceres de aprovação emitidos, o trabalho do CEP falhou em 60,71% dos casos; e a falha consistiu em aprovar protocolos que, posteriormente, foram reprovados (36 protocolos) ou que foram considerados pendentes (117 protocolos) durante a análise da Conep.

Esse dado confere com uma declaração prestada pela coordenadora da Conep durante uma reunião do CNS, quando afirmou que “60% dos protocolos aprovados pelos comitês que eram submetidos à análise final pela Comissão não estavam em condição de aprovação” (11).

Na realidade, ao optar por tornar o princípio da confidencialidade sobre as informações dos protocolos de pesquisa e sobre os sujeitos como um valor absoluto e inquestionável, a Conep edificou e estabeleceu as condições ideais para que o controle social, princípio norteador de seu trabalho, não seja possível quando o assunto é o controle e o aprimoramento do próprio Sistema CEP/Conep.

Afinal, ao negar acesso às informações que o Sistema CEP/Conep produz, a Conep impede que a sociedade civil e a comunidade acadêmica possam conhecer o seu funcionamento e diagnosticar quais os problemas que o país enfrenta quando o assunto é a proteção dos sujeitos de pesquisa. E, mais grave ainda, impede que o trabalho da Conep e dos CEPs seja avaliado.

Tendo centrado seus esforços na avaliação formal dos protocolos de pesquisa da área temática especial, a Conep se voltou quase exclusivamente para a gestão da rotina burocrática que essa opção desencadeou. Contudo, mesmo tendo feito essa escolha e concentrado sobre ela seus melhores esforços, a atuação da Conep ainda é precária. E é justamente esse tema que o presente texto pretende explorar: as fragilidades do processo de análise formal de revisão ética das pesquisas com

seres humanos no Brasil.

Essas fragilidades são de diferentes ordens, alcançando um nível no qual as normas que regulam o próprio Sistema CEP/Conep demonstram suas limitações e dão margem para o surgimento de uma série de problemas éticos, jurídicos e econômicos de extrema importância.

Uma vez que são várias as possibilidades de abordagem para esse tema, a opção aqui escolhida foi a de realizar uma investigação sobre a relação entre os protocolos de ensaios clínicos e os contratos de pesquisa clínica, a partir da ótica da proteção dos sujeitos de pesquisa e da integridade do SUS.

O trabalho ora apresentado pretende tratar do problema, portanto, na esfera das macrorrelações, em que as fragilidades do sistema brasileiro de regulação das pesquisas com seres humanos (particularmente dos ensaios clínicos) surgem na forma de contratos de estudos clínicos, firmados entre instituições públicas de pesquisa (principalmente hospitais e hospitais universitários públicos) e empresas privadas. Não se trata, contudo, de atribuir à Conep a obrigação pela avaliação dos contratos, mas de demonstrar que a forma de atuação adotada pela Conep na gestão do sistema de revisão ética das pesquisas, centrada na avaliação dos protocolos de pesquisa, e a falta de transparência sobre seu trabalho são as causas, diretas ou indiretas, de uma série de falhas gravíssimas na proteção dos voluntários participantes de pesquisas.

A premissa é a de que a análise das fragilidades do sistema brasileiro de revisão ética de pesquisa, por intermédio dos contratos de pesquisa, revelará um conjunto importante de problemas que são, de um modo geral, praticamente ignorados nos debates e na produção acadêmica na área da Ética em Pesquisa e da Bioética no país, mas que têm um impacto significativo na estrutura pública de pesquisa e de atenção à saúde, na segurança e na proteção dos direitos (inexistentes na prática concreta) dos sujeitos de pesquisa.

2 DISCUSSÕES AXIOLÓGICAS E DEBATES EPISTEMOLÓGICOS

O tema aqui desenvolvido tem múltiplas facetas e a exploração de uma delas pode iniciar pelo debate epistemológico. A regulação da pesquisa em humanos, particularmente da pesquisa clínica, parte do pressuposto de que a ciência deve progredir, mas esse progresso deverá ser orientado pela moralidade.

A relação entre a ética e a pesquisa científica emerge de um contexto de reflexões sobre a neutralidade da ciência e questionamentos sobre a autonomia da comunidade científica.

Contudo, existindo como uma espécie de senso comum acadêmico, o berço dessas discussões fica reduzido aos debates surgidos por ocasião da Segunda Guerra Mundial e eventos posteriores, circunstâncias nas quais, pela primeira vez, os cientistas parecem figurar como agentes efetivos da história. Os experimentos nos campos de concentração, as bombas H, os armamentos químico e biológico, as políticas eugenistas, enfim, o século XX teve entre seus atores principais esses inventos e, necessariamente, seus formuladores.

O Código de Nuremberg (1947) e a Declaração de Helsinque (1964) surgem nesse contexto como marcos históricos fundamentais para a adoção de uma nova postura diante da condução dos trabalhos científicos e para a introdução de normativas que passassem a garantir a eticidade das pesquisas envolvendo seres humanos.

Como desdobramento fundamental desses dispositivos, pode-se citar a necessidade da adoção do consentimento informado e a gradativa preconização da introdução de colegiados responsáveis pela avaliação dos projetos envolvendo seres humanos nas instituições de pesquisa. O momento posterior foi o da estruturação de uma área do conhecimento que se dedicasse a pensar, entre outros, sobre esses problemas envolvendo a ciência, em particular seus ramos biomédicos, e a eticidade de sua organização, produção e divulgação. Tal disciplina foi denominada Bioética.

Obviamente, tais eventos históricos foram de suma importância para a sociedade se apropriar dessas discussões, além de terem colocado o trabalho científico em evidência. Contudo, não se pode negar que essa relação de causa-efeito é demasiadamente reducionista e impossibilita a compreensão de elementos

importantes do problema e sua estrutura mais geral.

Sem dúvida, a história do século XX ofereceu uma série de oportunidades para que a neutralidade do conhecimento científico fosse colocada em xeque definitivamente. O ponto de partida para a formulação daqueles documentos, e seus congêneres mais contemporâneos, esteve justamente no reconhecimento desse fato.

Contudo, as reflexões sobre a neutralidade são indissociáveis do problema da autonomia da ciência, e este já remete a uma esfera epistemológica, distinta da axiológica. Não obstante, os problemas decorrentes da relação entre o tema da neutralidade e da autonomia científicas não podem ser considerados objeto de unanimidade entre os teóricos.

Afinal, se a ciência possui um caráter tendencioso ou politicamente orientado, tal caráter pode derivar de duas posições fundamentais: internalista e externalista.

A posição internalista seria aquela que defende que a neutralidade deixa de existir na medida em que outras esferas da organização social atuam e “contaminam” o trabalho da ciência, privando-lhe da autonomia necessária para sua condução desinteressada. Ou seja, aqui a neutralidade é comprometida em função da heteronomia ou da ingerência de outros interesses sociais, e esses devem ser evitados para que não haja o comprometimento do trabalho científico com objetivos que lhes são estranhos. Portanto, o comprometimento da autonomia é que impossibilita a neutralidade.

Já posição externalista reconhece que a neutralidade da ciência, efetivamente, não existe. Tal posição implica o reconhecimento de que a ciência é essencialmente permeada por interesses que ultrapassam a lógica científica e se situam em espaços que são políticos e/ou econômicos. Ou seja, a ciência não deve, em nenhuma circunstância, ser considerada uma atividade dotada de autonomia.

Essa discussão remete, basicamente, a um amplo debate historiográfico sobre a história da ciência, que se iniciou em 1929 e se estendeu até 1962 e que configurou os limites para as posturas epistemológicas contemporâneas (12). No cerne desse debate, os contendores se dividiam entre defensores de uma história internalista e, de outro lado, os de uma história externalista da ciência.

A opção por construir uma história internalista revela uma trajetória da ciência que se confunde com o desenvolvimento dos conhecimentos científicos especializados. É a própria descrição do progresso da lógica que preside a

organização desses saberes, a superação de obstáculos metodológicos, o aprimoramento dos conceitos, o refinamento das teorias e o impacto das grandes descobertas.

Esse processo de acúmulo respeita uma ordem que lhe é própria, orientada por um desejo de verdade – que se baseia num movimento de reconhecimento e superação dos erros e falhas das hipóteses e teorias anteriores – e governada pela necessidade de aprimoramento racional.

Como contraponto a essa perspectiva, desenvolveu-se uma história externalista da ciência. Seus formuladores consideravam a atividade científica a partir de um emaranhado de relações sociais mais amplas e partiam do pressuposto de que elas se influenciam mutuamente (12). A eleição dos objetos, as reflexões metodológicas, as estruturas teóricas têm, para os externalistas, menos de desenvolvimento gradativo e processo cumulativo do que os internalistas poderiam supor. Assim, uma sociologia da ciência e uma história social da ciência tentaram revelar algumas das conexões existentes entre a atividade científica e outras esferas da vida social (12). Diante disso, a segunda posição sobre o problema da neutralidade encontra respaldo nessa perspectiva.

O ponto fundamental, contudo, é que essas disputas epistemológicas, travadas no campo da história da ciência, supunham reflexões e posições distintas sobre a relação entre a neutralidade e a autonomia da ciência.

As disputas entre externalistas e internalistas, que tomam força a partir dos anos 1930, fomentaram “a discussão dos valores da ciência, de sua neutralidade” (12). O *ethos* da ciência e do cientista aparece como problema e seus elementos tornam-se objeto de inúmeras discussões. É importante destacar, portanto, que as discussões axiológicas não estiveram dissociadas dos problemas epistemológicos, mas surgiram justamente a partir deles. Foi por ocasião dos acontecimentos da Segunda Guerra que a preocupação axiológica ganhou mais notoriedade e acabou por sobrepor-se ao problema epistemológico, embora sejam questões indissociáveis.

Cumprido ressaltar que o modo como o problema axiológico foi colocado naquele momento resultou na adoção de uma determinada escolha epistemológica, de caráter fundamentalmente internalista.

Assim, tem-se a recordação *contextual* desse momento, e que fornece para a leitura dos documentos de época uma outra dimensão e coloração. O constrangimento provocado na “comunidade” pelo envolvimento de sua elite na guerra foi um dos motivos psicossociológicos defensivos na construção dos cânones de uma “comunidade autônoma” e de uma ciência “pura”, sem registro social em suas verdades neutras, logo, sem espaço para o externalismo. Aí, alinham-se direita e esquerda – irmanadas, em defesa dos paradigmas canônicos da ciência (12).

Disso decorre que a questão prioritária naquele momento partia do pressuposto da necessidade da preservação da autonomia da ciência como forma de garantir sua neutralidade.

Com o intuito de alcançar tal objetivo é que surge nesse momento a ideia de “comunidade científica”.

E é nessa conjuntura altamente *axiologizada* que o enredo de uma “comunidade científica” se afirma com mais força, ou, por outro lado, é *quando se afirma*. É o momento que a corporação de cientistas, profissionais e institucionalizados, se autodenomina e se define como *uma comunidade* (12).

Diante dos episódios envolvendo pesquisas atroztes e a produção de armas de grande poder de destruição, a comunidade científica iniciou uma corrida rumo à definição de códigos de ética e de deontologias profissionais com o intuito de restabelecer sua autonomia, utilizando esses marcos para orientar as ações de seus membros (relações internas), bem como para estabelecer critérios de suas relações com os seus diversos públicos (relações externas).

Contudo, como afirmou Maia (12), essas iniciativas foram uma tentativa de evitar qualquer possibilidade de heteronomia, de modo que a “república de cientistas” pudesse se autogovernar segundo os princípios éticos erigidos a partir do consenso de seus membros.

A própria Declaração de Helsinque é um bom exemplo desse tipo de estratégia, uma vez que tem sua origem em um órgão de classe (a Associação Médica Mundial) e, embora tenha conquistado o *status* de “documento normativo global” (13), sua mais recente atualização dá provas de que esse documento reflete

os interesses corporativos da categoria profissional que o elabora (14).

O próprio fato de a bioética ter sido confundida, em seu início, com uma ética na medicina e para as ciências biomédicas – premissa superada com o teor da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO, em 2005 (15) – pode ser utilizado como outro exemplo bastante elucidativo.

Porém, o que se observa, com evidência cada vez maior, é a indissociabilidade entre a orientação das pesquisas e o horizonte de sua aplicação. Em outras palavras, de maneira contundente, a atividade científica vai se distanciando do que se poderia chamar de “ciência pura” e se revela como tecnociência.

Ora, na expressão tecnociência, tal como a devemos compreender na atualidade, está inscrita a ideia de que a tecnologia é não só a finalidade da ciência, mas também sua causa formal, isto é, a orientação inicial de todo projeto científico, em termos de significação utilitária e valor de mercado (16).

Em resumo, o histórico da problemática da ética na pesquisa envolvendo seres humanos demonstra um movimento que parte da completa inexistência (no período anterior à década de 1930), emerge no contexto dos debates epistemológicos e acaba por alcançar grande destaque em função dos episódios da Segunda Guerra e de outros eventos contemporâneos (como o estudo de Tuskegee), período marcado pela elaboração dos primeiros documentos internacionais sobre o tema.

Essas primeiras iniciativas foram caracterizadas por um profundo corporativismo dos cientistas, que atuaram no sentido de garantir a autonomia do trabalho científico. Apenas em 1975, quando da revisão da primeira versão da Declaração de Helsinque, é que se inicia um processo de reconhecimento da necessidade de submeter os problemas morais decorrentes das pesquisas a um comitê que fosse autônomo em relação ao pesquisador proponente e seus patrocinadores, mas ainda não se rompia com o monopólio do julgamento dos especialistas, mantendo circunscritas as decisões aos domínios da comunidade de pesquisadores (17).

Entretanto, em 1993, surgiu uma orientação internacional (as *Diretrizes internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos*), que apontou para a necessidade de se garantir a pluralidade dos membros na composição dos comitês e, portanto, iniciar um movimento de efetivo debate moral sobre as

pesquisas científicas (17).

No esteio desse movimento, com o surgimento da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, a discussão axiológica sobre a atividade e produção científicas alcança definitivamente uma dimensão social, associando-a de maneira inequívoca ao debate sobre os direitos humanos, conforme segue:

[A Conferência Geral] reconhecendo que as questões éticas suscitadas pelos rápidos progressos da ciência suas aplicações tecnológicas devem ser examinadas tendo o devido respeito pela dignidade da pessoa humana e o respeito universal e efectivo dos direitos humanos e das liberdades fundamentais (15).

Nesse contexto, a função dos documentos e das instituições que se responsabilizam pela condução das questões envolvendo a eticidade das pesquisas assume extrema importância.

Contudo, o exercício dessa responsabilidade oscila perigosamente entre a pura e simples normatização e burocratização dos processos de proposição e condução das pesquisas e, no outro extremo, a tarefa de introduzir, a partir da discussão axiológica do conjunto de procedimentos que cercam o trabalho científico, novos modelos de compreensão da própria ciência, auxiliando na construção de referenciais que possibilitem a adequação da atividade científica às demandas que emergem dos desafios que o século XXI coloca.

2.1 ENSAIOS CLÍNICOS, AUTONOMIA E HETERONOMIA DO CAMPO CIENTÍFICO

Analisando e descrevendo as características das diferentes histórias das produções culturais (tentativas com pretensões científicas de abordagem da filosofia, da literatura, da ciência etc.), Pierre Bourdieu tratou de fornecer conceitos

importantes para a compreensão da influência que a moralidade e outras variáveis sociais exercem no desenvolvimento da ciência. Dentre suas colaborações, a discussão que propôs sobre o externalismo e o internalismo é especialmente interessante. Como apontado anteriormente, esses dois conceitos são utilizados para classificar diferentes posturas epistemológicas diante das variáveis que atuam na gênese e no desenvolvimento das produções culturais e, dentre elas, da ciência (18).

Segundo as perspectivas externalistas, o desenvolvimento científico é resultado de uma conjuntura cultural, política e econômica, mais do que propriamente resultado do aprimoramento das hipóteses, conjecturas e teorias científicas (18). Para os epistemólogos e historiadores da ciência adeptos do externalismo, a inovação científica é possível graças a uma dada conjuntura e, do mesmo modo, só alcançará êxito ao encontrar contexto favorável. Ou seja, uma inovação isolada e extemporânea, ainda que cientificamente correta, não teria impacto no desenvolvimento da história da ciência. Essa perspectiva é típica de análises como as conduzidas por autores filiados às correntes marxistas (18).

Por outro lado, os defensores do internalismo admitem a centralidade da inovação científica, compreendida como a revisão sistemática das hipóteses, conceitos e teorias, no processo do avanço científico. A história do desenvolvimento da ciência é, para esses, o resultado dos saltos qualitativos que, geração após geração, foram possíveis na metodologia, nos experimentos e nas teorias (18).

Ou seja, o progresso da ciência é, basicamente, produto do esforço científico dos intelectuais e pesquisadores e as inovações científicas são o próprio motor desse movimento. Neste sentido, o internalismo, por seu turno, tem forte representação entre teóricos ligados ao positivismo.

Para superar a contradição que essas posições estabelecem, Bourdieu sugeriu e adotou o conceito de “campo”.

Minha hipótese consiste em supor que, entre esses dois pólos, muito distanciados, entre os quais se supõe, um pouco imprudentemente, que ligação possa se fazer, existe um universo intermediário que chamo o campo literário, artístico, jurídico ou científico, isto é, o universo no qual estão inseridos os agentes e as instituições que produzem, reproduzem ou difundem a arte, a literatura ou a ciência. Esse universo é um mundo social como os outros, mas que obedece leis sociais mais ou menos específicas (18).

A eficácia do conceito de campo reside na sua capacidade de permitir a análise do desenvolvimento das diferentes áreas da produção cultural sem que seja necessário optar, no caso da ciência, por uma postura epistemológica internalista ou externalista.

A noção de campo está aí para designar esse espaço relativamente autônomo, esse microcosmo dotado de suas leis próprias. Se, como o macrocosmo, ele é submetido a leis sociais, essas não são as mesmas. Se jamais escapa às imposições do macrocosmo, ele dispõe, com relação a este, de uma autonomia parcial mais ou menos acentuada. E uma das grandes questões que surgirão a propósito dos campos (ou dos subcampos) científicos será precisamente acerca do grau de autonomia que eles usufruem [...] Um dos problemas conexos será, evidentemente, o de saber qual é a natureza das pressões externas, a forma sob a qual elas se exercem, créditos, ordens, instruções, contratos, e sob quais formas se manifestam as resistências que caracterizam a autonomia, isto é, quais são os mecanismos que o microcosmo aciona para se libertar dessas imposições externas e ter condições de reconhecer apenas suas próprias determinações internas (18).

Assim, a história do desenvolvimento de um campo (por exemplo, o campo científico) e de seus subcampos (o processo de constituição das ciências especializadas, das disciplinas etc.) seria o processo dialético que se estabelece entre a conquista da autonomia de uma área científica (que seria a garantia de “cientificidade” da ciência, que se regula por um conjunto de leis próprias) diante das forças heterônomas que tentam controlar e influenciar essa área, segundo regras e normas que lhe são estranhas. Segundo Bourdieu, “é preciso escapar à alternativa da 'ciência pura', totalmente livre de qualquer necessidade social, e da 'ciência escrava', sujeita a todas as demandas político-econômicas” (18).

Ao utilizar os conceitos de autonomia e heteronomia, Bourdieu indicou que as fronteiras que delimitam os diferentes campos se encontram na zona fluída das relações que se estabelecem entre as pressões e demandas sociais e as exigências e regras que sustentam a identidade de um determinado campo.

O processo de estruturação do campo científico e a conquista de sua autonomia abrange a história do desenvolvimento dos conceitos, teorias e métodos que constituem a identidade específica do conhecimento científico em relação às

demais produções, mas também depende da constituição dos espaços institucionalizados (academias de ciência e universidades).

Estes representam politicamente e materializam a estrutura desse campo, estabelecem a organização dos modos de produção, reprodução e de troca do capital simbólico. Instituem e definem as estratégias de funcionamento e manutenção econômica do capital científico, as regras para o ingresso e ascensão dos agentes no interior do campo, bem como as normas de hierarquização entre esses agentes.

Enfim, a história da ciência no geral ou das ciências em particular é permeada por uma série de variantes que são fundamentais para a compreensão dessa história e a configuração que assume é elemento crucial para conferir maior ou menor autonomia ao campo científico ou ao subcampo científico representado por uma disciplina ou área em particular em um determinado contexto social.

É necessário indicar, portanto, que o desenvolvimento de uma determinada área do conhecimento se dá, em resumo, a partir de uma dupla chave que, por um lado, depende da “construção de uma disciplina científica, com as suas associações, reuniões, revistas, medalhas e representantes oficiais, e, de outro, a delimitação de uma 'profissão' que monopoliza o acesso aos títulos e aos cargos correspondentes” (19).

É essa dupla chave, da disciplina científica epistemologicamente sólida e, ao mesmo tempo, socialmente reconhecida como profissão e destino legítimo de recursos econômicos, que caracteriza o desenvolvimento da ciência.

A estrutura de um campo depende, portanto, da distribuição do capital simbólico entre seus agentes e as relações de força que essa distribuição define. Um determinado campo funcionará segundo regras internas e específicas que também poderão ser alteradas em função desse regime de força que se coloca entre os seus agentes. Aqueles agentes que acumulam mais capital simbólico em dado momento têm condições de impor certas normas aos agentes com menor capital, como, por exemplo, definir o conjunto dos objetos cientificamente importantes e das questões e temas que são relevantes e sobre os quais os esforços científicos deverão se concentrar (18).

De facto, o campo está sujeito a *pressões* (exteriores) e é habitado por *tensões*, entendidas como forças que agem de modo a afastar, a separar as partes constitutivas de um corpo. Dizer que o campo é relativamente autónomo a respeito do universo social circundante, significa que o sistema de forças constitutivas da estrutura do campo (tensão) é relativamente independente das forças que se exercem sobre o campo (pressão). Dispõe, de alguma forma, da 'liberdade' necessária para desenvolver sua própria necessidade, a sua própria lógica, o seu próprio *nomos* (19).

A autonomia de um determinado campo é, portanto, sempre relativa, variando ao longo do tempo em função de sua capacidade de refratar as pressões, produzidas pelas forças externas, e retraduzi-las a partir de suas regras específicas e administrá-la segundo a sua lógica de operação.

O grau de autonomia de um campo tem por indicador principal seu poder de refração, de retradução. Inversamente, a heteronomia de um campo manifesta-se, essencialmente, pelo fato de que os problemas exteriores, em especial os problemas políticos, aí se exprimem diretamente (18).

Desse modo, segundo a teoria de Bourdieu, a autonomia do campo científico está diretamente ligada à sua capacidade de escapar às leis sociais externas e organizar-se segundo suas regras e pressupostos, desenvolvendo um sistema particular de troca de bens simbólicos, de acordo com seus próprios mecanismos de acúmulo de capital científico entre seus agentes.

Por outro lado, o campo científico pode ser classificado como heterônimo quando é marcado pela intervenção de “forças não-científicas nas lutas científicas” (18). Essa intervenção, que pode se dar em diferentes esferas, pode ser, por exemplo, de ordem econômica. Afinal, “a atividade científica implica um custo econômico, e o grau de autonomia de uma ciência depende, por sua vez, do grau de necessidade de recursos econômicos que ela exige para se concretizar” (18).

Em artigo explorando o tema do financiamento das pesquisas no contexto estadunidense, Okike e colaboradores (20) afirmam que o montante de recursos privados destinados ao financiamento das pesquisas na área biomédica (incluindo as pesquisas clínicas) superou os investimentos públicos ainda no ano de 1991

naquele país e, já no ano 2000, o financiamento privado representava 60% do total de recursos destinados à pesquisa biomédica, sendo que 70% dos recursos utilizados nas pesquisas para desenvolvimento de novas drogas tinham origem no capital privado (20).

A participação das empresas privadas no financiamento da pesquisa clínica colocou em xeque uma regra típica do campo científico: o compromisso do cientista com o rigor metodológico e os resultados válidos, independentemente de quais sejam eles. Ao publicar seus artigos, os cientistas devem declarar a existência de interesses que possam representar algum conflito e/ou que possa representar obstáculo ao efetivo compromisso com os resultados do estudo. Embora o conflito de interesse não tenha origem apenas nas relações baseadas em vínculos exclusivamente econômicos, certamente esta é uma das razões mais contundentes para a sua caracterização. Segundo Okike e colaboradores (20), no início da década de 1980, as declarações de conflito de interesse eram encontradas em 26% dos artigos publicados em revistas científicas internacionais conceituadas, enquanto no final da década seguinte esse número já havia subido para 62%. Além disso, os autores apontam que houve uma mudança que eles classificaram de qualitativa nesses conflitos: atualmente, diferentemente dos conflitos anteriormente declarados e que majoritariamente estavam relacionados com o financiamento recebido pelo departamento ou pela unidade na qual trabalhava, os conflitos são decorrentes de envolvimento econômico individual e direto do pesquisador com o patrocinador, através de participação em patentes, cargos e consultorias (20).

O fenômeno recente da diminuição gradativa do financiamento público das pesquisas e, na proporção inversa, o aumento do financiamento privado, provocou um contexto em que a autonomia de certos subcampos científicos tem diminuído consideravelmente, principalmente em função dos contratos de cooperação entre empresas privadas e institutos de pesquisa que passaram a ser uma significativa, quando não a principal, fonte de recursos. De acordo com Bourdieu, essa mudança no financiamento é a origem de um conflito entre as lógicas dos campos científico e econômico e que, pela própria relação de contratado e contratante, já indica qual das duas tende a prevalecer. Afinal, entre esses campos não existe correlação:

Os desafios não são os mesmos, os fins não são os mesmos, os agentes têm filosofias de vida inteiramente diferentes, e até opostas, e, portanto, geradoras de profundos mal-entendidos: de um lado, a lógica da luta específica, interna ao campo; de outro, a pesquisa do lucro, da rentabilidade que leva a dar prioridade ao problema do *screening*, da indicação das invenções capazes de se tornar inovações [...] (18).

No Brasil, embora falte informação detalhada sobre a origem dos recursos destinados ao financiamento das pesquisas em saúde, é possível constatar a importância que as instituições públicas desempenham nessa área.

Artigo recente publicou o resultado de pesquisa realizada com 100 pesquisadores brasileiros envolvidos em pesquisas clínicas no país, sendo que a maioria dos entrevistados (68%) declarou manter vínculo com instituições públicas localizadas na região Sudeste do país (21). Segundo os resultados apresentados, 54% dos entrevistados conduziam os estudos clínicos em hospitais públicos universitários, 23% em hospitais universitários privados, 14% em hospitais públicos e apenas 6% em hospitais privados (21).

Esses dados também demonstram a importância que os hospitais mantidos pelas universidades públicas brasileiras ocupam na condução das pesquisas clínicas, justificando a opção de constituir os contratos estabelecidos entre as universidades públicas e os patrocinadores privados como objetos de estudo do presente trabalho.

Outra informação interessante trazida pelos autores é a de que apenas 5% dos entrevistados declararam estar envolvidos com pesquisas de fase I, sendo que a maioria desenvolve protocolos das demais fases (fases II, III e IV). O autor aponta ainda que a fase III foi a resposta mais frequente, tendo sido apontada por 60% dos pesquisadores (21).

Não se trata aqui de explorar a influência dessa relação econômica nos resultados das pesquisas, mas de apontar para o comprometimento de profissionais conduzindo estudos e recrutando sujeitos de pesquisa em universidades e hospitais públicos e o impacto que esse trabalho pode ter para essas instituições, para seus usuários e para o próprio Estado.

Trata-se, principalmente, de estudar o instrumento que formaliza essa relação e distribui entre os agentes – pesquisador, instituição e patrocinador – as respectivas responsabilidades: os contratos de ensaio clínico.

O propósito do presente estudo é, portanto, avaliar como essas contradições entre o interesse público e privado, entre objetivos científicos e econômicos se apresentam nos contratos assinados para a realização de ensaios clínicos e como a atual configuração do Sistema CEP/Conep se comporta nesse cenário.

2.2 O CONTROLE SOCIAL E OS CONSELHOS DE SAÚDE COMO MODELOS PARA A ORGANIZAÇÃO DO SISTEMA CEP/CONEP²

Para que se possa compreender a particular condição institucional da Conep – que exerce um papel regulador sem o status de agência reguladora –, é necessário compreender o sistema no interior do qual a Conep surgiu e as estruturas conceituais que sustentam sua atuação. Portanto, cabe aqui realizar um breve histórico da organização dessas estruturas conceituais, principalmente do conceito de controle social.

O SUS foi concebido no interior de um contexto político onde a descentralização e a participação difusa nas esferas de decisão eram valores primordiais. A ressaca provocada por mais de duas décadas de governo totalitário imprimiu uma dinâmica que pretendeu, em todos os espaços possíveis, garantir o máximo de abertura para a participação dos diversos componentes da sociedade civil na estrutura que a nova constituição edificava.

A ideia de conselhos plurais, articulados nas três esferas de governo e com um alcance capilar em todo o território nacional, parecia o melhor modelo para uma organização da estrutura de gestão da saúde. Essa configuração garantia, a um só tempo, que os usuários do sistema público de saúde pudessem ter representatividade política no processo de tomada de decisões e, ainda, estabeleceria uma estrutura com capacidade de introduzir a compreensão das necessidades da população local e capaz de orientar as ações de saúde em função das diferentes realidades e necessidades que compunham o cenário da saúde no país.

A inovação dessa proposta apoia-se, portanto, no fato de os conselhos

² Esse subcapítulo foi parte integrante do artigo Batagello R, Benevides L, Cordón JA. Conselhos de Saúde : controle social e moralidade. Saúde e Sociedade. 20(3): 625–34.

assumirem um importante papel epidemiológico e, concomitantemente, abrirem espaço para o protagonismo dos usuários (22).

Entre as várias consequências da adoção desse modelo de gestão, sua concepção passou a refletir uma nova compreensão dos processos saúde-doença. Tratou-se de questionar a centralidade ou a predominância do marco técnico (médico) – que tradicionalmente era utilizado como referencial para as decisões nas políticas de saúde pública – e de criar instrumentos para abarcar os anseios da sociedade civil organizada. Ou seja, utilizando a perspectiva de Bourdieu, o modelo adotado para a formação dos conselhos de saúde, e posteriormente dos CEPs, continha um forte componente protetor contra o predomínio dos cientistas-especialistas do campo da saúde e introduzia, com a participação dos usuários do SUS, um importante limite às abordagens internalistas da saúde pública.

Conferindo uma leitura francamente progressista a um conceito com um histórico marcadamente conservador, no contexto do SUS, passou-se a designar a possibilidade de participação da sociedade civil nos processos decisórios da gestão da saúde por meio da expressão controle social.

Na interpretação inaugurada pelo SUS e seus documentos, o controle social passa a ser compreendido como um artifício regulador dos conflitos ideológicos no âmbito da gestão da saúde pública e que teria a função de contrabalançar o uso que as forças políticas conservadoras faziam do aparato estatal.

O controle social, assim, além de publicizar, democratizar e criticar a relação do Estado com os interesses dominantes é, paradoxalmente, uma instituição em movimento, que promove a presença dos movimentos sociais na agenda governamental. [...] O controle social possibilita que se olhe o processo histórico da correlação de forças e a saúde como questão disputada nas lutas sociais, da qual querem se apropriar os gestores, os burocratas, o capital financeiro, os planos de saúde, o capital de investimentos nos serviços de saúde (22).

Anteriormente, tal expressão era utilizada de forma recorrente por diferentes autores para caracterizar um poder estatal capaz de realizar a manutenção da ordem social ou de construir ordens e identidades sociais específicas, fosse ele um poder centralizado ou difuso. No primeiro sentido, controle social como poder central responsável pela manutenção da ordem vigente, apareceu nas teorias clássicas da

Sociologia, principalmente em Durkheim e Comte.

Guardadas as devidas limitações e diferenças específicas, a expressão designava os aparatos (simbólicos ou materiais) de manutenção da ordem social, com o objetivo de garantir e, em determinados casos, restabelecer a integração social (23).

No período pós-guerra, principalmente a partir da década de 60, o tema passa a ter uma conotação negativa, uma vez que aponta para as estratégias estatais organizadas de correção daqueles comportamentos tidos como desviantes. A obra de Foucault traz uma importante contribuição para compreensão dos mecanismos de dominação utilizados na manipulação, formatação e homogeneização do corpo social (23,24).

Segundo Silva, a introdução do conceito de controle social no vocabulário acadêmico-militante e sua legitimação normativa na Constituição brasileira de 1988, foram influenciadas pela perspectiva gramsciana de análise do Estado e da Sociedade Civil, que levava à compreensão da própria sociedade civil como sujeito responsável pelo controle exercido sobre o Estado (24).

Contudo, ele destaca que, na releitura do conceito promovida no contexto brasileiro, o controle social passou a ser largamente considerado como a possibilidade de ampliação da cidadania, principalmente nos aspectos relacionados com a construção da democracia (24).

Foi justamente o desenvolvimento dessa compreensão e a construção desse novo significado para a expressão que passaram a caracterizar o trabalho dos conselhos de saúde e, por conseguinte, despertaram o interesse pela discussão da atuação e das decisões oriundas desses conselhos, identificados agora como espaços legítimos para o exercício do controle social.

A defesa conjunta da democracia participativa e do controle social efetivo, que sustenta ideologicamente o SUS, guarda um duplo registro: é uma aspiração política que se materializa em um determinado modelo de organização e gestão da saúde; e é um reflexo da reforma sanitária brasileira, que pretendeu romper com a centralidade da atenção médica, de origem flexineriana, e instituir um modelo que “politiza tanto o diagnóstico como as ações de saúde” (22).

Já para os CEPs, esses elementos constituem a possibilidade da introdução de um olhar externo distinto daquele próprio dos cientistas no processo de avaliação da viabilidade ética dos protocolos de pesquisa.

Esse duplo registro, comum aos CEPs e aos conselhos de saúde, permite uma leitura sobre a hierarquização das decisões que são tomadas nessas instâncias, e revela quais os critérios que estabelecem essa hierarquização.

Para realizar essa leitura, será utilizado o modelo teórico elaborado por Comte-Sponville, em seu texto *O capitalismo é moral?* (25). Neste livro, o autor francês discute as diferentes ordens que orientam as decisões e as ações humanas, esclarece o limite de cada uma delas, bem como coloca as relações que entre elas se estabelecem.

O estudo das ideias de Comte-Sponville pode auxiliar na compreensão do papel, ao menos teórico, desempenhado pelos CEPs e pelos conselhos de saúde, considerados na sua dimensão de espaços de controle social. Para tanto, é necessário expor alguns conceitos básicos oferecidos pelo autor.

De acordo com ele, as decisões e as ações humanas estão organizadas em âmbitos específicos, cada qual com um referencial conceitual próprio a orientar as deliberações dos agentes e dotados de um alcance limitado de legitimação. De modo geral, todas as ações humanas estariam necessariamente submetidas às esferas do como fazer e do dever fazer (25).

A partir desses dois âmbitos, Comte-Sponville posiciona em diferentes ordens as áreas do conhecimento humano, principalmente aquelas relacionadas com a vida prática. Ou seja, que afetam diretamente o plano das ações individuais e coletivas.

Cada uma dessas ordens reúne o referencial teórico e conceitual necessários para a resolução dos problemas que lhe são próprios, contudo, elas estão dispostas em uma escala valorativa que as organiza de forma hierárquica, o que estabelece, por sua vez, um limite para o alcance de sua aplicação.

A função dessa escala valorativa proposta por Comte-Sponville é estabelecer a relação entre o campo de pertinência e a capacidade de legitimação de um dado conhecimento quando o assunto é transformá-lo em referência para as ações. Não se trata, portanto, de contrapor epistemologicamente as diferentes áreas científicas, mas de questionar a amplitude da legitimidade que ela pode oferecer quando o assunto é a responsabilidade moral.

Assim, o próprio desenvolvimento econômico e social deve ser compreendido como uma associação entre a viabilidade técnico-científica, a sua regulação jurídica e sua legitimidade social, essa última garantida pela moralidade.

Segundo Comte-Sponville, uma primeira ordem possível é a tecnocientífica.

Nela são elaboradas as respostas para os problemas no âmbito do como fazer. Ou seja, nessa primeira ordem é elaborada e debatida a viabilidade científica e técnica das ações e decisões humanas (25).

Tal ordem é representada pelas ciências contemporâneas, em particular pelas ciências aplicadas, que são as grandes produtoras de tecnologia e que podem oferecer respostas que são da dimensão do tecnicamente possível ou impossível, do cientificamente viável ou inviável.

Neste sentido, não é uma competência científica responder pela questão do dever fazer. As ciências investigam os fenômenos e elaboram teorias que podem fundamentar novas aplicações tecnológicas, mas não podem decidir, por exemplo, se as pessoas devem ou não adotar uma determinada aplicação (25).

Os chamados avanços científicos não se tornam fatos ou se embrenham no cotidiano das pessoas por uma decisão científica ou por deliberação de um conselho de cientistas. Não cabe a eles esta decisão e esse tipo de deliberação está fora da competência da qual estão imbuídos (25). Tal situação se explica pelo fato essa ordem

[...] estar estruturada internamente pela oposição entre o possível e o impossível. Tecnicamente, há o que se pode fazer (o possível) e o que não se pode fazer (o impossível). Cientificamente, há o que se pode pensar (o possivelmente verdadeiro) e o que não se pode pensar (o possivelmente falso). Mas essa fronteira interna entre possível e impossível é incapaz de limitar a ordem tecnocientífica mesma (25).

A explicação para essa incapacidade está no fato de que aquilo que é cientificamente possível no interior do movimento de progresso científico e tecnológico, não é necessariamente socialmente desejado ou legítimo. Além disso, as fronteiras do campo científico obedecem a uma lógica que pode ser perniciosa e até mesmo perigosa se adotarmos a chamada lei de Gabor: “todo o possível será sempre feito” (25). Além disso, o cientificamente válido não é, necessariamente, intrinsecamente bom.

O autor utiliza o exemplo da economia para explicar o seu raciocínio. Enquanto ciência, ela está preocupada em revelar as leis do mercado e garantir as possibilidades de lucratividade do capital. Ela pode analisar condições, avaliar quais

as opções mais lucrativas e apontar os investimentos mais atrativos. Essas capacidades são fruto da sua competência científica e técnica. Contudo, certas movimentações e determinados procedimentos, mesmo que sejam orientados por um caráter exclusivamente técnico, podem produzir estragos imensos no cerne da sociedade (25).

E essa mesma estrutura pode servir para as ciências da saúde de maneira geral, principalmente se pensarmos a influência exercida por tecno-burocratas na gestão da saúde. E aqui se apresenta o fundamento legítimo que sustenta teoricamente a existência dos conselhos plurais: uma decisão tecnicamente correta não é, necessariamente, a mais legítima socialmente ou a mais adequada moralmente.

Conceitos como socialmente legítimo ou moralmente adequado são estranhos ao fazer científico e a ciência não reúne as condições para deliberar isoladamente sobre eles.

Por outro lado, não significa dizer que os pressupostos e os conhecimentos científicos não são importantes na tomada de decisão e na organização das ações. A conclusão aqui é que apenas a validade científica não é suficiente para conferir legitimidade às decisões e às ações, e que o sentimento de dever ultrapassa os limites daquilo que é exequível do ponto de vista científico.

Como afirma Vázquez:

[...] as ciências são um conjunto de proposições ou juízos sobre aquilo que as coisas são: enunciam ou indicam aquilo que alguma coisa é. Seus enunciados não têm um caráter normativo, isto é, não indicam o que alguma coisa deve ser (26).

Deve-se, portanto, limitar essa ordem técnico-científica do exterior, para que nem tudo que seja possível seja, por isso, feito (25). Daqui a necessidade de uma segunda ordem, a jurídico-política, que regule e estabeleça os limites legais para a ordem técnico-científica.

São os legisladores, como representantes da vontade de um povo soberano, que devem instituir o limite entre a prática legal e ilegal, a orientação jurídica do que pode ou não ser feito, sem que os interesses maiores da população sejam

colocados em risco. Desse modo, existe nessa ordem a oposição entre o que é autorizado por lei (legal) e o que não é autorizado (ilegal). A construção desses pólos é marcada por um jogo de oposições e forças que, no que tange a representação parlamentar, ocorre entre o governo e a oposição. No interior desse jogo, existirá o grupo majoritário, que poderá estabelecer o que é legal, quando a matéria não depender do consenso.

O Poder Judiciário também desempenha um importante papel nessa ordem, uma vez que ele é o responsável pela aplicação das leis. No caso brasileiro, essa influência pode inclusive ultrapassar os limites da aplicação, já que o judiciário pode exercer influência direta no entendimento e na regulamentação de determinados assuntos, como ocorreu na discussão sobre o uso de embriões humanos em pesquisas.

As recorrentes discussões sobre as tecnologias reprodutivas, particularmente as técnicas de clonagem, também são exemplos desse tipo de conflito entre a primeira e segunda ordens. Nesse conflito, no qual o mérito científico é colocado em perspectiva e analisado segundo os interesses políticos e os costumes que caracterizam a sociedade.

Fundamento da democracia representativa, o embate entre os grupos políticos, que se desenrola na arena parlamentar, tem a função de mimetizar, em escala reduzida, as dinâmicas sociais e garantir que as decisões legislativas sejam, na medida do possível, expressões dos anseios e desejos populares materializados no *corpus* jurídico.

O exercício legislativo tem a atribuição de legitimar socialmente certas práticas, conferindo-lhes um estatuto de ações legalmente corretas, e também de coibir outras tantas, criminalizando-as e decretando sua ilegalidade.

Porém, uma vez que se dedica à discussão e aplicação formal da lei, a ordem jurídico-política também encontra um limite.

Mesmo diante do argumento de que essa ordem estaria estruturada a partir dos princípios democráticos e de que ela seria representativa da vontade social, Comte-Sponville defende necessidade de limitá-la. Sua justificativa se desenvolve a partir de dois pontos: uma razão individual e outra coletiva.

Tomando como referência o ponto de vista individual, o autor apela ao leitor que imagine um agente fictício, que fosse concebido como um legalista perfeito. Ou seja, um agente que tomasse a legislação como única e estrita referência para suas

ações e que só agisse em conformidade com ela.

Contudo, aponta o autor, “nenhuma lei veda o egoísmo. Nenhuma lei veda o desprezo. Nenhuma lei veda o ódio. Nenhuma lei veda – vejam só – a maldade” (25). Ou seja, o autor afirma que nada, nesta segunda ordem, afastaria a possibilidade do “espectro do canalha legalista” (25). Tampouco pode haver algo na primeira ordem que possa afastá-lo. Então, também essa segunda ordem deve ser limitada “a fim de que tudo o que é tecnicamente possível e legalmente autorizado nem por isso seja feito” (25). É importante destacar, por exemplo, que o Estado não pode legislar sobre situações que ele próprio não prevê.

No Brasil é muito comum, por exemplo, a expressão *brechas legais*, por onde passam manadas de atividades imorais. Isso acontece na medida em que a oposição monolítica entre o legal e o ilegal é formal. E, segundo os adeptos do positivismo jurídico, vale apenas o que está escrito na lei. Tal situação cria zonas nebulosas onde determinadas ações, francamente imorais, podem ser perpetradas e justificadas, por exemplo, pelo argumento simplista de que não são ilegais.

A grande questão aqui é o reconhecimento de que a legislação não pode ocupar o lugar da consciência moral dos indivíduos e que as pessoas não podem tomar ou deixar de tomar decisões amparando-se apenas no fato de tal ação ser ou deixar de ser legal. A ação moralmente responsável é justamente aquela norteadada pela consciência moral das pessoas e independe da formalidade jurídica e da estrutura coercitiva do Estado.

Além disso, existe uma segunda razão para que a ordem jurídico-política seja limitada: uma razão coletiva. Segundo o autor, por soberania popular devemos compreender a capacidade do povo de alterar a sua própria Constituição. Isso implica dizer que não há lei fundamental, ou seja, não existe lei que possa se impor ao povo soberano, não existe lei que a assembleia popular não possa dissolver; embora a população não possa violá-las enquanto elas vigorarem. Resume o autor: “não há limites democráticos contra a democracia” (25).

O que se coloca, portanto, é a necessidade de limitarmos, novamente, essa ordem jurídico-política do exterior, através da moralidade.

Se não podemos, individualmente, sermos canalhas legalistas, e se o povo, coletivamente, não pode instituir todas as leis que bem entenda, não é por razões jurídicas ou políticas; é por razões morais [...] É que estamos não só submetidos a

certo número de impedimentos técnicos, científicos, econômicos na ordem 1, não apenas a certo número de impedimentos jurídicos e políticos na ordem 2, mas também a certo número de exigências propriamente morais (25).

Como observa o autor, a política excede o direito. Além disso, as estruturas legisladoras formais estão sempre sujeitas a uma série de pressões e relações de forças que acabam por limitar o alcance das disposições legais que emanam desses espaços.

E ainda temos que considerar a ocorrência de situações que:

[...] a lei autoriza e que, no entanto devemos nos vedar, outras que a lei não impõe, e que, no entanto devemos nos impor. A moral, do ponto de vista dos indivíduos, se soma à lei. É como um limite positivo: a consciência de um homem de bem é mais exigente que o legislador; o indivíduo tem mais deveres que o cidadão (25).

O mesmo vale do ponto de vista coletivo: um voto majoritário, numa democracia, que decreta que o racismo é legal (situação que é, no interior de uma república, perfeitamente possível), não mudaria a realidade imoral de tal legislação. Uma lei dessa natureza deve ser combatida e desobedecida, ainda que por uma minoria. Em situações específicas, a afirmação da moralidade pode exigir o rompimento com a lei. É assim também quando a desigualdade ou a injustiça predominam.

Os procedimentos repressores adotados pelos regimes totalitários que grassaram a América Latina e o Brasil, sempre que possível, buscaram se revestir de legalidade, embora fossem francamente imorais. Mesmo a legislação aplicada à área da saúde, de tempos em tempos, precisa ser revista para se adequar a problemas morais emergentes.

Nesse ponto temos um elemento chave na compreensão de um referencial que deveria nortear a atuação dos conselhos de saúde e que justifica a acentuada preocupação que a Conep dedica à participação dos usuários nos CEPs. A presença da sociedade civil deveria ocorrer como um elemento de garantia da moralidade. Uma presença ostensiva que intimidaria a ingerência dos técnicos e dos burocratas e coibiria a exploração das brechas legais. É nessa terceira ordem, da moralidade,

que o dito controle social passa a fazer sentido, tal como o termo é empregado na organização do SUS.

O caso dos conselhos de saúde – onde 50% dos membros são representantes indicados pela sociedade civil – pode ser compreendido, portanto, como uma tentativa de garantir que, para além do que é tecnicamente possível e legalmente viável, a gestão da saúde contemple o bem comum. Sendo que o bem comum deve ser compreendido aqui como a atenção às aspirações da comunidade.

Embora o número de representantes dos usuários nos CEPs seja proporcionalmente menor, a função que cumprem é exatamente a mesma que aquela desempenhada no conselho de saúde. Teoricamente, a dinâmica das discussões nesses espaços deveria tender a produzir um consenso que representasse, a um só tempo, a síntese mais acabada dessas três ordens.

Contudo, existe uma distância considerável entre a exposição teórica dos princípios que regem uma organização e sua concretização ou manifestação empírica. As rupturas ideológicas, os interesses econômicos e uma série de outros obstáculos impedem a adesão ingênua a essa ideia abstrata de “bem comum”. A sociedade civil é cindida por lutas e interesses antagônicos e eles estão presentes no cotidiano dos conselhos.

De toda forma, a participação popular é necessária na medida em que nem a ordem tecnocientífica nem a ordem jurídica são garantia de que as necessidades efetivas serão contempladas.

As ideias de Comte-Sponville auxiliam na reflexão sobre a importância da participação da população no equilíbrio de forças entre o saber tecnocientífico, a estrutura jurídica e os anseios efetivos da população. O controle social é a expressão da ordem moral que insere os debates sobre os rumos do SUS na arena da moralidade, colocando em perspectiva a orientação estritamente científica e o formalismo jurídico e os submetendo a uma análise de cunho propriamente democrático.

A finalidade do embate entre esses diferentes pontos de vista é estabelecer o consenso cientificamente embasado, legalmente válido e, finalmente, socialmente desejado, sendo que a melhoria da qualidade de vida da população deveria ser considerada o valor moral norteador desse embate e o único resultado moralmente relevante, com o qual as demais ordens deveriam se comprometer e a partir do qual as contribuições das diferentes ordens deveriam ser interpretadas.

Certamente, esse elemento constitutivo que os CEPs herdaram da estrutura teórica do SUS estabelece uma característica peculiar ao sistema brasileiro de revisão da viabilidade ética dos protocolos de estudos, assumindo o controle social como princípio central. Tal configuração introduz elementos relevantes ao Sistema CEP/Conep, principalmente ao garantir a participação dos usuários do SUS e de representantes dos sujeitos de pesquisa no processo de avaliação dos protocolos de pesquisa.

De outro lado, ela também expõe o sistema a algumas fragilidades como, por exemplo, a ausência da competência normativa. Assim, o Sistema CEP/Conep é marcado pela contradição de exercer uma atividade muito semelhante àquela desempenhada por uma agência reguladora sem, contudo, possuir a estrutura própria de um órgão regulador.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, quantitativa e qualitativamente, os contratos de ensaio clínico (CECs) que formalizam juridicamente a cooperação entre hospitais universitários e hospitais públicos brasileiros e patrocinadores estrangeiros, na realização de ensaios clínicos multicêntricos, com a finalidade de avaliar sua adequação ou inadequação às diretrizes éticas nacionais.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

A análise qualitativa consistirá na avaliação da adequação ou da inadequação desses contratos aos marcos regulatórios nacionais (conjunto de resoluções do CNS) que disciplinam a realização de pesquisas clínicas no Brasil e na elaboração de um perfil desses documentos sob a perspectiva da ética na pesquisa com seres humanos, identificando:

- os pontos de convergência entre as cláusulas dos contratos e as exigências regulatórias brasileiras;
- os pontos de divergência entre as cláusulas dos contratos e as exigências regulatórias brasileiras.

Dessa forma, o presente estudo pretende oferecer subsídios teóricos para a discussão da regulação dos ensaios clínicos no país e da atuação e do aprimoramento do Sistema CEP/Conep.

O chamado protocolo de pesquisa – conjunto formado pelo projeto de pesquisa, brochura do pesquisador e demais documentos necessários para a avaliação do CEP – é submetido a um processo de revisão ética. O contrato, contudo, não passa por análise semelhante. Assim, é possível supor que poderão ser encontradas divergências e até contradições entre esses documentos que, somados, formam aquilo que se denomina “pacote regulatório”.

Considerando que o “pacote regulatório” de cada estudo multicêntrico é praticamente idêntico para todos os centros envolvidos em uma determinada pesquisa clínica com cooperação estrangeira, é necessário apontar que esse problema ultrapassa o âmbito institucional e se estende ao nível nacional. Assim, o foco da pesquisa aqui proposta não é a instituição, o patrocinador ou o pesquisador, mas sim a investigação de quais as consequências oriundas da ausência de um referencial jurídico específico que oriente a formulação dos contratos e do caráter não vinculante das resoluções do CNS.

É importante destacar que o fato de os contratos de pesquisas multicêntricas serem praticamente padronizados para todos os centros participantes, como também o são os protocolos, não permitirá a identificação da instituição que servirá de local para a coleta do material de estudo e, por questões de sigilo, seu nome será preservado.

Esses objetivos serão desenvolvidos a partir da discussão e da investigação de duas hipóteses fundamentais:

Tese ou hipótese de afirmação: a ausência de legislação específica e o caráter não vinculante das resoluções do CNS estabelecem uma contradição no interior do processo de regulação dos ensaios clínicos, materializada na inadequação entre os compromissos e as responsabilidades assumidas nos protocolos de pesquisa e aqueles que são acordados no CEC.

Antítese ou hipótese de negação: apesar da ausência de legislação específica e do caráter não vinculante das resoluções do CNS, existe coerência e conformidade entre os contratos para a realização dos ensaios clínicos e os marcos regulatórios nacionais, o que indicaria que a atual estrutura de revisão ética das pesquisas com seres humanos é eficaz e que o “*múnus público*” do Sistema CEP/Conep é suficiente para a eficácia do processo regulatório.

Para trabalhar essas hipóteses, foi formulado o procedimento metodológico descrito a seguir.

4 METODOLOGIA

A construção da metodologia enfrentou uma dificuldade: a inexistência de referencial bibliográfico específico sobre o tema que pudesse ajudar na elaboração das unidades de análise temáticas (27) que seriam utilizadas para a exploração dos CEC.

Após inúmeras buscas em diferentes repositórios do Portal da Capes, inclusive os repositórios da área jurídica, não foi possível encontrar artigo que fizesse menção aos contratos de pesquisas clínicas utilizados no Brasil.

Mesmo os artigos e livros internacionais, quando dedicados ao tema dos contratos de pesquisa clínica, o fazem a partir de um contexto em que os marcos legais e regulatórios são bastante distintos dos utilizados no Brasil.

A condição de área inter e transdisciplinar exige que as pesquisas em Bioética se utilizem de recursos metodológicos variados, buscando ferramentas nos diferentes campos de conhecimento. A abordagem do tema ora proposto dependerá da utilização de métodos da estatística descritiva (28), como a distribuição de frequência, e de métodos qualitativos, como o método de análise de conteúdo (29).

A produção de conhecimento bioético, no contexto dessa pesquisa, dependerá da abordagem de um problema da área da Saúde com ferramental das Ciências Sociais.

As dificuldades suscitadas por esse tipo de pesquisa decorrem de que, nas Ciências Sociais e Humanas, “um facto isolado é raramente reproduzível e a verificação das proposições vai de encontro à variabilidade das observações” (28). E uma das alternativas para tentar superar essa variabilidade das observações reside na delimitação precisa do objeto de estudo e na delimitação dos procedimentos metodológicos (28).

Um fator positivo, nesse sentido, está na estrutura dos documentos que serão estudados. Pela própria natureza dos contratos, existe uma relativa homogeneidade na linguagem, na estrutura formal e na organização lógica utilizadas nos textos. Essas características, comuns a esse tipo de instrumento jurídico, serão importantes elementos no processo de análise, uma vez que tendem a garantir alguma uniformidade nas amostras e a facilitar a produção das unidades de significado.

4.1 PLANO METODOLÓGICO GERAL

4.1.1 Caracterização do objeto de estudo

A escolha do corpo documental de análise foi orientada por um conjunto de critérios que guardam estrita relação com a metodologia do trabalho, daí a necessidade de explicitá-los e comentá-los individualmente:

- Primeiro critério: somente serão analisados contratos provenientes de hospitais universitários ou hospitais públicos, sejam eles representados ou não por uma fundação de direito privado. Esse critério foi elaborado com base na informação obtida por Paschoale (21), ao entrevistar 100 pesquisadores brasileiros envolvidos com pesquisas clínicas; nesse estudo 68% deles afirmaram conduzir suas pesquisas em hospitais universitários públicos (54% dos entrevistados) ou hospitais públicos (14%). Desse modo, ao limitar a origem dos contratos, será possível apontar a amostra como representativa de um universo bastante significativo, que concentra a maior parte das pesquisas clínicas realizadas no país. Outro elemento importante na definição desse critério está relacionado com a estrutura do Sistema CEP/Conep, uma vez que, segundo levantamento publicado pela Conep em julho de 2005, 75% dos CEPs estavam sediados em universidades ou hospitais públicos (9).

- Segundo critério: o CEC, necessariamente, deverá corresponder à configuração de projeto multicêntrico que, nos termos da Resolução CNS 346/05 (30), é o “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” (1). Ou seja, contratos firmados para a condução de pesquisa envolvendo a aplicação de um único protocolo em vários centros de pesquisa nacionais. Embora os contratos sejam assinados separadamente pelos centros participantes, o fato de o protocolo ser idêntico em todos os centros permite supor uma padronização também dos respectivos contratos. Além disso, esse tipo de estudo é caracterizado por um grande impacto no recrutamento de sujeitos e na mobilização de capital. A adoção desse critério também é metodologicamente relevante na medida em que permite preservar o sigilo sobre a instituição que servirá de local de estudo.

- Terceiro critério: somente serão analisadas pesquisas clínicas classificadas na área temática especial cooperação estrangeira que, segundo a definição da Res. CNS 292/99, são

[...] 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 (4).

A adoção desse critério permitirá avaliar os contratos sob o viés dos conflitos morais, uma vez que esses documentos são elaborados pelos centros coordenadores internacionais e, portanto, provenientes e concebidos segundo um outro contexto moral (14), e a partir do potencial de proteção conferido pelo sistema de regulação de pesquisas no país, uma vez que a classificação dos protocolos em uma determinada área especial demanda a submissão da pesquisa à Conep (1).

Em função da natureza documental do estudo e do caráter público das fontes primárias utilizadas, a pesquisa não demandou a submissão do projeto e análise por um CEP. A descrição das características dos CECs utilizados na pesquisa está apresentada na seção 4.1.4 – “Seleção do material e organização do banco de dados”.

4.1.2 Fundamentos teóricos

A condução da pesquisa demandou a elaboração de uma estrutura metodológica que permitisse a realização de diferentes etapas de organização e de coleta do material, de construção dos instrumentos de pesquisa e de análise do *corpus* documental propriamente dito. Desse modo, o próprio desenho metodológico da pesquisa já é, de certo modo, um de seus resultados. É importante destacar,

portanto, que, pela inexistência de estudos similares na área, o presente trabalho não será resultado da aplicação de uma metodologia já consolidada a uma determinada amostra, mas a construção de uma metodologia própria que permita a análise do assunto em diferentes conjuntos de textos.

Nas palavras de Maingueneau,

Frente a um corpus, o pesquisador *a priori* não tem nenhuma razão determinante para estudar um fenômeno em detrimento de outro, da mesma forma que nada o obriga a recorrer a um determinado procedimento ao invés de a qualquer outro [...] É preferível, portanto, explicitar da melhor maneira possível as escolhas que, de qualquer forma, somos obrigados a fazer. Na ausência desta reflexão prévia, corre-se o risco de atingir um resultado insignificante: aplica-se cegamente um método a um corpus e obtém-se algo que representa apenas o resultado deste método aplicado a este corpus (31).

Nesse caso, a metodologia deve se adequar às hipóteses do estudo, concorrendo para que a avaliação delas seja possível. Afinal, a ordem estabelecida na relação entre hipóteses e metodologia, invariavelmente, produzirá efeitos importantes no desenho da pesquisa e em seus resultados. A adoção de um quadro metodológico específico repercutirá, necessariamente, na limitação das hipóteses passíveis de serem investigadas, pois a metodologia cumpre, dentre outros, o importante papel de delimitar as perguntas às quais se pode submeter um dado objeto (32).

De outro lado, certos problemas exigem uma estratégia metodológica que nem sempre se encontra disponível ou, ainda, demandam a elaboração de um percurso que associe diferentes referenciais metodológicos, em função das hipóteses que se pretende analisar. Afinal, problemas marcadamente interdisciplinares, como os propostos pela Bioética, exigem que o pesquisador procure

[...] um equilíbrio instável entre os enquadramentos teóricos e metodológicos possíveis e o tipo de objeto que se propõe. Reconhece-se simplesmente que os parâmetros de um problema podem variar e que os diferentes objetos não demandam necessariamente o mesmo tipo de enquadramento teórico ou metodológico. Pode-se, portanto, dizer que o

interesse, a pertinência e o ponto de vista dos diferentes enquadramentos teóricos e metodológicos variam conforme os objetos (32).

Sobre o conjunto de documentos que serão investigados, também é necessária uma breve exposição. Teoricamente, a pesquisa aqui proposta contemplaria a comparação entre dois conjuntos de documentos distintos: os protocolos e os contratos de pesquisa clínica. Essa comparação resultaria na possibilidade de apontar as divergências e as convergências desses documentos quando avaliados a partir dos marcos regulatórios nacionais.

Contudo, essa comparação introduziria um grau ainda mais elevado de complexidade ao estudo, demandando a consideração de variáveis que dificilmente poderiam ser controladas. O fato de os protocolos de pesquisa serem avaliados pelo Sistema CEP/Conep não garante, de antemão, uma uniformidade na adequação entre esses documentos às exigências dos marcos regulatórios.

Ou seja, empiricamente, é necessário ter em conta que o trabalho de avaliação desenvolvido pelos membros dos CEPs e da Conep está sujeito a uma série de interferências e variações, próprias de qualquer decisão colegiada, que provavelmente introduz uma diversidade de configurações na ocorrência dos temas, no uso da linguagem e aplicação dos conceitos e nos processos de interpretação das normas.

Porém, se considerado válido o pressuposto de que todos os protocolos de pesquisa devem, no plano formal, estar em conformidade com os marcos regulatórios, é possível considerá-los como critérios formais de comparação entre os protocolos e os contratos.

Para tanto, é oportuna a observação de Krippendorff sobre o uso da análise de conteúdo na comparação de fenômenos similares em conjuntos de textos diferentes:

What content analysts compare – the hypothesis they test – in this design do not concern differences among textual properties, but differences among the inferences drawn from texts, which are a function of the assume context, not directly observed (29).

É possível supor que a adequação entre os contratos e os protocolos de pesquisa sobre determinados temas é necessária em função do contexto no interior do qual esses documentos são produzidos e circulam; isso não implica a comparação entre as diferentes propriedades de cada um desses documentos e, tampouco, a exigência de que a estrutura desses documentos expressem essa adequação ou sejam dotadas de alguma semelhança.

Exercer controle institucional sobre a produção e a circulação desses documentos é, dentre outras, a função dos marcos regulatórios, uma vez que são os instrumentos por meio dos quais o Estado, por intermédio de suas agências reguladoras, exerce o modo regulador de governança (8).

4.1.3 Procedimentos metodológicos

Os objetivos do presente estudo demandaram a divisão do procedimento metodológico em três etapas distintas, embora complementares: organização das categorias analíticas, análise quantitativa (perfil financeiro dos CECs e frequência das categorias) e análise qualitativa do conteúdo dos CECs.

É importante ressaltar que o primeiro procedimento metodológico será o estabelecimento de um conjunto de unidades de significados que será utilizado para analisar os CECs. Destaca-se, assim, que essas unidades não são elementos identificados *a posteriori* no corpus documental, como resultado de um exame de caráter indutivo.

Elas serão elaboradas a partir de uma leitura crítica do conjunto de resoluções do Conselho Nacional de Saúde, aplicáveis à regulação dos protocolos de pesquisa clínica realizados no Brasil. Assim, os contratos de pesquisa serão analisados a partir de “categorias apriorísticas”, ou seja, categorias pré-definidas que “o pesquisador de antemão já possui, segundo experiência prévia” (27) ou interesses teóricos específicos, como é o caso em questão.

Tais categorias são o ponto de partida do processo de análise dos contratos e não o seu resultado.

[...] podemos caracterizar as categorias como grandes enunciados que abarcam um número variável de temas, segundo seu grau de intimidade ou proximidade, e que possam através de sua análise, exprimirem significados e elaborações importantes que atendam aos objetivos de estudo e criem novos conhecimentos, proporcionando uma visão diferenciada sobre os temas propostos (27).

Serão 20 categorias divididas em três grupos temáticos, conforme apresentado nos quadros a seguir:

Quadro 1 – Tema 1: Proteção e segurança dos sujeitos participantes.

Categorias 1	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 1: Proteção e segurança dos sujeitos participantes
1a - Assistência ao sujeito acometido por dano	196/96 – V.5 / V.6 / VI.3.g	<ul style="list-style-type: none"> - O pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos. - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no TCLE e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização. - [O protocolo deverá] descrever as medidas para proteção ou minimização de qualquer risco eventual. Quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos.
1b - Cancelamento da pesquisa	196/96 III.3.z VI.2.g VII.13.f	<ul style="list-style-type: none"> - Descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou. - [O projeto de pesquisa deverá explicitar os] critérios para suspender ou encerrar a pesquisa. - [...] Considera-se como anti-ética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.
1c - Confidencialidade e sigilo	196/96 IV.1.g VI.3.g	<ul style="list-style-type: none"> - [O protocolo deverá] descrever também os procedimentos para monitoramento da coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção à confidencialidade. - [O TCLE deverá conter] a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa.
1d - Encerramento da pesquisa	196/96 III.3.z VI.2.g VII.13.f	<ul style="list-style-type: none"> - Descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou. - [O projeto de pesquisa deverá explicitar os] critérios para suspender ou encerrar a pesquisa. - [...] Considera-se como anti-ética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

Categorias 1	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 1: Proteção e segurança dos sujeitos participantes
1e - Eventos adversos	251/97 – III.2.d / V.1.h	<ul style="list-style-type: none"> - [O pesquisador deverá] comunicar ao CEP a ocorrência de efeitos colaterais e ou de reações adversas não esperadas. - Comunicar à Conep e a SVS/MS a ocorrência de eventos adversos graves.
1f - Fornecimento do medicamento em estudo	251/97 – IV.1.m	<ul style="list-style-type: none"> - [O protocolo deverá] assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.
1g - Indenização	196/96 – IV.1.i / V.6 / V.7 / VI.2.i	<ul style="list-style-type: none"> - Os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no TCLE e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização. - Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais. - [O TCLE deverá informar ao SP] as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa. - [Deverá ser adicionado ao protocolo um] demonstrativo da existência de infra-estrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender eventuais problemas dela resultantes, com a concordância documentada da instituição;
1h - Recrutamento	196/96 – V.6/V.7 251/97 – V.1	<ul style="list-style-type: none"> - [O protocolo deverá] descrever os planos para o recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos. - [É atribuição do CEP] no caso em que, para o recrutamento de sujeitos da pesquisa, se utilizem avisos em meios de comunicação, os mesmos deverão ser autorizados pelo CEP.
1i - Suspensão da pesquisa	196/96 – III.3.z / V.3 / VI.2.g / VII.13.f / VIII.4.f / IX.8	<ul style="list-style-type: none"> - Descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que a aprovou. - O pesquisador responsável é obrigado a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber algum risco ou dano à saúde do sujeito participante [...] - [O pesquisador é obrigado a suspender a pesquisa] tão logo constatada a superioridade de um método em estudo sobre outro [...] - [O projeto de pesquisa deverá explicitar os] critérios para suspender ou encerrar a pesquisa. - [É atribuição do CEP] receber dos sujeitos da pesquisa ou de qualquer outra parte denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, adequar o termo de consentimento. - [...] Considera-se como anti-ética a pesquisa descontinuada sem justificativa aceita pelo CEP que a aprovou.

Categorias 1	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 1: Proteção e segurança dos sujeitos participantes
1i - Suspensão da pesquisa (cont.)	251/97 III.2.e	- [É atribuição da Conep] rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente [...] - Os CEP institucionais deverão encaminhar trimestralmente à Conep/MS a relação dos projetos de pesquisa analisados, aprovados e concluídos, bem como dos projetos em andamento e, imediatamente, aqueles suspensos. - [O pesquisador deverá] Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção , aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa , devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.
1j – TCLE	196/96 III.3.g	- [A pesquisa deverá] contar com o consentimento livre e esclarecido do sujeito da pesquisa e/ou seu representante legal.

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Quadro 2 – Tema 2: Propriedades e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo.

Categorias 2	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 2: Propriedade e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo
2a - Divulgação de informações relevantes	292/99 – VI	- Durante o decurso da pesquisa os patrocinadores e pesquisadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP, informações relevantes de interesse público, independentemente dos relatórios periódicos previstos.
2b - Divulgação dos resultados	196/96 – III.3.o / VI.2.l / VI.2.m	- Comunicar às autoridades sanitárias os resultados da pesquisa, sempre que os mesmos puderem contribuir para a melhoria das condições de saúde da coletividade. - Explicitação de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas, demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento. - Declaração de que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.
2c - Fontes para obtenção de dados e material biológico humano	196/96 – VI.3.c	- Identificar as fontes de material de pesquisa, tais como espécimens, registros e dados a serem obtidos de seres humanos.
2d - Uso de dados e materiais coletados	196/96 – III.3.t / VI.2.n / VI.3.c	- Utilizar material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no protocolo. - [O protocolo deverá apresentar] declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados.

Categorias 2	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 2: Propriedade e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo
2d - Uso de dados e materiais coletados (cont.)	292/99 - VII.5	<ul style="list-style-type: none"> - Indicar se o material será obtido especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins. - Declaração do uso do material biológico e dos dados e informações coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo, de todos os que vão manipular o material.

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Quadro 3 – Tema 3: Documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios

Categorias 3	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 3: Documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios
3a - Alterações no protocolo	251/97 - III.2.e	<ul style="list-style-type: none"> - [O pesquisador deverá] Comunicar também propostas de eventuais modificações no projeto e ou justificativa de interrupção, aguardando a apreciação do CEP, exceto em caso urgente para salvaguardar a proteção dos sujeitos da pesquisa, devendo então ser comunicado o CEP a posteriori, na primeira oportunidade.
3b - Avaliação do protocolo	196/96 VII / VII.13.a / VII.13.d / VIII.4.c / IX.6	<ul style="list-style-type: none"> - Toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa. - [É atribuição do CEP] revisar todos os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, inclusive os multicêntricos, cabendo-lhe a responsabilidade primária pelas decisões sobre a ética da pesquisa a ser desenvolvida na instituição, de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas. - [É atribuição do CEP] acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores. - [É atribuição da Conep] aprovar, no prazo de 60 dias, e acompanhar os protocolos de pesquisa em áreas temáticas especiais - Pesquisas com novos medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, equipamentos e dispositivos para a saúde deverão ser encaminhados do CEP à Conep/MS e desta, após parecer, à Secretaria de Vigilância Sanitária.
3c - Duração total da pesquisa	196/96 VI.2.e	<ul style="list-style-type: none"> - [O protocolo deverá informar] duração total da pesquisa, a partir da aprovação.
3d - Pesquisa com cooperação estrangeira	196/96 IX.6	<ul style="list-style-type: none"> - [Nas pesquisas conduzidas do exterior ou com cooperação estrangeira] o protocolo deverá observar as exigências da Declaração de Helsinque e incluir documento de aprovação, no país de origem, entre os apresentados para avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa da instituição brasileira, que exigirá o cumprimento de seus próprios referenciais éticos.
3e - Referenciais regulatórios	196/96 IX.1	<ul style="list-style-type: none"> - Todo e qualquer projeto de pesquisa envolvendo seres humanos deverá obedecer às recomendações desta

Categorias 3	Referência (resoluções do CNS)	TEMA 3: Documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios
3e - Referenciais regulatórios (cont.)	251/97 – I.2	Resolução [CNS 196/96] e dos documentos endossados em seu preâmbulo. - Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) N.º 129/96
3f - Relatórios de acompanhamento	251/97 – I.2 / III.2.c / V.1.c	- [O pesquisador responsável deverá] Apresentar relatório detalhado sempre que solicitado ou estabelecido pelo CEP, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Conep ou pela Secretaria de Vigilância Sanitária – SVS/MS. - [É atribuição do CEP] Solicitar ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo como as características da pesquisa. Cópias dos relatórios devem ser enviadas à SVS/MS.

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

É importante ressaltar que não existe uma norma jurídica ou de qualquer outra ordem que exija a adequação dos contratos às resoluções do CNS. Portanto, será preciso avaliar quais das categorias são ou não frequentes nos CECs.

Como foi apontado anteriormente, a descrição das questões relacionadas com a ética na pesquisa com seres humanos presentes nos CECs é um dos objetivos do presente estudo. Esse objetivo será atingido na medida em que for possível avaliar a presença ou a ausência das categorias estipuladas nesses documentos. Para tanto, o segundo procedimento metodológico será uma análise quantitativa dos documentos, na qual serão utilizados os recursos da estatística descritiva, particularmente a descrição de frequência.

Após a composição do quadro com a descrição das frequências de cada uma das categorias, iniciar-se-á a terceira etapa do procedimento metodológico: uma avaliação de como esses temas se apresentam nos contratos em relação ao padrão estabelecido pelas resoluções do CNS. Aqui será realizada uma análise qualitativa dos documentos, visando a comparar o conteúdo das resoluções do CNS com o conteúdo identificado nos contratos por intermédio das categorias que emergiram do estudo.

De acordo com os quadros 1, 2 e 3 será possível identificar que cada categoria remete a um conjunto de exigências impostas pelas resoluções do CNS. A avaliação qualitativa dos contratos consistirá em analisar se o conteúdo das categorias neles identificadas está ou não de acordo com essas exigências.

4.1.4 Seleção do material e organização do banco de dados

Os contratos que serviram como fonte primária para a construção da pesquisa foram obtidos a partir das pautas das reuniões de um conselho superior da instituição-alvo, realizadas entre fevereiro de 1999 e agosto de 2005. Essas pautas são de acesso público e foram obtidas na página eletrônica da própria instituição.

Assim, o trabalho aqui apresentado pode ser caracterizado como um estudo de caráter documental e descritivo. O processamento das fontes e a extração dos dados envolveram três etapas: a exploração das pautas das reuniões do conselho universitário da instituição-alvo, realizadas entre fevereiro de 1999 e agosto de 2005; a identificação e a classificação das fontes primárias; e a coleta e constituição de banco de dados em software desenvolvido exclusivamente para essa finalidade.

Após a execução do download de todas as pautas disponíveis, iniciou-se o trabalho de exploração. Esse trabalho se deu por meio da leitura de cada uma das pautas e de seus respectivos anexos e da identificação e posterior extração dos documentos que provisoriamente puderam ser considerados como contratos para a condução de ensaios clínicos. Essa identificação dependeu basicamente da averiguação de três informações elementares: a finalidade do contrato, a natureza jurídica da outra parte envolvida e o objeto do contrato.

Contratos ou convênios envolvendo organismos governamentais ou multilaterais (como, por exemplo, a Organização Mundial da Saúde) não ingressaram nessa amostra.

Como resultado do processo de exploração das pautas, foram obtidos 200 documentos independentes. Na realidade, foi possível extrair das pautas outros documentos associados aos contratos e que foram importantes fontes de informações complementares aos contratos. Em todos os casos foram localizados os pareceres de aprovação do CEP e os pareceres das comissões assessoras, principalmente da assessoria jurídica, da instituição estudada. Em alguns casos, o parecer de aprovação da Conep também foi localizado.

Assim, por documentos independentes pode-se designar, para identificação no interior desta tese, o conjunto formado pelas cópias do contrato de ensaio clínico, do parecer do CEP, dos pareceres das comissões assessoras institucionais e, quando disponível, do parecer de aprovação da Conep. O nome do pesquisador

principal, o título e o código do protocolo foram os elementos que garantiram a identidade entre esses diferentes documentos e permitiram sua associação a um único CEC.

Esses documentos independentes foram submetidos a uma nova triagem, agora mais específica, que acabou por permitir o seguinte agrupamento: 168 contratos de ensaios clínicos, 29 documentos identificados como termos aditivos de contratos de ensaios clínicos e três relatórios de conclusão de pesquisas.

Os termos aditivos e os relatórios foram excluídos da amostra e os 168 contratos passaram por um processo de validação e outro de classificação. Esses processos foram necessários para garantir que os documentos continham as informações mínimas necessárias para identificá-los (fase, código do protocolo, título da pesquisa, patrocinador, pesquisador principal e assinaturas) e que possuíam a característica exigida pela metodologia de pesquisa proposta acima (contratos de ensaios clínicos multicêntricos e com a cooperação estrangeira). Para tanto, foram criados e aplicados aos contratos os critérios de validação a seguir:

Quadro 4 – Critérios de validação dos CECs.

Critério de validação (CV)	Descrição
1 – Identificação da pesquisa	<ul style="list-style-type: none"> - estar devidamente identificado como contrato para a realização de ensaio clínico de fase I, II, III, IV ou de fases associadas, de acordo com a definição da resolução nº. 39/2008 da Anvisa. - possuir o código identificador do protocolo. - informar o título do projeto de pesquisa. - conter a identificação do patrocinador.
2 – Identificação do pesquisador principal	<ul style="list-style-type: none"> - informar a identificação do pesquisador principal responsável pela condução do estudo na instituição-alvo.
3 – Assinaturas e datação	<ul style="list-style-type: none"> - conter as assinaturas das respectivas partes: representante da reitoria da instituição-alvo, do pesquisador principal, do representante do patrocinador. - indicar a data das respectivas assinaturas ou de pelo menos uma delas, pois tal informação foi tomada como base para considerar o início da vigência do contrato.

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

A averiguação desses critérios foi suficiente para garantir que os documentos realmente eram contratos de ensaios clínicos e de que efetivamente foram conduzidos pela instituição investigada.

É importante destacar que, como será apresentado nos resultados, nem sempre a informação sobre a fase do estudo estava disponível no texto do contrato ou nos demais documentos.

Em tais casos, sempre foi considerada a definição de ensaio clínico estabelecida no guia de Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas, segundo o qual:

Um ensaio clínico é um estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico. Seu objetivo é descobrir ou confirmar os efeitos e/ou identificar as reações adversas ao produto investigado e/ou estudar a farmacocinética dos ingredientes ativos, de forma a determinar sua eficácia e segurança (33).

Assim, mesmo sem a indicação da fase, foi possível classificar os estudos como ensaios clínicos, pois em todos os casos as demais informações foram localizadas e, para os casos nos quais a informação sobre a fase estava ausente, sempre foi possível reconhecer que a finalidade dos estudos era avaliar a eficácia e a segurança de determinados medicamentos isolados ou em comparação com outros tratamentos.

Concluído o processo de validação, os contratos, já devidamente identificados, foram submetidos à etapa de classificação.

Essa etapa estabeleceu a correspondência entre as informações contidas nos contratos e as exigências das resoluções CNS 292/99 (4) e CNS 346/05 (30) que definem os critérios para que uma pesquisa seja classificada como pesquisa envolvendo cooperação estrangeira e pesquisa multicêntrica, respectivamente. Para cumprir essa fase, foram adotados os parâmetros a seguir:

Quadro 5 – Critérios de classificação dos CECs.

Critério de classificação (CC)	Descrição
1 – Pesquisa envolvendo cooperação estrangeira	- serem contratos de pesquisas com cooperação estrangeira que, segundo a definição da Res. CNS 292/99, são pesquisas que “envolvem, na sua promoção e/ou execução: a colaboração de pessoas físicas ou jurídicas estrangeiras, sejam públicas ou privadas; o envio e/ou recebimento de materiais biológicos oriundos do ser humano; o envio e/ou recebimento de dados e informações coletadas para a agregação nos resultados da pesquisa; e os estudos multicêntricos internacionais”(4).
2 – Pesquisa com configuração multicêntrica	- o ensaio clínico objeto do contrato deve ter o desenho multicêntrico, definido pela Res. CNS 346/05 como “um 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” (4).

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

A execução da classificação demonstrou a existência de 117 contratos de ensaios clínicos multicêntricos e com cooperação internacional. Os 51 contratos restantes não puderam ser classificados como ensaios clínicos envolvendo cooperação estrangeira – embora todos tivessem a indicação de serem ensaios multicêntricos – e, por isso, ficaram fora da amostra.

Em alguns dos casos, diante da inexistência ou da impossibilidade de se identificar o caráter multicêntrico e internacional do estudo no corpo do contrato, procederam-se buscas nos demais documentos associados (pareceres do CEP e das comissões assessoras). Ainda assim, em determinadas situações, a informação só foi obtida após consulta ao banco de dados do *ClinicalTrials.gov* (34) e, em raras ocasiões, na *International Clinical Trials Registry Platform* (35).

As consultas nesses bancos de dados foram organizadas da seguinte maneira: inicialmente foi feita uma busca simples usando como chave de pesquisa o código do protocolo. Caso o resultado da busca fosse nulo ou inexato, uma busca

avançada era realizada. Para tanto foi utilizado o nome da droga em estudo ou o código do protótipo do patrocinador e, quando disponível, foi associado o nome da droga de comparação.

Vale ressaltar que os CECs, pela finalidade a que se destinam e pela função que desempenham, apresentam uma estrutura bastante regular e suas informações básicas sempre se encontraram bem destacadas, o que proporcionou certa facilidade para a execução dos processos de identificação e de classificação. A única exceção foi em relação à informação sobre a fase do estudo.

O passo seguinte foi a coleta dos dados dos contratos validados e classificados. Essa etapa foi executada com a ajuda de um software desenvolvido exclusivamente para essa finalidade e os dados obtidos foram armazenados em banco de dados Microsoft® SQL Server ® 2008 R2 Express. A ferramenta de coleta dos dados foi elaborada para permitir a inclusão das seguintes informações no banco de dados: número do protocolo de pesquisa, identificação do medicamento em estudo, título do protocolo, fase do ensaio, nome do patrocinador, nome e gênero do pesquisador principal, recurso principal, recurso por sujeito recrutado, número de sujeitos previstos, data da assinatura, data de previsão do encerramento da pesquisa, identificação e data da pauta da qual o CEC foi extraído.

Além disso, o software foi dotado de formulários específicos para a anotação das categorias analíticas que foram utilizadas na abordagem qualitativa dos contratos.

Em alguns contratos, havia a declaração do número mínimo de sujeitos que deveriam ser recrutados pelo centro de pesquisa, já em outros, era indicado o número máximo. Sem a possibilidade de obter o número exato de sujeitos que efetivamente ingressaram em cada um dos projetos, foi necessário adotar a informação tal qual apresentada no contrato, de maneira que a sistematização desse dado que é apresentada nos resultados deve ser tratada como uma aproximação.

O fato é que esse limite, seja ele o inferior ou o superior, tem influência direta no orçamento, uma vez que o valor previsto pelo patrocinador para a condução do estudo esteve, em todas as situações, condicionado ao número de sujeitos a serem recrutados. Desse modo, o valor do orçamento total da pesquisa foi obtido pela multiplicação do número de sujeitos previstos (o mínimo ou o máximo, a depender da informação obtida do contrato) pelo valor previsto por sujeito recrutado.

Esses valores foram expressos em diferentes moedas e, a depender do

contrato, apareceram em real, euro ou dólar. Por isso, todos os valores foram convertidos para o dólar americano, de acordo com a taxa de câmbio do dia da assinatura do contrato ou do primeiro dia útil imediatamente posterior. Essa conversão levou em consideração as cotações oficiais do real e do euro e foi feita por meio da ferramenta para pesquisa de taxas de câmbio disponível na página eletrônica do Banco Central do Brasil (36).

Também é importante esclarecer que, uma vez que não foi possível acesso ao arquivo físico da instituição-alvo, os resultados apresentados estão sujeitos às variações quanto ao número efetivo de pesquisas que foram realizadas e ao número de sujeitos recrutados, além das repercussões nos demais dados. Por exemplo, possíveis falhas no cumprimento das metas de recrutamento podem ter ocasionado a redução no número de sujeitos recrutados ou mesmo a rescisão de alguns contratos. Infelizmente, não foi possível sequer estimar uma margem de erro para a ocorrência dessa situação. Assim, é importantíssimo considerar o caráter documental dessa pesquisa e colocar em perspectivas os dados que serão apresentados.

Também teve um peso significativo no desempenho dos dados o fato de a amostra dos contratos ter sido obtida de uma fonte secundária: as pautas das reuniões de um conselho superior da instituição-alvo. Essa amostra foi delimitada pelas datas das reuniões que tiveram suas atas disponíveis para acesso. Enquanto as pautas do colegiado abrangeram o período compreendido entre fevereiro de 1999 e agosto de 2005, os contratos disponíveis compreenderam o período de fevereiro de 1999 a maio de 2005, sempre tendo como referência as datas das respectivas assinaturas. As implicações dessa situação serão discutidas nos resultados.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A instituição estudada é um dos principais centros de pesquisa biomédica do país e possui um hospital de alta e média complexidade, com mais de 30 mil atendimentos mensais e aproximadamente 500 leitos hospitalares destinados exclusivamente ao atendimento dos usuários do SUS, segundo informações do Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde (37).

A viabilidade de coletar os contratos a partir das pautas das reuniões públicas de um conselho superior da instituição em tela se sustenta no pressuposto de que, por imposição regimental, tal órgão tem a atribuição de avaliar e de aprovar todos os contratos e convênios firmados pela universidade. Além disso, trata-se da última instância de aprovação dos contratos, o que garante que os contratos obtidos foram válidos e efetivamente vigoraram.

A exploração das pautas das reuniões desse conselho superior da instituição-alvo permitiu identificar 168 CECs. Como exposto na figura 1, foi possível separar esses contratos em dois grupos, sendo que 117 CECs atenderam aos critérios mínimos estabelecidos para compor a amostra que foi objeto de análise.

Os 51 CECs restantes, embora tenham atendido a todos os critérios de validação, não atenderam principalmente ao primeiro critério de classificação. Ou seja, não eram pesquisas envolvendo cooperação estrangeira, razão pela qual foram excluídos da amostra.

Durante a organização dos CECs selecionados, foi necessário agrupá-los por ano, e a data da assinatura foi tomada como padrão para essa ordenação. Como resultado, foi possível perceber um considerável aumento na realização de pesquisa com cooperação durante o período analisado, embora seja preciso apontar aqui a manifestação de um problema já evidenciado na apresentação da metodologia e que está diretamente relacionado com a fonte da qual os contratos foram extraídos.

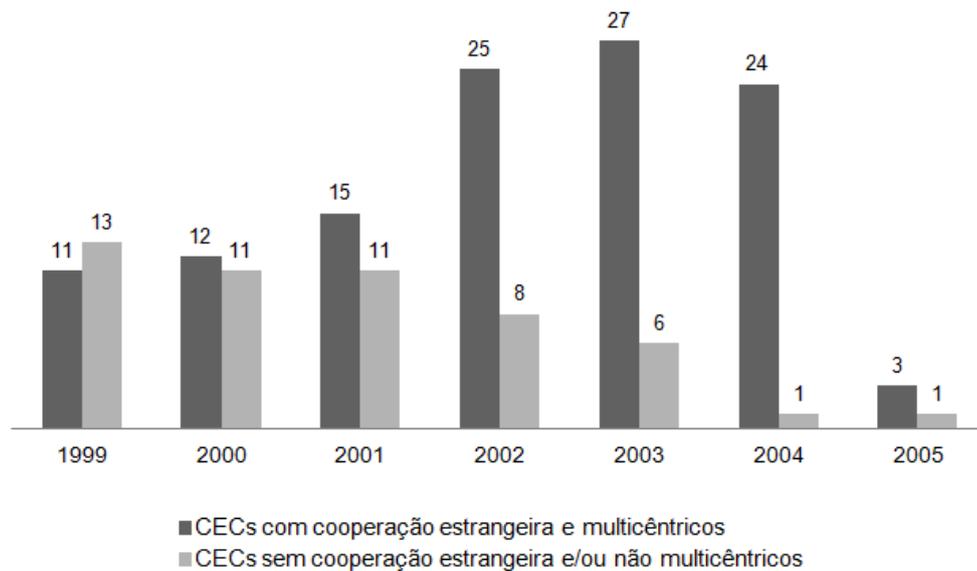


Figura 1 - Distribuição anual dos contratos assinados no período 1999-2005 (n = 168)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Primeiro é necessário esclarecer que foi inviável a escolha e a aplicação de um critério intencional e objetivo de amostragem, que orientasse a reunião dos CECs. Infelizmente, apesar da realização de uma reunião com o presidente da fundação universitária da instituição e da tentativa de contato por e-mail (sem resposta) com o diretor da faculdade responsável pelas pesquisas, não foi possível obter acesso ao arquivo físico dos contratos nem tão pouco às informações sobre eles.

A resistência demonstrada por esses dirigentes institucionais é compreensível, pois, como será demonstrado na discussão dos resultados qualitativos, eles assinaram contratos com cláusulas restritivas; alguns, inclusive, impunham multas pesadas em caso de quebra do sigilo e da confidencialidade sobre as informações neles contidas.

Essa situação deixou como única opção a utilização das pautas que estavam disponíveis na página eletrônica da instituição e no interior das quais estavam as cópias dos contratos e dos demais documentos analisados. Porém, a

impossibilidade de estabelecer um critério intencional de amostragem repercutiu na configuração dos dados.

A necessidade de utilizar exclusivamente as pautas tornou suscetível a credibilidade das informações sobre o número efetivo de contratos assinados no período entre 1999 e 2005, bem como a credibilidade da informação sobre o número de contratos assinados em cada um desses anos. Afinal, a amostra foi delimitada pelas datas das reuniões que tiveram suas atas integrais publicadas e disponíveis para acesso público.

As pautas do colegiado abrangeram o período compreendido entre fevereiro de 1999 e agosto de 2005, e os contratos disponíveis foram assinados entre fevereiro de 1999 e maio de 2005. Desse modo, já é possível indicar com absoluta certeza que os números demonstrados na figura 1 para o ano de 2005 não representam o número efetivo de contratos fechados nesse ano, mas são expressão de uma falha na amostragem.

Em relação à queda no número de contratos assinados na comparação entre 2003 e 2004 (ano no qual foram assinados três contratos a menos que no ano anterior), não é possível identificar se ela foi efetiva ou também é decorrente do viés na amostragem.

Para estabelecer algum parâmetro e ponderar sobre as possíveis distorções que afetaram os dados aqui apresentados, procedeu-se a uma análise da amostra com a intenção de estabelecer medidas de posição (diferença mínima e máxima, mediana, primeiro quartil e terceiro quartil) para a discrepância entre a data da assinatura dos contratos (data da assinatura) e sua inclusão nas pautas das reuniões do conselho superior da instituição-alvo (data da sessão), conforme demonstra a tabela 1.

Para a realização desse cálculo, foi utilizada a função DIAS360 do Microsoft Office Excel[®], sendo que para a *data_inicial* foram designados os valores da coluna da data de assinatura e, para a *data_final*, os valores da coluna da data da sessão. Essa fórmula retorna o número de dias entre as duas datas, tendo como base um ano de 360 dias (doze meses de 30 dias).

Tabela 1 - Diferença em dias entre a data da assinatura dos contratos e a data da pauta da reunião em que os documentos foram analisados pelo conselho superior da instituição alvo

Medidas de posição	Dias
Mínima	28
Q1	76
M	110
Q3	195
Máxima	871

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Apesar de os dados serem bastante assimétricos ($R = 843$), 75% dos contratos demoraram no máximo 195 dias para ser incluídos na pauta do conselho após a sua assinatura. Cabe destacar que, em 11 casos, essa diferença entre a data da assinatura e data da sessão superou a marca de 365 dias, dos quais apenas três superaram a marca de 800 dias de diferença.

Obviamente, essa variável está diretamente relacionada com a dinâmica institucional e de seus órgãos colegiados e não pode ser controlada, embora esteja sujeita a algum grau de regularidade, exigida pelas próprias demandas e cronogramas institucionais.

De um lado, esses dados garantem consistência às informações obtidas para o período compreendido entre 1999 e 2003, afinal, em mais de 90% dos casos, o tempo máximo para a inclusão dos contratos na pauta de reuniões esteve abaixo de 365 dias e, portanto, os contratos obtidos podem ser considerados a totalidade dos CECs assinados no período.

Por outro lado, ainda persiste a impossibilidade de se afirmar se a diferença aferida entre os totais dos anos de 2003 e 2004 é produto da distorção provocada pela diferença entre essas datas ou se realmente houve uma pequena redução no número de contrato assinados.

A discussão pormenorizada desse tema foi introduzida em função de sua repercussão nos demais dados que serão apresentados a seguir, além de ser coerente com a transparência exigida no trato científico da documentação em análise.

Dessa forma, o aumento substancial observado no número de contratos

assinados entre os anos 1999 e 2003 parece ser consistente. Esse número saltou de 24 contratos (somados os contratos com e sem cooperação estrangeira), em 1999, para 33, em 2003. Também é importante observar que os contratos de cooperação estrangeira passaram a compor a maioria entre os contratos assinados e foram os responsáveis pelo aumento observado, indicando um maior afluxo de pesquisas patrocinadas por empresas estrangeiras no período.

5.1 DOS DADOS QUANTITATIVOS

Embora não estivesse prevista inicialmente, a quantidade de informações disponíveis sobre o orçamento e o recrutamento de sujeitos de pesquisa e a sua importância para a compreensão do cenário da pesquisa clínica no Brasil, exigiu a execução da análise de certos indicadores sobre tais tópicos e a introdução de um capítulo específico para sua apresentação e discussão.

O uso de dados quantitativos, oriundos de estudos empíricos, é tema intensamente debatido no contexto da bioética. Mesmo em função da influência que a filosofia moral exerce sobre a área. De acordo com Holm e Irving,

It is traditionally held in moral philosophy that it is impossible to derive an ought from an is, that how the world is tells us nothing about how it should be. The idea of empirical studies playing a major role (or any role) in bioethics is therefore seen as problematic by some bioethicists (38).

Ainda segundo os autores, existe um forte ceticismo alimentado pelos “*philosophical bioethicists*”, que questionam a possibilidade do uso de dados empíricos no processo de reflexão ética (38). Além de questionarem a relação entre a possibilidade de extrair do “que é” a orientação ou a resposta do que “deve ser”, os filósofos acreditam que a bioética tem a função de oferecer “*good moral answers to moral dilemmas; they do not necessarily see why ethicists need to understand the context in which their advice is given*” (38).

Por fim, os autores apontam uma última constatação bastante pertinente e altamente crítica contra essa postura:

Finally, philosophers generally consider that there is little to gain in canvassing the ethical opinions of the general public, so to engage in quantitative or qualitative research to canvass opinion is not considered the same worthwhile task as it perhaps is in social science (38).

Como ética aplicada, a bioética não apenas precisa, mas depende da pesquisa empírica. Ao contrário da filosofia moral, que pode lidar exclusivamente com axiomas, a ética aplicada deve se dedicar à compreensão dos fatos. Somado a isso, deve-se compreender que – na ética aplicada e, principalmente, na bioética – a construção ou a emergência dos problemas geralmente tem sua origem nas relações práticas e cotidianas da vida social e não na exploração dos axiomas.

Essa consideração é particularmente importante para a discussão da ética em pesquisa. A reflexão sobre os problemas que envolvem a ética em pesquisa depende, basicamente, da correta configuração desses mesmos problemas. Do contrário, a discussão ficará sempre restrita ao desgastado – embora ainda pertinente – debate sobre a autonomia e a capacidade de consentimento dos sujeitos de pesquisa.

A tomar pela produção bibliográfica da área, no Brasil, a abordagem dos temas relacionados à ética na pesquisa está quase sempre limitada às pesquisas conceituais e teóricas, enquanto os trabalhos de caráter empírico e fundamentados na apresentação e na coleta de dados são cada vez mais escassos. Isso reflete, principalmente, uma acomodação dos pesquisadores à política de sigilo absoluto da Conep.

Durante a organização dos dados apresentados abaixo, simplesmente não foi possível encontrar nenhum artigo ou fonte de informação confiável que pudesse servir de parâmetro de comparação. Considerando que o Sistema CEP/Conep irá completar 16 anos, essa ausência de informações chama a atenção.

Afinal,

Careful reasoning and rigorous analysis require full understanding of the context and circumstances of bioethical debate. The type of expert knowledge we need to be moral experts is truly multi-disciplinary (38).

É com o objetivo de auxiliar na superação dessa lacuna que os dados a seguir foram coletados e analisados. Uma vez que, pelo motivo exposto, as comparações foram inviáveis, houve um esforço no sentido de garantir uma ampla descrição das informações obtidas da análise e, dessa forma, estabelecer elementos que possam servir, futuramente, de parâmetros de comparação para pesquisas futuras na área da ética em pesquisa.

Nesse sentido, os dados que serão apresentados oferecem um panorama significativo para a compreensão da evolução da pesquisa clínica no país.

5.1.1 Perfil e desempenho financeiro dos CECs

Novamente é necessário destacar que todos os dados foram extraídos de contratos de ensaios clínicos multicêntricos, com cooperação estrangeira e de patrocínio privado e que, portanto, esses dados podem ser considerados como válidos para outros centros de pesquisa brasileiros que eventualmente também tenham participado dos mesmos estudos. Infelizmente, essa importantíssima informação sobre os centros participantes das pesquisas não foi encontrada em nenhuma base de dados, nem nas mantidas pelo governo brasileiro, como o Sistema nacional de informações sobre ética em pesquisa envolvendo seres humanos (Sisnep), e nem nas plataformas internacionais (*ClinicalTrials.gov* e ICTRP da OMS). A última informação publicada sobre o tema pela Conep, que apresenta alguns números do período compreendido entre 1997 e 2004, informa que o número médio de centros participantes em cada projeto de pesquisa multicêntrico estava situado entre quatro e cinco centros (9).

Sobre o Sisnep cabe, inclusive, uma crítica: a identificação dos estudos registrados é feita exclusivamente através do título do protocolo. Absolutamente nenhuma outra identificação é possível. Considerando-se que a adição dessa informação está sujeita a uma infinidade de erros (desde erros de digitação até os erros de tradução ou versão do protocolo), o Sisnep fica descredenciado como fonte de informação confiável.

Já no *ClinicalTrials.gov*, a descrição de todos os centros onde o protocolo será desenvolvido não é obrigatória no preenchimento, de modo que basta apenas a

adição de um único centro para o sistema aceitar a submissão. Como é uma plataforma primária e que alimenta o ICTRP da OMS, o problema é reproduzido nessa última plataforma.

Falha semelhante ocorreu durante a identificação da fase de estudo dos CECs.

Conforme o informado na descrição dos procedimentos metodológicos adotados, em vários casos não foi possível localizar a informação sobre a fase do estudo no texto do contrato. Nesses casos, os demais documentos associados aos CECs também serviram como fonte para obtenção desse dado. Em algumas situações, a busca resultou positiva e a fase do estudo era informada no parecer do CEP.

Nas situações em que a busca nesses documentos foi insuficiente, foram adotados os procedimentos de pesquisa, devidamente relatados na metodologia, no *ClinicalTrials.gov* e no ICTRP-OMS. Como demonstra a tabela 1.1; ainda assim, não foi possível identificar a fase do estudo em boa parte dos contratos, embora a possibilidade de classificá-lo como contratos para a realização de ensaios clínicos seja inequívoca.

Tabela 1.1 - Concentração dos contratos por fase de estudo no período 1999-2005

Fases	Contratos (f)	fp
Fase I/II	1	0,85
Fase II	7	5,98
Fase II/III	3	2,56
Fase III	60	51,28
Fase IV	5	4,27
Não identificada	41	35,04
Total	117	100,00

Fonte: Batagello, Rodrigo. *Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil*. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Confirmando os resultados apontados em outros estudos (9,21), constatou-se o predomínio dos CECs de fase III e a completa ausência de ensaios de fase I.

A única ocorrência foi de um CEC que reportava uma pesquisa de fase I / II. Destaca-se que os rótulos de fases I / II e II / III são aplicados para designar uma associação entre objetivos de uma fase anterior e uma fase posterior dos ensaios clínicos e para classificar ensaios que não se acomodam ou não são bem descritos em uma única fase (39).

O que chama a atenção é o fato de 35,04% dos CECs terem sido aprovados em todas as instâncias da universidade, inclusive no CEP, sem que exista o registro da fase do estudo nos documentos oficiais que formalizaram esse processo.

Certamente essa situação aponta para um gerenciamento precário das informações relacionadas às pesquisas clínicas no interior dos centros e, principalmente, denunciam a fragilidade institucional ao avaliar esses processos. Afinal, as diferentes fases de um ensaio clínico comportam um conjunto de variáveis de grande relevância para uma decisão acertada sobre a viabilidade ou não da pesquisa, principalmente, por comportarem diferentes níveis de risco para os sujeitos participantes. A impossibilidade de identificar a fase do estudo em 35% dos casos demonstra que essa informação não é considerada ou não assume a devida importância no processo decisório e revela uma falha institucional importante.

A investigação dos contratos de ensaios clínicos assinados pela instituição-alvo entre 1999 e parte de 2005 também permitiu a elaboração de uma análise do desempenho financeiro das pesquisas clínicas no período. Esta análise demonstrou que, entre 1999 e 2003 (ver os comentários acima sobre os dados relativos aos anos 2004 e 2005), a participação de empresas farmacêuticas internacionais no patrocínio de pesquisas clínicas aumentou significativamente, como demonstra a figura 2.

Esse aumento pôde ser constatado tanto no crescimento efetivo do número de contratos assinados quanto no orçamento total anual destinado por essas empresas à instituição-alvo.

A organização desse gráfico dependeu da ordenação dos contratos de acordo com as respectivas datas das assinaturas e a posterior soma do orçamento total individual, o que resultou em um valor acumulado por ano. Conforme o exposto na metodologia, os valores dos orçamentos individuais foram convertidos da moeda originalmente adotada para o dólar americano, de acordo com a taxa de câmbio vigente no dia da assinatura do contrato ou no primeiro dia útil imediatamente consecutivo.

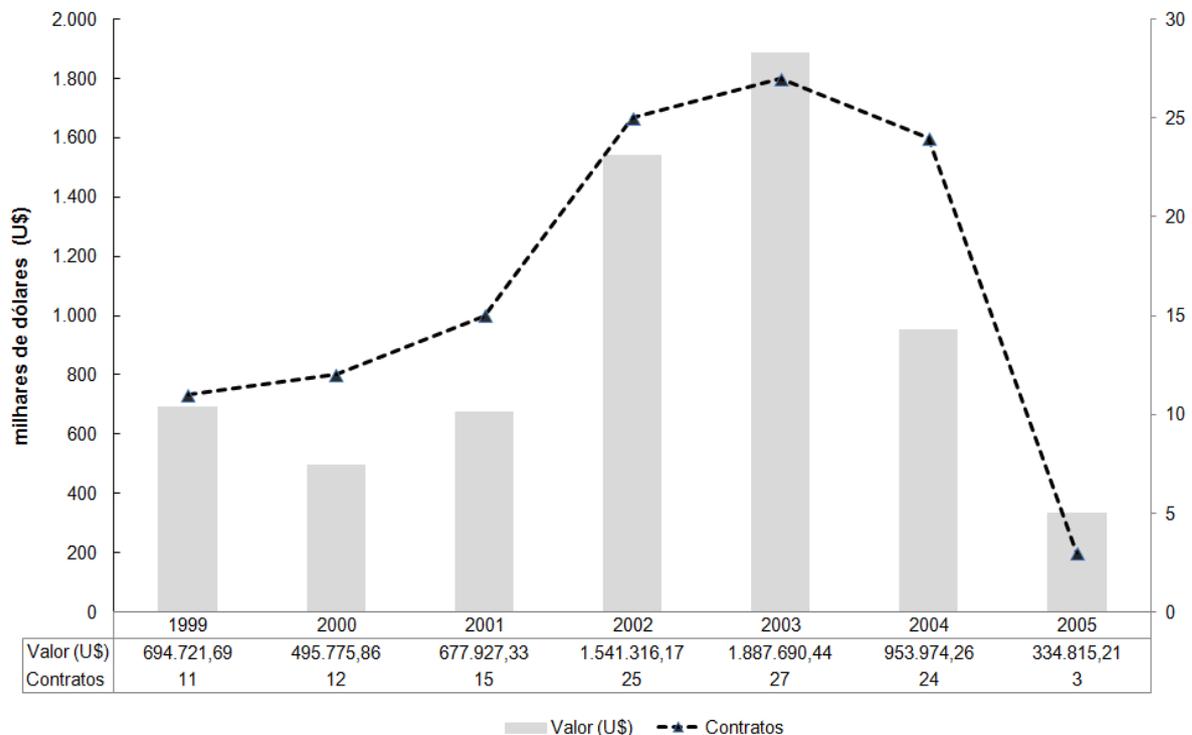


Figura 2 - Distribuição anual dos contratos multicêntricos com cooperação estrangeira e dos respectivos valores acumulados no período 1999-2005 (n = 117)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

No total, os 117 contratos de ensaios clínicos multicêntricos e com cooperação estrangeira assinados pela instituição-alvo entre 1999 e 2005 representaram um investimento da indústria farmacêutica de US\$ 6.586.220,97 (seis milhões, quinhentos e oitenta e seis mil, duzentos e vinte dólares e noventa e sete centavos) e envolveram o recrutamento de 2066 (dois mil e sessenta e seis) sujeitos de pesquisa (ver a figura 3).

Esses números apresentados na figura 2 ilustram o desempenho dos históricos dos CECs nos primeiros anos após a adoção da Res. CNS 196/96 e do estabelecimento dos CEPs nas principais instituições de pesquisa do país. Como não foram localizados registros do comportamento dessas pesquisas antes do ano de 1999 ou posteriores ao ano de 2005, a viabilidade de qualquer análise comparativa foi descartada.

Mesmo assim, o período entre 1999 e 2003 registrou um aumento de aproximadamente 145% no número de contratos assinados e de 171,72% no valor total investido pelos patrocinadores, o que deixa pouca margem para especulações sobre um suposto impacto negativo na adoção e na consolidação do sistema brasileiro de revisão ética de pesquisas envolvendo seres humanos.

Essa constatação coloca em dúvida, principalmente, posições como as de Quental e Salles, que afirmam que o Brasil apresenta a qualidade estrutural e a competência médica necessária para ampliar sua participação em ensaios clínicos de fase III. De acordo com mesmos autores, o país ainda tem uma tímida participação nesse tipo de pesquisa e

[...] o gargalo seria o prazo para a aprovação do projeto imposto pela forma atual de funcionamento do sistema regulatório: no Brasil, o tempo de aprovação de um projeto para testes com novos medicamentos levaria em média 24 semanas, contra um período médio de 6 a 10 semanas no mundo desenvolvido – com exceção do Reino Unido, onde este prazo é de 20 semanas (40).

Entre 1996 e 2005, foram publicadas as principais resoluções do CNS que tratam da regulação da pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil, sendo que as duas que se aplicam diretamente ao desenho das pesquisas investigadas aqui são dos anos 1997 e 1999: Res. CNS 251/97 e 292/99, respectivamente.

Em 2005, a Conep publicou o último levantamento oficial sobre a evolução do número de protocolos recebidos para a análise entre 1997 e 2004. Contudo, os números apresentados expressam a soma do número de protocolos e cópias de protocolos avaliados pela Conep, pois, naquela ocasião, todos os CEPs deviam enviar seus respectivos protocolos de pesquisa para a Conep, mesmo no caso de estudos multicêntricos, o que implica dizer que o mesmo protocolo tinha suas cópias submetidas diversas vezes. De acordo com o levantamento, em 2004 foram avaliados 1181 protocolos de estudos multicêntricos, mas de fato eram apenas 259 protocolos diferentes e 922 cópias (9). Por isso, a única fonte de dados para comparação do período não é consistente.

Retomando a apresentação dos dados, os 117 CECs foram distribuídos entre 29 patrocinadores, e foi possível constatar uma concentração significativa de contratos em torno de um pequeno número de patrocinadores, como demonstra a

tabela 2.

Essa tabela apresenta as frequências absolutas e relativas do número de patrocinadores em função dos contratos que financiaram. O intervalo das classes da primeira coluna representa os agrupamentos efetivamente observados na amostra, de modo que a relação entre a coluna “contratos” e a coluna “patrocinador” demonstra a quantidade absoluta de contratos concentrados por patrocinador, ou seja, a soma dos produtos dessas colunas será 117.

Tabela 2 - Concentração dos contratos por patrocinador do estudo no período 1999-2005

Contratos	Patrocinador (f)	fp
1	11	37,93
2	4	13,79
3	2	6,90
4	5	17,24
5	1	3,45
6	1	3,45
9	2	6,90
12	1	3,45
15	1	3,45
16	1	3,45
Total	29	100,00

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Assim, observou-se que mais da metade dos contratos (52%) pertenciam a apenas cinco patrocinadores, os quais assinaram, respectivamente, 16, 15, 12 e 9 contratos. De outro lado, a maior parte dos patrocinadores (37,93%) participou da amostra com um único contrato. Dito de outra forma, 17,25% dos patrocinadores foram responsáveis por 52% dos CECs, enquanto os outros 48% CECs estavam distribuídos entre 82,75% dos patrocinadores. Mais uma vez a ausência de parâmetros de comparação impede a extrapolação dos dados, que sugerem um alto grau de concentração dos ensaios clínicos desenvolvidos no país e, conseqüentemente, o predomínio de um número limitado de patrocinadores.

Para melhor compreender a dinâmica do patrocínio privado dos ensaios clínicos, foi elaborada uma tabela de distribuição dos contratos de acordo com os

respectivos valores dos orçamentos totais (tabela 2.1).

Tabela 2.1 - Distribuição dos contratos em função de seus orçamentos totais durante o período 1999-2005

Orçamento *	f	fp
1 mil - 68 mil	94	80,34
68 mil - 135 mil	16	13,68
135 mil - 202 mil	3	2,56
202 mil - 269 mil	2	1,71
269 mil - 336 mil	0	0,00
336 mil - 403 mil	0	0,00
403 mil - 470 mil	0	0,00
470 mil - 537 mil	0	0,00
470 mil - 537 mil	1	0,85
604 mil - 671 mil	0	0,00
671 mil - 738 mil	1	0,85
Total	117	100,00

*A unidade das classes é o dólar americano (US)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Seguindo as orientações de Bello (41) e Moore (42), foram estabelecidas 11 classes³, com uma amplitude⁴ $h = \text{US\$ } 67 \text{ mil}$ e com intervalos fechados à direita e abertos à direita.

Como resultado, observou-se que pouco mais de 80% dos CECs tinham um orçamento inferior a US\$ 68 mil, enquanto os demais apresentaram orçamento igual ou superior a esse valor. O problema é que a amplitude total dos dados observados foi de pouco mais de US\$ 731 mil e com a média de $\bar{x} = \text{US\$ } 366.685,96$ e, como consequência, a amplitude das classes (h) assumiu um valor que não permite uma boa compreensão da dispersão dos dados na tabela de frequência.

Em razão disso, optou-se por uma análise mais detalhada dos dados dos orçamentos, uma vez que a distribuição dos valores é demasiadamente assimétrica pelo fato de os valores mínimo e máximo observados serem atípicos. Para tanto, foi

³ Fórmula utilizada para a determinação do número de classes (K): $K = \sqrt{n}$, sendo que $n = 117$.

⁴ Fórmula utilizada para a determinação da amplitude das classes: $h = \frac{R \text{ (amplitude total)}}{K \text{ (número de classes)}}$

considerada a recomendação de Moore, que afirma que:

Como os dois lados de uma distribuição assimétrica têm dispersões diferentes, nenhum número único, tal como s , descreve bem a dispersão. O resumo de cinco números, com seus dois quartis e dois extremos funciona melhor [...] Em geral, optar pelo resumo de cinco números é melhor do que usar a média e o desvio padrão para descrever uma distribuição assimétrica ou uma distribuição com valores atípicos extremados. Use \bar{x} e s somente para distribuições razoavelmente simétricas que não apresentem valores atípicos (42).

Assim, a tabela 2.2 apresenta os dados na forma de resumo de cinco números para demonstrar as medidas de centro (mediana) e de dispersão (valores mínimo, máximo e os quartis) dos dados.

Tabela 2.2 - Medidas de posição dos contratos em função de seus orçamentos totais

Medidas de posição	Orçamento *
Mínima	1.171,92
Q1	17.370,45
M	38.059,69
Q3	59.431,32
Máxima	732.200,00

*A unidade é o dólar americano (US)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

O que a tabela 2.2 demonstra é que o orçamento de 75% dos CECs se situa abaixo dos U\$ 59,5 mil e que 50% possuía um orçamento igual ou inferior a U\$ 38 mil. Por outro lado, orçamentos com valores acima do terceiro quartil (Q3) parecem representar situações atípicas, reforçando o que foi demonstrado na tabela 2.1 e também permite concluir que menos de 6% dos CECs possuem um orçamento maior que U\$ 135 mil.

Essa exploração mais detalhada dos orçamentos exige que os dados da

figura 2 sejam postos em perspectiva e sugere que avaliar a evolução dos CECs apenas a partir do valor total investido no ano pode induzir ao erro. Nesse ponto, vale usar o exemplo do desempenho dos anos de 2002 e 2003. Em 2002, foi assinado um CEC com orçamento de U\$ 530 mil, o que representa quase um terço do total acumulado naquele ano. Já em 2003, foram assinados três contratos com os valores respectivos de U\$ 732 mil, U\$ 173,9 mil e U\$ 138,7, que foram responsáveis por 55,35% do valor investido naquele ano, embora representem apenas 11,11% dos contratos assinados ao longo de 2003.

Portanto, a mera exposição dos valores investidos por ano não representa uma boa medida de comparação para avaliar o desenvolvimento dos investimentos privados na pesquisa clínica.

Foi com o intuito de encontrar um indicativo com desempenho mais regular que se procedeu à análise dos CECs a partir do valor investido por sujeito recrutado anualmente, conforme demonstrado na figura 3.

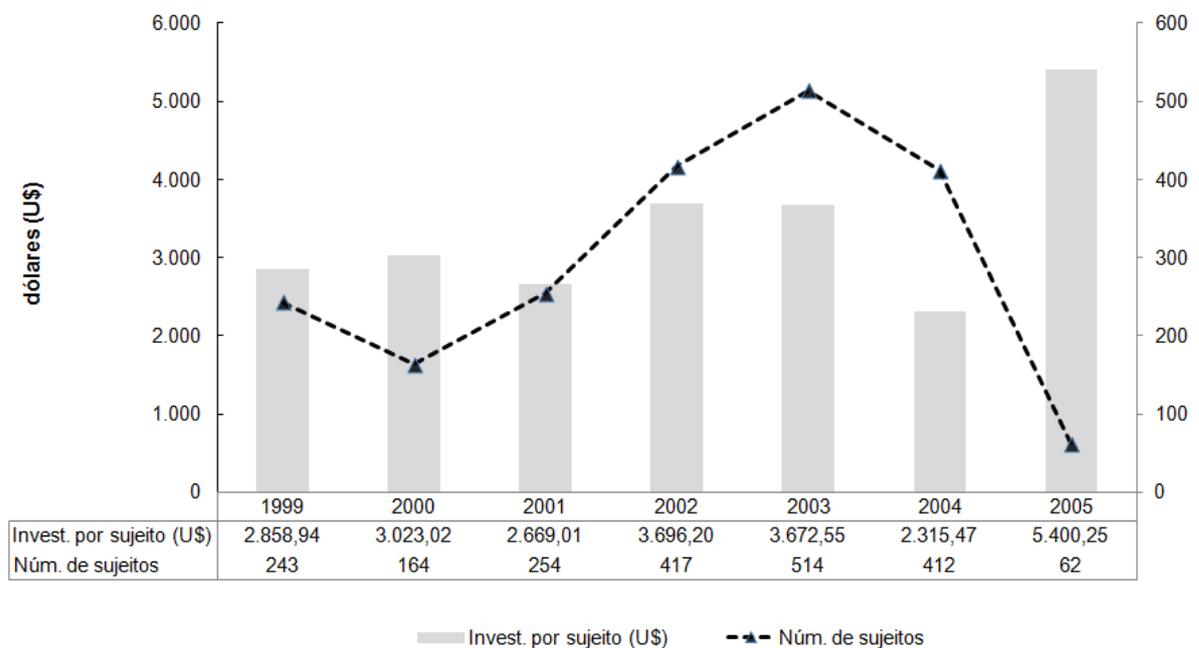


Figura 3 - Distribuição do número aproximado de sujeitos recrutados e do investimento médio por sujeitos recrutado no período 1999-2005 (n = 117)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Tal decisão foi baseada na constatação, já comentada anteriormente, de que a unidade para a definição dos custos da pesquisa clínica foi sempre o número de sujeitos recrutados. Sem exceções, todos os contratos analisados apresentavam seus orçamentos com base no custo estimado por sujeito recrutado. Daí a hipótese de que o valor investido por sujeito recrutado represente de modo mais acertado o desempenho dos CECs no período estudado, inclusive reduzindo o impacto da deficiência de amostragem nos anos de 2004 e 2005, principalmente no último. Os valores apresentados na figura 3 representam o valor do total investido dividido pela soma dos sujeitos recrutados no respectivo ano.

A mesma consideração feita sobre a assimetria dos dados dos orçamentos totais se aplica aos valores investidos por sujeito recrutado. Com o objetivo de se obter uma compreensão mais abrangente da distribuição desses valores, a tabela 3 foi elaborada para descrever a frequência dos contratos em função do investimento por sujeito recrutado. Utilizando a lógica estrutural que permitiu a construção da tabela 2.1, foram adotadas 11 classes com amplitude $h = \text{US\$ } 1.400,00$, e fechadas à esquerda e abertas à direita.

Tabela 3 - Distribuição dos contratos em função dos valores investidos por sujeito recrutado no período 1999-2005

Valor por sujeito *	f	fp
0 - 1400	24	20,51
1400 - 2800	37	31,62
2800 - 4200	24	20,51
4200 - 5600	10	8,55
5600 - 7000	9	7,69
7000 - 8400	5	4,27
8400 - 9800	0	0,00
9800 - 11200	5	4,27
11200 - 12600	1	0,85
12600 - 14000	0	0,00
14000 - 15400	2	1,71
Total	117	100,00

* A unidade das classes é o dólar americano (US)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Embora ainda bastante assimétricas, as concentrações nos extremos não são tão pronunciadas como as observadas na distribuição dos valores totais. Há um relativo equilíbrio nas primeiras classes e os valores atípicos figuram nas últimas classes. Importante notar que quase 73% dos CECs previam um investimento igual ou inferior a U\$4.200,00 por sujeito recrutado. As ocorrências acima desse valor tenderam a se tornar menos frequentes à medida que o investimento por sujeito foi aumentando, com uma concentração importante entre U\$4.201,00 e U\$8.400,00, faixa que concentrou 20,5% do CECs investigados, restando apenas 6,83% dos CECs acima desse valor.

Na tabela 3.1, as medidas de posições desses valores são apresentadas no formato resumo de cinco números e através dela pode-se identificar de modo mais preciso que 75% dos CECs têm um investimento por sujeito igual ou inferior a U\$4.457,50 e 50% têm valor igual ou inferior a U\$2.699,70, valores que confirmam o exposto na tabela 3.

Tabela 3.1 - Medidas de posição dos contratos em função dos valores investidos por sujeito recrutado

Medidas de posição	Valor por sujeito *
Mínima	11,89
Q1	1.498,48
M	2.699,70
Q3	4.457,50
Máxima	15.000,00

*A unidade é o dólar americano (US)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Nos extremos, temos alguns exemplos que ajudam a esclarecer esses resultados. O CEC que apresentou a observação mínima do custo por sujeito foi um protocolo de fase não identificada (provavelmente fase IV) que previa a inclusão de 100 voluntários a um custo total de U\$1.188,84. O segundo valor mais baixo observado foi de U\$292,98. Ou seja, um valor vinte e quatro vezes maior que a primeira observação.

Entre os valores máximos, o valor que apresentou o custo por sujeito mais elevado da amostra foi um protocolo de fase não identificada que previa a inclusão de dois sujeitos de pesquisa ao custo total de U\$30 mil. O segundo valor mais alto foi observado em um protocolo de fase III que previa a inclusão de 50 sujeitos ao custo total de U\$ 732.200,00.

Outra variável importante da definição do perfil dos CECs e com influência direta na configuração dos valores apresentados até aqui é a distribuição do número de sujeitos recrutados para cada pesquisa. Mais uma vez seguindo a lógica estrutural das tabelas anteriores (11 classes e amplitude $h = 10$), a tabela 3.2 expõe essa distribuição dos CECs em função da quantidade de voluntários previstos.

Tabela 3.2 - Distribuição dos contratos em função do número previsto de sujeitos a serem recrutados no período 1999-2005

Sujeitos previstos	f	fp
0 f 10	31	26,50
10 f 20	48	41,03
20 f 30	24	20,51
30 f 40	5	4,27
40 f 50	2	1,71
50 f 60	3	2,56
60 f 70	0	0,00
70 f 80	0	0,00
80 f 90	1	0,85
90 f 100	1	0,85
100 f 110	2	1,71
Total	117	100,00

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

A distribuição dos dados indica que pouco mais de 88% dos CECs previam a inclusão de, no máximo, 30 voluntários, enquanto 11,95% previam o recrutamento de um número inferior de sujeitos de pesquisa. O destaque fica para a classe >10 e ≤ 20 , que concentrou 41,03% dos CECs avaliados. A mesma tendência de redução da frequência observada na tabela 3 se repete aqui, e, à medida que as classes aumentam, o número de CECs diminui.

Para alcançar uma leitura mais precisa dos dados, as medidas de centro e de posição são apresentadas na tabela 3.3 e indicam que 50% dos CECs estão situados abaixo de 13 voluntários e 75% abaixo de 20 voluntários recrutados por pesquisa, aprimorando as informações da tabela 3.2.

Ainda assim, nos 25% dos contratos nos quais o número de voluntários recrutados passou de 20, a maioria ficou situada entre 21 e 40 voluntários recrutados, o que sugere que ensaios clínicos envolvendo o recrutamento de mais de 40 voluntários em único centro de pesquisas são atípicos.

Tabela 3.3 - Medidas de posição dos contratos em função do número previsto de sujeitos a serem recrutados

Medidas de posição	Sujeitos
Mínima	1
Q1	8
M	13
Q3	20
Máxima	100

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Em resumo, o resultado da análise dos CECs indica que as pesquisas clínicas que ocorreram na instituição-alvo são majoritariamente financiadas por um grupo pequeno de patrocinadores. O perfil dos CECs indica também que, em 75% dos ensaios clínicos realizados na instituição-alvo, o custo total para sua realização situou-se abaixo dos U\$ 59,5 mil, o custo por sujeito recrutado foi inferior a U\$ 4,5 mil e o número de sujeitos participantes foi inferior a 20 voluntários.

Embora a assimetria dos dados em todas as medidas realizadas aponte para uma configuração bastante variada dos ensaios, a concentração dos dados em determinadas faixas de medidas também parece apontar certo padrão de semelhança, principalmente em relação ao número de sujeitos recrutados por centro e ao custo das pesquisas por voluntário recrutado. Possivelmente, essas medidas mais concentradas podem ser explicadas pela predominância dos ensaios de fase III que, embora tenham suas especificidades, envolvem um número de participantes e

uma estrutura de pesquisa razoavelmente similares.

Os dados obtidos viabilizaram uma leitura da organização institucional em torno dos ensaios clínicos. Como mostra a figura 4, as informações contidas nos CECs permitiram o mapeamento de sua distribuição entre os pesquisadores principais responsáveis e a representação gráfica dos valores acumulados individualmente durante o período investigado.

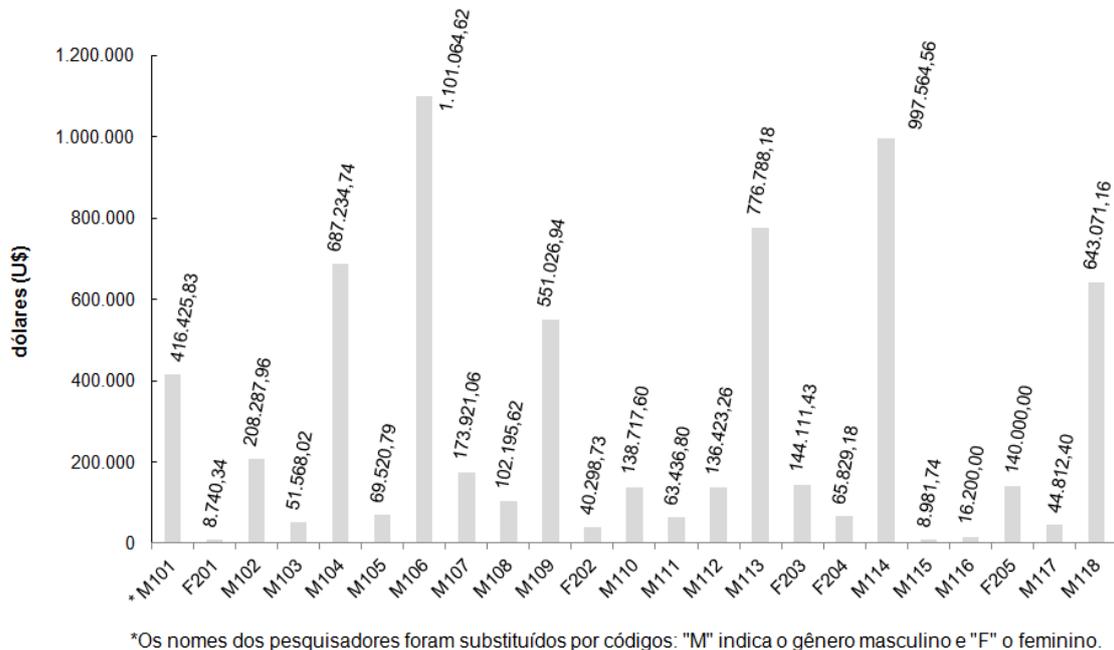


Figura 4 - Distribuição do investimento em contratos de ensaios clínicos acumulado por pesquisador principal no período de 1999-2005

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Com o intuito de manter o mesmo padrão de sigilo sobre as identidades das pessoas envolvidas na condução desses ensaios, os nomes dos pesquisadores foram substituídos por códigos. A letra do código indica o gênero do pesquisador ou pesquisadora principal. Como se pode observar, os contratos estiveram distribuídos entre 23 pesquisadores principais, dentre os quais cinco mulheres figuraram. A discussão de gênero não é um dos objetivos do trabalho, mas seria interessante comparar essa proporção com a proporção de pesquisadores e pesquisadoras que

atuam na instituição, o que ficará como indicação para pesquisas futuras.

Outra indicação relevante é a concentração de 78,55% de todo o financiamento de ensaios clínicos privados registrados no período em protocolo sob a responsabilidade de apenas sete pesquisadores principais da instituição-alvo, que, proporcionalmente, representam 30% dos pesquisadores envolvidos com os CECs analisados. Na tabela 4, está descrita essa distribuição dos contratos entre os pesquisadores principais, segundo a quantidade de contratos assinados.

Tabela 4 - Concentração de contratos por pesquisador principal no período 1999-2005

Contratos	Pesquisador (f)	fp
1	9	39,13
2	3	13,04
3	1	4,35
4	3	13,04
5	1	4,35
6	1	4,35
8	1	4,35
14	1	4,35
17	2	8,70
20	1	4,35
Total	23	100,00

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

A concentração observada na distribuição dos investimentos privados nos ensaios clínicos em alguns poucos pesquisadores se confirma na distribuição dos contratos assinados. A maioria dos pesquisadores (39,13%) foi responsável por um único contrato, enquanto um único pesquisador assinou 20 CECs durante o período estudo. Praticamente 70% dos pesquisadores assinaram quatro ou menos CECs; porém, o grupo de cinco pesquisadores principais, com maior participação na realização de ensaios clínicos, concentrou mais de 50% de todos os CECs assinados (59 contratos). Este grupo representa, proporcionalmente, pouco menos de 22% do total de pesquisadores que fizeram parte da amostra.

5.2 DOS DADOS QUALITATIVOS

A análise qualitativa dos CECs envolveu um trabalho com aproximadamente 1015 páginas de documentos, que correspondem à soma de todos os 117 CECs que ingressaram na amostra.

O primeiro passo adotado foi realizar o cadastro dos CECs no banco de dados. Nessa ocasião, foram registradas as frequências das categorias analíticas utilizadas na análise qualitativa dos contratos, em campos desenhados no software para tal finalidade.

Para tanto, foi realizada uma leitura exploratória dos contratos, na qual as categorias analíticas foram identificadas e anotadas para posterior inserção no banco de dados. Assim, é importante esclarecer que as frequências apresentadas nas figuras 5, 6 e 7 são relativas ao número total de CECs analisados, ou seja, $n = 117$. Assim, uma categoria que teve uma frequência de 90,60% foi encontrada em 106 CECs.

Tal explicação é necessária pelo seguinte motivo: durante essa leitura exploratória, surgiu a suspeita de que os CECs adotassem um padrão determinado pelos patrocinadores e, em alguns casos, pelas Organizações Representativas de Pesquisa Clínica (ORPCs).

Para avaliar essa hipótese, todos os documentos foram separados por patrocinador, formando 29 conjuntos de contratos.

Conforme o demonstrado na tabela 2, 11 patrocinadores participaram da amostra com um único contrato. Os demais patrocinadores possuíam entre 2 e 16 contratos. Os CECs desses últimos foram organizados em conjuntos, sempre do contrato mais antigo para o mais recente.

Após essa organização, iniciou-se um trabalho de comparação e estudo detalhado entre os contratos pertencentes a um mesmo patrocinador. A partir desse trabalho, foi possível identificar as semelhanças e também as alterações que ocorreram ao longo do tempo no modelo de contrato adotado pelos patrocinadores. De modo concomitante, o registro das frequências das categorias analíticas foi revisado e, quando necessário, corrigido.

Após o término desse processo, identificou-se que realmente os CECs seguem um modelo padrão definido pelo patrocinador e que, em maior ou menor

grau, esse modelo sofreu alterações durante o período estudado.

A configuração desses modelos de CEC variou também em função da participação ou não de ORPCs na condução dos ensaios clínicos. Em alguns casos, não havia a mediação de uma ORPC e o contrato foi estabelecido diretamente entre o patrocinador e a instituição-alvo, casos nos quais prevaleceu a adoção do modelo de CEC elaborado pelo patrocinador.

Já nos casos em que o estudo contou com a mediação de uma ORPC, foram observadas duas situações: ensaios que, mesmo contando com a mediação de uma ORPC, foram formalizados no modelo de CEC do patrocinador; ensaios que foram formalizados em um modelo de CEC elaborado pela ORPC.

Essa constatação ficou evidente quando foram comparados contratos de diferentes patrocinadores, mas que, mediados por uma mesma ORPC, apresentaram uma estrutura praticamente idêntica.

Por isso, os CECs podem ser agrupados da seguinte forma: modelos de CEC elaborados e adotados pelos patrocinadores e modelos elaborados e adotados pelas ORPCs. Contudo, na apresentação e discussão dos dados qualitativos, optou-se sempre por agrupar os CECs em função dos patrocinadores, mesmo aqueles que seguiam o modelo de CEC de uma ORPC. A única repercussão dessa decisão é que as ORPCs não serão citadas ao longo do texto e sempre que uma cláusula contratual for transcrita, será indicado o patrocinador responsável pelo CEC, ainda que o modelo de CEC seja de uma ORPC.

Na amostra avaliada, não ocorreu nenhum caso de contrato que sugerisse um modelo de CEC adotado pela instituição-alvo. Porém, a documentação associada aos CECs demonstrou – principalmente por meio dos pareceres da assessoria jurídica da instituição-alvo – que todos os contratos eram avaliados quanto à sua adequação às exigências institucionais antes de serem assinados.

No desenho metodológico da pesquisa aqui proposta e no desenvolvimento do banco de dados, a descrição das frequências das categorias analíticas foi projetada segundo o pressuposto de que os contratos seriam objetos isolados e independentes entre si. A constatação de que os CECs seguem modelos razoavelmente estáveis quando agrupados por patrocinador, relativizou a importância da análise das frequências das categorias. Afinal, essa constatação fez com que o total de 117 contratos pudesse ser reduzido a um conjunto de 29 modelos de CECs e, nesse cenário, a medição das frequências das categorias por vezes

apenas representa a repetição de uma mesma cláusula ou texto no interior de um conjunto de CECs praticamente idênticos.

Contudo, optou-se pela apresentação dos dados obtidos através da análise isolada dos CECs, pois foi preciso considerar que, durante o intervalo de tempo estudado, os modelos passaram por algumas alterações, de maneira que algumas categorias foram introduzidas enquanto outras foram subtraídas. Assim, os dados sobre as frequências alcançadas pelas categorias nas figuras 5, 6 e 7 ilustram o impacto dessas categorias no conjunto dos CECs ao longo do tempo.

Para a apresentação dos dados qualitativos, foram atribuídos códigos aos patrocinadores e aos contratos, com o intuito de garantir o máximo sigilo sobre a identidade dos patrocinadores, pesquisadores e da instituição-alvo.

Os patrocinadores foram identificados por números de quatro dígitos, no formato 0000, esse código foi gerado randomicamente pelo banco de dados e não expressa nenhuma característica do patrocinador.

Já os CECs foram identificados por um código alfanumérico no formato I_000-00/00. A letra “I” indica que o CEC se refere a um estudo com cooperação estrangeira. Os três primeiros números indicam em qual reunião do conselho superior da instituição-alvo o CEC em questão foi apreciado, e os dois dígitos que se seguem ao hífen indicam qual o número de pauta atribuído ao CEC. Com essa informação, é possível localizar os CECs no interior das pautas das reuniões do conselho superior da instituição-alvo. Por fim, os números que se seguem à barra indicam o ano da assinatura do contrato.

Vale destacar que para a exposição e discussão dos resultados qualitativos foram assumidos os seguintes critérios:

- Para a extração de textos e transcrição das cláusulas contratuais, sempre foram considerados os CECs mais recentes dos conjuntos dos respectivos patrocinadores. Essa opção é importante, pois, em várias situações, foram identificados erros nos modelos de contratos mais antigos que foram corrigidos nos modelos assinados mais recentemente. Tal estratégia, obviamente, não tem efeito no caso dos patrocinadores que participaram da amostra com um único contrato.
- Quando o conteúdo de uma cláusula contratual se manteve inalterado no modelo de CEC de um patrocinador, optou-se por citar o contrato mais antigo. Essa informação serviu para demonstrar a persistência de um mesmo conteúdo no interior de um modelo ao longo do tempo. Ou seja, quando for citado um CEC com o código

I_000-00/99 significa que o conteúdo ao qual se faz referência se manteve inalterado do contrato mais antigo até o contrato mais recente.

Por fim, a apresentação dos dados qualitativos não pretende mensurar ou quantificar os erros ou acertos contidos nos CEC e nem afirmar qual patrocinador respeitou mais e qual não respeitou as resoluções. Esses não foram os propósitos que orientaram a realização do presente estudo.

Dessa forma, os dados que serão apresentados a seguir não foram compilados com a finalidade de diagnosticar ou avaliar instituições, empresas, gestores ou pesquisadores isoladamente. Eles pretenderam, antes, revelar erros que são sistemáticos e que afetam o sistema regulatório e de revisão ética das pesquisas clínicas brasileiras como um todo. A finalidade é demonstrar quais são os acertos e, principalmente, quais os erros que ocorrem no interior desse sistema, bem como alertar para sua gravidade.

Portanto, não importa se os erros foram identificados nos CECs de um patrocinador que participou com 16 ou no CEC de um patrocinador teve apenas um contrato na amostra. As questões fundamentais são: saber quais os erros que ocorreram, qual a origem desses erros e quais os possíveis caminhos para evitá-los.

Por isso, não se pretendeu quantificar ou atribuir pesos aos CECs analisados durante a coleta e sistematização dos dados qualitativos.

Cabe resaltar que o padrão de CEC do patrocinador 0013 se destacou por ser muito completo e coerente na relação com as diretrizes brasileiras que deveriam ser observadas ao longo dos ensaios. Esse patrocinador reservou um espaço significativo do conteúdo do seu modelo de CEC para tratar das preocupações relacionadas com a ética em pesquisa.

Considerando a amostra disponível de 117 CEC, o patrocinador 0013 contou com quatro contratos assinados, respectivamente, nos anos 2000, 2001, 2002 e 2003. O modelo de CEC utilizado durante esse tempo é basicamente o mesmo, com a exceção de pequenos ajustes e correções que foram realizadas. Contudo, no exemplar de 2003, foi adicionado ao contrato um documento denominado “Acordo de Estudo Clínico”.

Tal documento, que se somou ao CEC padrão do patrocinador, acrescentou uma série de recomendações e exigências relacionadas à ética em pesquisa, a maior parte delas relacionadas com o processo de aprovação do protocolo, estabelecendo a submissão das atividades de pesquisa às exigências do CEP e das

autoridades regulatórias nacionais.

É importante citar e comentar esse exemplo, pois ele demonstra que a preocupação em garantir a coerência entre os contratos e as diretrizes éticas brasileiras dependeu, basicamente, do interesse do patrocinador ou da sua ORPC. O modelo adotado em 2000 pelo patrocinador 0013 já continha referência às resoluções do Conselho Nacional de Saúde, em uma clara demonstração de adesão e respeito a tais orientações. Diante disso, cumpre concluir que adotar ou não as diretrizes brasileiras como uma referência para a elaboração dos CEC dependeu apenas do interesse das empresas. Ao mesmo tempo, os erros identificados até o momento e aqueles que serão mostrados adiante sugerem uma associação entre as práticas equivocadas dos diferentes agentes envolvidos na condução dos ensaios clínicos e de falhas sistemáticas no processo regulatório.

5.2.1 Categorias relativas à proteção e segurança dos sujeitos participantes

Esse tópico reúne as categorias que foram estabelecidas a partir das principais recomendações feitas para garantir a proteção e a segurança dos voluntários da pesquisa pelas resoluções do CNS, como resume o quadro 1. Considerando o predomínio de ensaios de fase III entre os CECs (ver tabela 1.1), os riscos envolvidos passam a representar uma preocupação significativa e devem ser objeto de um detalhado plano de prevenção de danos aos sujeitos e, diante de sua ocorrência, deverá existir um plano de resgate e tratamento para saná-los e restabelecer a saúde dos voluntários afetados. Daí a importância das categorias aqui em análise.

Como demonstra a figura 5, a categoria que encerra de forma mais específica essa preocupação não foi muito frequente nos CECs analisados.

Foi nesse grupo de categorias que se registrou a categoria com maior frequência em toda a pesquisa: a categoria “confidencialidade e sigilo”, que esteve presente em mais de 98% dos CECs analisados.

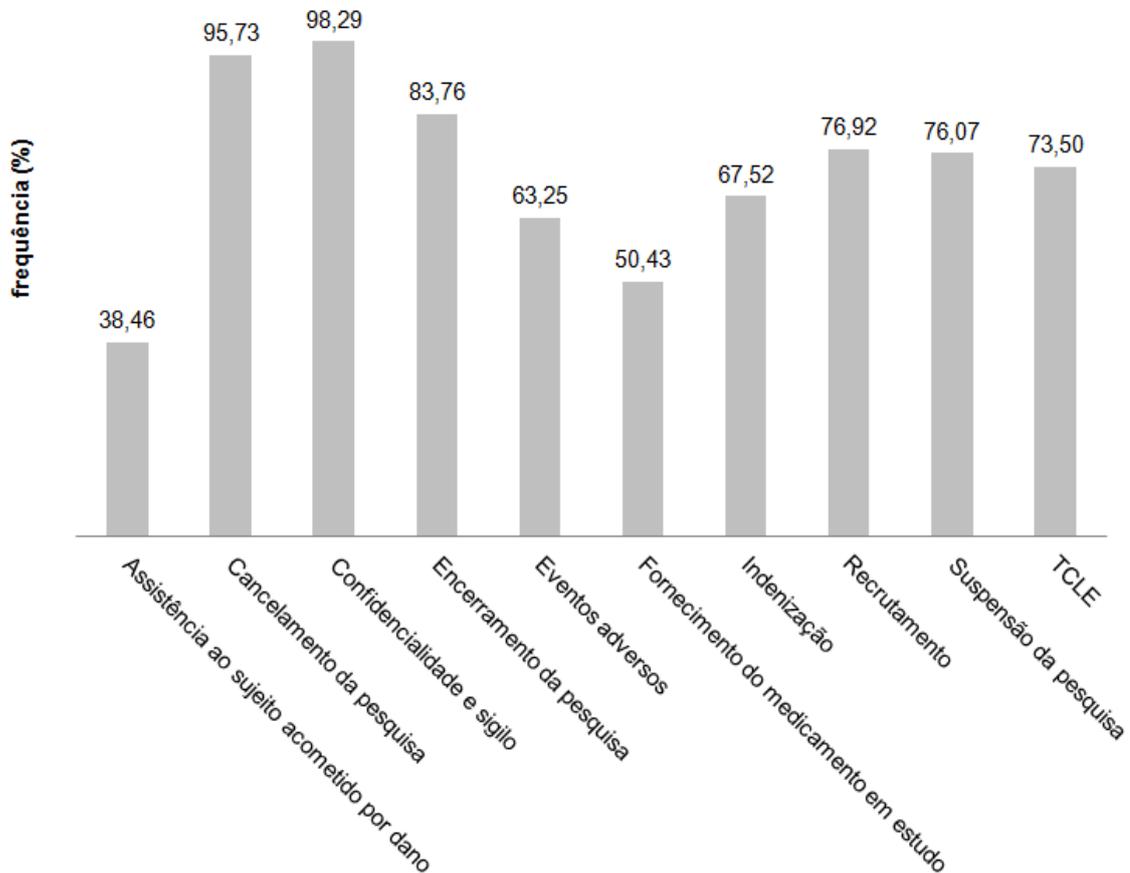


Figura 5 - Frequência das categorias relacionadas com o tema "proteção e segurança dos sujeitos participantes" nos contratos analisados (n = 117)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Para melhor exposição dos dados, a apresentação deles será realizada de acordo com cada uma das categorias analíticas, nas seções seguintes.

5.2.1.1 Resultados para a categoria analítica "assistência ao sujeito acometido por dano"

De acordo com a Res. CNS 196/96, em seu item V.5, "o pesquisador, o patrocinador e a instituição devem assumir a responsabilidade de dar assistência

integral às complicações e danos decorrentes dos riscos previstos” (1) e, como um complemento ou correção da sentença anterior, o item V.6 afirma que “os sujeitos da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano previsto ou não no TCLE e resultante de sua participação, além do direito à assistência integral, têm direito à indenização” (1). Para o momento, o ponto central da discussão é o tema da assistência, uma vez que a indenização será tratada em categoria específica, embora a associação entre as duas tenha sido sempre observada nos CECs.

Por fim, destaca-se que o item IV.3.g da Res. CNS 196/96 exige que sejam adotadas e descritas no protocolo as medidas e meios adequados de proteção e assistência para eventuais danos ao voluntário do estudo (1). Todas essas exigências e definições de responsabilidades são reforçadas pelo item III.1 da Res. CNS 251/97 (3) e são foram essas as que foram reunidas sob a categoria analítica “assistência ao sujeito acometido por dano”, que foi identificada em 38,46% dos CECs analisados.

Apesar de uma frequência relativamente baixa, o modo como o tema foi abordado em alguns casos chamou a atenção.

De modo geral, nos CECs nos quais o tema foi considerado coerente e concordante com as disposições das resoluções do CNS, havia a previsão de que os patrocinadores se responsabilizariam pelo pagamento de procedimentos adicionais ao protocolo de pesquisa e que fossem necessários para atender sujeitos vitimados por eventos adversos. Também havia a indicação de que o pesquisador principal deveria relatar a ocorrência os representantes do patrocinador e tomar as ações e cuidados necessários para reestabelecer a saúde dos participantes.

Esses termos nem sempre coexistiram em um mesmo CEC. Em certos modelos de CEC, apenas um deles foi localizado, enquanto em outros os dois foram localizados.

Um exemplo de conteúdo sobre esse tema extraído do CEC I_181-116/04, do patrocinador 0029, afirma que:

Todas as despesas razoáveis e costumeiras em que o PESQUISADOR PRINCIPAL incorrer, relacionadas com o diagnóstico de uma ocorrência adversa comprovadamente decorrente da droga objeto do estudo ou um procedimento dos protocolos, e todas as despesas razoáveis e costumeiras em que o PESQUISADOR PRINCIPAL incorrer, relacionadas ao tratamento do paciente, se a PATROCINADORA determinar, após consulta com o

PESQUISADOR PRINCIPAL, que a ocorrência adversa decorra da administração da droga do estudo ou aos protocolos, serão reembolsadas pela PATROCINADORA, mediante apresentação de documentação comprovando as despesas (*sic*)⁵.

Em outros casos, o texto do CEC previa apenas a obrigação do investigador de informar imediatamente o patrocinador nos casos em que “a saúde dos pacientes seja prejudicada”, como no caso do CEC I_182-56/04 do patrocinador 22.

Já nos casos considerados conflitantes com as disposições brasileiras, destacaram-se os contratos do patrocinador 0001, que somaram 12 CECs assinados entre 1999 e 2004. Ao longo desse período, o modelo de CEC permaneceu praticamente inalterado, salvo por mudanças muito pequenas e irrelevantes, que não justificam reconhecer uma mudança na estrutura do documento.

Em todos os CECs desse patrocinador, a indicação da assistência diante da ocorrência de danos sempre esteve incluída em uma cláusula de redação extremamente confusa e destinada a estabelecer a responsabilidade jurídica do patrocinador em relação ao investigador e ao centro de pesquisa diante de pedidos de indenização ou de outras demandas jurídicas resultantes de danos ou custos decorrentes da aplicação do protocolo. Extraído do CEC I_185-30/04, o texto da cláusula é o seguinte:

O PATROCINADOR indenizará, defenderá e salvará a INSTITUIÇÃO, suas empresas afiliadas e seus diretores, administradores, dirigentes, funcionários, e agentes, e o PESQUISADOR e cada um dos COLABORADORES, de e contra quaisquer reivindicações, causas de pedir, processos, responsabilidades, danos e custos (incluindo, sem limitação, o custo médico e cuidados na medida não coberta pelo seguro, ou cobertura pelo governo ou por outro terceiro, de um paciente do Estudo) fundamentados em lesão corporal (incluindo morte) de qualquer paciente do Estudo ou danos à propriedade, lesões e danos sofridos como resultado direto da administração da droga do Estudo de conformidade com o Protocolo, exceto na medida em que essas reivindicações, causas de pedir, processos, responsabilidades, danos e custos sejam atribuíveis (*sic*) [...]

⁵ Em todos os momentos em que foi necessária a transcrição de trechos dos CECs, elas trouxeram o texto integral e idêntico ao consultado na fonte, seguidos da indicação (*sic*). Alguns elementos gráficos (palavras e sentenças com letras maiúsculas) foram reproduzidos, enquanto outros (negrito, itálico e/ou sublinhado) somente foram reproduzidos quando exerciam a função de destacar, ressaltar ou distinguir determinado período, palavra ou expressão.

A baixa qualidade do texto dificultou sua compreensão, o que exigiu esforço interpretativo. Em princípio, não existem dúvidas de que o sujeito ativo da frase é o patrocinador. Já os verbos são “indenizar”, “defender” e “salvaguardar”, e estão sempre dirigidos à instituição, suas empresas afiliadas, seus diretores, administradores, dirigentes, funcionários, agentes, o pesquisador e os colaboradores. Os objetos são reivindicações, causas de pedir, processos, responsabilidades, danos e custos, sendo que esses últimos e a sua descrição entre parênteses é que de fato interessam para a análise da categoria em questão.

Considerando as possibilidades que essas estruturas proporcionam e decidindo por exclusão, o objeto “danos e custos” não parece um complemento adequado para os verbos defender e salvaguardar, independentemente de serem aplicados como transitivos diretos ou indiretos. Resta, portanto, o verbo indenizar.

Dito isso e realizando um processo de síntese, seria correto reescrever o período, considerando apenas o objeto direto “danos e custos”: o patrocinador indenizará a instituição, suas empresas afiliadas, seus diretores, administradores, dirigentes, funcionários, agentes, o pesquisador e os colaboradores dos danos e custos fundamentados em lesão corporal de qualquer paciente do estudo e danos sofridos como resultado direto da administração da droga do estudo de conformidade com o protocolo.

Reconhecendo que a frase acima expressa exatamente o sentido original do texto e apenas foi reescrita de acordo com as regras elementares da língua portuguesa, e que foram retirados objetos complementares dos verbos defender e salvaguardar, cabe agora analisar a descrição do que se considera “danos e custos”.

De acordo com o texto original, na definição de danos e custos incluem-se “sem limitação, o custo médico e cuidados na medida não coberta pelo seguro, ou cobertura pelo governo ou por outro terceiro, de um paciente do Estudo (*sic*)”.

Novamente o texto exige um grande esforço interpretativo e, do mesmo modo, demanda a correção do que parecem ser erros graves do uso da língua portuguesa e que geram dificuldades na compreensão da mensagem que pretende transmitir. Seguindo o bom senso, a frase poderia ser reescrita da seguinte forma: [...] danos e custos (incluindo, sem limitação, o custo do tratamento médico e dos cuidados à medida que não cobertos pelo seguro ou cobertos pelo governo ou por outro terceiro, de um paciente do estudo).

Reescrita desse modo e inserida em seu contexto, teríamos a seguinte frase:

o patrocinador indenizará a instituição, suas empresas afiliadas, seus diretores, administradores, dirigentes, funcionários, agentes, o pesquisador e os colaboradores dos danos e custos (incluindo, sem limitação, o custo do tratamento médico e dos cuidados à proporção que não cobertos pelo seguro ou cobertos pelo governo ou por outro terceiro, de um paciente do estudo) fundamentados em lesão corporal de qualquer paciente do estudo e danos sofridos como resultado direto da administração da droga do estudo de conformidade com o protocolo. Ainda assim, admitindo-se que o sentido da subordinação é condicional, a locução ‘à medida que’ ou ‘à proporção que’ não seria a mais adequada na língua portuguesa, e poderia ser substituída por ‘desde que’.

O que mais se destaca, nesse caso, é a possibilidade de se entender que os custos com o tratamento médico dos pacientes do estudo que sofrerem alguma lesão decorrente do uso do medicamento somente serão indenizados na hipótese de não serem cobertos por seguro, pelo governo ou por um terceiro que possam garantir a reparação de tal dano.

De outro modo, depois de decifrada, a cláusula em questão estabelece uma condição ou uma relação de proporcionalidade entre a indenização a ser paga pelo patrocinador e outros tipos de fonte de reparação desses custos com os tratamentos médicos. Se outros meios forem possíveis ou se houver cobertura do seguro, a indenização pelo patrocinador não seria necessária.

Essa controvérsia inexistiria se o ensaio estivesse acontecendo em um hospital privado, pois certamente esses custos não seriam absorvidos pelo centro de estudo. Contudo, o fato de os ensaios terem sido realizados em um hospital universitário conveniado com o SUS, muda em absoluto o impacto desse texto e de seus possíveis desdobramentos. Levanta, inclusive, uma questão preocupante: quais as garantias que são adotadas atualmente para evitar que o SUS absorva custos relacionados à recuperação de voluntários de ensaios clínicos?

Embora a cláusula que expõe as condições mínimas para a manutenção da responsabilidade do patrocinador seja de difícil compreensão, seus complementos, que descrevem os critérios de exclusão dessa responsabilidade, são absolutamente claros e compreensíveis. Por exemplo, o parágrafo que versa sobre as condições para a exclusão da responsabilidade de pagamento para o tratamento médico em caso de danos ao voluntário, afirma claramente que tais tratamentos não serão pagos no caso de “a doença primária do paciente ou qualquer doença simultânea

não ser causada pela participação do paciente em questão no Estudo (*sic*)”.

Independentemente da intenção dos autores do documento, é muito preocupante a constatação de que 12 contratos de ensaios clínicos foram assinados ao longo de cinco anos e em todos eles se manteve a mesma cláusula, que abrange um tema crucial, redigida da mesma forma confusa e suscetível à interpretação de que, quando viável, os danos à saúde do voluntário sejam reparados às expensas do SUS ou de um terceiro inominado.

Outro destaque relacionado ao problema aqui apresentado é a qualidade das traduções dos CECs. Enquanto alguns CECs estavam acompanhados da declaração ou foram redigidos no formulário timbrado de um tradutor público, outros eram traduções visivelmente amadoras e de qualidade ruim.

Por exemplo, no CEC I_174-91/03 do patrocinador 0025, assinado em 2003 e mediado por uma ORPC, o texto do contrato era apresentado em dois idiomas: o inglês e o português. Utilizando uma formatação razoavelmente comum nesses casos de CECs bilíngues, os textos foram dispostos em colunas, de maneira que o parágrafo com o original em inglês ficou alinhado com o do texto em português, permitindo a rápida comparação entre os dois.

Nesse CEC, uma cláusula destinada ao tema dos cuidados que deveriam ser dispensados às informações confidenciais, continha o seguinte texto em inglês:

NSTITUTION⁶ /INVESTIGATOR agrees not reveal such CONFIDENTIAL INFORMATION to third parties, other than those employees with a need to know, e.g., members of the IRB/IEC, and physicians, nurses or employees directly involved in conducting the Study; and shall safeguard the CONFIDENTIAL INFORMATION with the degree of care normally afforded CONFIDENTIAL INFORMATION (*sic*).

Já ao lado, no texto em português correspondente, lia-se:

A INTITUIÇÃO/PESQUISADOR concorda em não revelar esse tipo de INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL a terceiras partes, que não tenham necessidade de saber, por exemplo, membros do Comitê de Ética (CEP), e médicos, enfermeiros ou funcionários diretamente atingidos na condução do Estudo; e deverá guardar a INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL com o grau de cuidado normalmente oferecido à INFORMAÇÃO CONFIDENCIAL (*sic*).

⁶ No texto original a palavra *institution* estava sem a letra i.

Esse não é um caso isolado e, como se pode observar, a comparação entre os textos demonstra pouca preocupação com a qualidade da tradução e, em consequência disso, uma completa alteração no sentido do texto original. Enquanto nele existe a restrição do acesso às informações confidenciais a terceiros (“*agrees not reveal such confidential information to third parties*”), seguido do elenco das pessoas que deveriam ser consideradas uma exceção a essa restrição (“*other than those employees with a need to know*”, por exemplo, membros do CEP e demais pessoas diretamente envolvidas no estudo) e que, portanto, poderiam ter acesso a essas informações, na tradução, lê-se que essas mesmas pessoas são exemplos de terceiros que não têm necessidade de conhecer tais informações.

Assim, pode-se inferir que o problema identificado na cláusula de indenização do CEC I_185-30/04, analisado anteriormente, seja originado por uma falha de tradução semelhante à descrita acima (hipótese não confirmada, já que aquele CEC estava apenas em português).

Na história recente do Sistema CEP/Conep, erros na tradução de documentos que compunham o pacote regulatório já foram a causa de problemas sérios envolvendo principalmente o desrespeito às diretrizes éticas que regulam a pesquisa com humanos no Brasil, como no caso do projeto de pesquisa “Heterogeneidade de vetores e malária no Brasil” (14,43–45). Essa situação foi adequadamente debatida e analisada por Garrafa e Lorenzo, naquele que foi o único artigo acadêmico publicado sobre esse evento (14). Justamente por isso deve ser objeto de preocupação das entidades regulatórias.

A discussão sobre a assistência ao sujeito acometido por dano decorrente da participação em estudos clínicos é particularmente importante em contextos de flagrante vulnerabilidade social, como no caso do Brasil, fundamentalmente porque essa situação potencializa a suscetibilidade dos sujeitos socialmente vulneráveis aos riscos inerentes aos ensaios clínicos (46). Disso decorre, inclusive, a necessidade de adoção de parâmetros diferenciados de classificação e procedimentos para minimização de riscos (46).

Para concluir, no CEC I_191-76/05 do patrocinador 0026, existe uma observação específica sobre esse assunto, que afirma “na medida em que os termos e as condições das versões em inglês e em português do presente Contrato entrarem em conflito, os termos, as condições e a interpretação da versão em inglês prevalecerão”.

5.2.1.2 Resultados para a categoria analítica “cancelamento da pesquisa”

Como demonstra a figura 5, essa categoria esteve presente em praticamente todos os contratos analisados. Mesmo nas resoluções do CNS, o cancelamento da pesquisa se confunde com a suspensão e o encerramento, e essa fragilidade conceitual também foi encontrada nos CECs.

Segundo o manual operacional para CEPs da Conep, por cancelamento da pesquisa deve-se compreender qualquer interrupção do estudo que se der antes ou durante o período de recrutamento ou da efetiva coleta de dados ou início dos testes clínicos (47). Ou seja, ocorre o cancelamento do protocolo quando nenhum sujeito foi submetido ao tratamento e o estudo será prematuramente encerrado. É uma situação muito distinta da suspensão, em que os sujeitos estão em tratamento e o estudo precisa ser interrompido momentaneamente ou definitivamente enquanto está em andamento (47).

Nos CECs, de maneira predominante, essa categoria esteve relacionada diretamente ao recrutamento de sujeitos para os ensaios. A estrutura dos textos sobre o cancelamento sempre seguiu uma lógica que estabelece metas mínimas de recrutamento e também foram formulados em cláusulas que tratavam o cancelamento como uma prerrogativa ou um direito reservado ao patrocinador.

Em nenhum dos CECs avaliados havia a indicação de que deveria ser feita a comunicação do cancelamento ao CEP. Entre os procedimentos previstos para o cancelamento do protocolo, os mais comuns diziam respeito ao pagamento dos custos com o processo de recrutamento, à devolução de valores já repassados ou de equipamentos cedidos por empréstimo pelo patrocinador ao centro.

Entre os contratos do patrocinador 0013, foi identificada uma cláusula que demonstrava uma elevada vinculação entre o CEC e os procedimentos regulatórios do Sistema CEP-Conep. De acordo com ela, “caso não seja obtida a aprovação do CEP o estudo será cancelado” (CEC I_176-101/03), ação que, segundo o manual operacional da Conep, classificaria o protocolo como um protocolo retirado (47).

Para análise da categoria “cancelamento”, outro exemplo razoável de seu uso foi dado pelo patrocinador 0004. De acordo com o seu CEC I_143-99, a categoria aparece do seguinte modo:

A [nome do patrocinador] terá o direito de cancelar o Ensaio a qualquer momento, mediante aviso por escrito à [nome da instituição-alvo]/CENTRO DE PESQUISAS e ao INVESTIGADOR, nas seguintes circunstâncias:
se reações adversas sérias ao medicamento de Ensaio em estudos em seres humanos ou em animais indiquem a descontinuidade do Ensaio;
se a [nome do patrocinador] desejar descontinuar o Ensaio ou a inclusão de pacientes por razões comerciais;
se houver razão para acreditar que o Ensaio não poderá ser concluído satisfatoriamente, incluindo, porém não limitando a razão de que número insuficiente de Sujeitos foram incluídos ou que centros insuficientes foram encontrados em tempo hábil (*sic*).

De toda a forma, o modo como a categoria “cancelamento” foi tratada nos demais contratos não pode ser considerado equivocado, afinal, nem mesmo as resoluções do CNS são precisas ao tratar do assunto. O que fica é a necessidade de que se estabeleça um quadro conceitual apropriado, definindo e diferenciando com precisão os conceitos de cancelamento, suspensão e encerramento.

5.2.1.3 Resultados para a categoria analítica “confidencialidade e sigilo”

A categoria confidencialidade e sigilo foi a mais frequente nos CECs, como é possível constatar nas figuras 5, 6 e 7. Essa categoria não só foi a mais frequente como também foi o conteúdo mais abrangente dos CECs. Ou seja, sempre apareceu como um dos assuntos mais detalhados.

Contudo, no padrão de CEC de poucos patrocinadores ela foi aplicada no tratamento dos dados ou das informações relativas aos participantes do estudo, conforme o preconizado pelas diretrizes éticas brasileiras. Na maioria das vezes, as cláusulas de confidencialidade estabeleciam as condições para o uso e permuta dos dados e informações entre o patrocinador, o pesquisador e o centro de pesquisa.

Nos casos em que se constatou a aplicação da categoria do modo consoante com o exposto na Res. CNS 196/96, seu uso foi adequado, como será demonstrado na sequência.

Tomando como exemplo o padrão de CECs do patrocinador 0004, no I_143-99/00 foi previsto que os dados dos participantes do estudo em documentos ou registros médicos terão sua “confidencialidade garantida tanto quanto praticável”. No mesmo documento, em passagem que discorria sobre a necessidade de controle de

acesso aos registros médicos dos participantes do ensaio, constava a observação de que tal acesso deveria ser concedido “até o legalmente permitido”.

Já o patrocinador 0003, no CEC I_178-06/03, estabeleceu que

[...] em relação aos registros médicos das pessoas, as partes concordam em manter em total sigilo a identidade dos pacientes, de acordo com as leis, as normas e os regulamentos aplicáveis, exceto quando houver necessidade de divulgação às agências regulatórias como parte do processo de aprovação do estudo.

Novamente o CEC do patrocinador 0013 chamou atenção, tratando de maneira específica a questão da confidencialidade, do sigilo dos dados e da identidade dos pacientes relacionados com o ensaio. Como dito anteriormente, esse patrocinador adicionou um documento complementar ao seu padrão de CEC e nele consta o que segue sobre essa questão:

Informações confidenciais clínicas e relacionadas aos pacientes podem tornar-se conhecidas pelos empregados da [nome do patrocinador] como resultado dos seus deveres com relação a este estudo clínico. A [nome do patrocinador] exige que os empregados mantenham todas as informações na mais estrita confidencialidade, e não revelem, divulguem ou de outra forma comuniquem tal informação para quaisquer terceiros fora da [nome do patrocinador], ou para outros empregados da [nome do patrocinador] que não tenham relação com o Estudo.

Contudo, o trabalho de pesquisa sobre categoria revelou sérios problemas, principalmente quando ela esteve associada à categoria “divulgação dos resultados”. Alguns desses problemas serão expostos aqui e outros, em especial os relacionados à publicação dos dados, serão discutidos na seção destinada às outras categorias citadas.

Uma parte considerável dos patrocinadores se valeu das cláusulas de confidencialidade para impor importantes limites ao uso e, principalmente, à divulgação dos dados. A justificativa para tal imposição sempre foi a proteção da propriedade intelectual. No CEC I_176-101, do patrocinador 0003, foi acordada uma “multa compensatória correspondente a 100 vezes o valor total do Estudo Clínico” para ressarcir o patrocinador por prováveis prejuízos, caso a instituição

desrespeitasse uma cláusula específica de confidencialidade.

Porém, em determinados momentos, os limites impostos pareceram abusivos, principalmente considerando o fato de os ensaios terem sido conduzidos por uma universidade pública e com pacientes do SUS.

Em princípio, quase todos os patrocinadores incluíram o contrato de ensaio clínico entre os itens protegidos pelas cláusulas de confidencialidade, que tinham validade de 10 a 15 anos. Isso explica a dificuldade encontrada para a obtenção dos documentos utilizados no presente estudo. Ou seja, os contratos assinados pelas instituições públicas estão submetidos à confidencialidade imposta pelos patrocinadores.

É compreensível que se estabeleça limites claros e objetivos para preservar informações sensíveis ao desenvolvimento de um novo medicamento, o que explica a preocupação com a manipulação do protocolo de pesquisa e, principalmente, com a brochura do pesquisador. Contudo, é muito difícil compreender as razões para justificar a inclusão dos contratos de ensaios clínicos entre essas informações. Afinal, como foi demonstrado anteriormente, as informações guardadas por esses documentos são importantes referências para a avaliação do panorama da pesquisa clínica no país. E, além disso, uma instituição pública não pode assinar contratos cujos termos devam ser mantidos em segredo.

Ainda assim, foram identificadas cláusulas como a do CEC I_187-55/04 do patrocinador 0010, que acorda que:

Toda a documentação fornecida pela [nome do patrocinador], inclusive o presente contrato, é de caráter estritamente confidencial, ficando vedada a sua divulgação tanto para o meio médico como para a imprensa falada e escrita.

Outro exemplo é o disposto no CEC I_134-69/99 do patrocinador 0005, que afirma, em um dos parágrafos de sua cláusula de confidencialidade, que “os termos deste Acordo, incluindo, mas não limitado aos termos financeiros, devem também serem considerados Informações Confidenciais (*sic*)”. Embora, na sequência, existisse a previsão de que tais dados poderiam ser revelados mediante exigência legal, ainda é curiosa a preocupação em manter em sigilo o montante de recursos

investidos em uma instituição pública. A mesma situação foi identificada no CEC I_174-91 do patrocinador 0025, que afirmava que:

A INSTITUIÇÃO/PESQUISADOR considerará toda a informação do orçamento como confidencial e discutirá essa informação exclusivamente com [nome da ORC] e/ou com o PATROCINADOR. Qualquer discussão sobre este Contrato ou os termos do orçamento dele com qualquer outra parte pode resultar na descontinuação do Estudo na INSTITUIÇÃO (sic), com nenhuma outra obrigação para o PESQUISADOR e a INSTITUIÇÃO.

Em contrato do patrocinador 0014, mediado por uma ORCP, foi encontrada uma cláusula de publicidade, que cerceia a instituição-alvo de, inclusive, mencionar o nome ou sua associação com o patrocinador ou da ORCP, conforme abaixo:

A [nome da ORCP] e o Patrocinador poderão usar, fazer referência e divulgar reproduções de artigos científicos, médicos e outros artigos publicados que revelam o nome da [nome da instituição-alvo] de modo consistente com as leis de direitos autorais do E.U.A., desde que, no entanto, esse uso não constitua um endosso de qualquer produto ou serviço comercial pela [nome da instituição-alvo]. A [nome da instituição-alvo] não revelará a existência deste Contrato ou da sua associação com a [nome da ORCP] ou com o Patrocinador sem a expressa aprovação por escrito da parte cujo nome for objeto de possível revelação (CEC I_146-52/00).

E ainda, como será discutido em detalhes posteriormente, as regras adotadas para nortear as questões que pudessem envolver direitos autorais foram as leis norte-americanas.

Em algumas situações, a questão é tão séria que certos patrocinadores estabelecem que quaisquer comunicações ou manifestações do pesquisador sobre o ensaio clínico devem ser mediadas por agentes do patrocinador. É o que aponta o trecho abaixo, retirado do CEC I_163-131/01 do patrocinador 0007 e mediado por uma ORPC:

Comunicados para Imprensa. [nome do patrocinador] deverá aprovar por escrito textos de divulgação a imprensa feitas pela Instituição e pelo Investigador em relação ao Estudo ou Drogas do Estudo antes que os textos sejam liberados.

Solicitações da mídia e de analistas financeiros. Durante ou após o Estudo a Instituição e o Investigador poderão receber solicitação de informações de jornalistas ou analistas financeiros. [nome do patrocinador] solicita que a Instituição e o Investigador consultem o Departamento de Comunicações Corporativas da empresa antes de responder a tais solicitações (sic).

Ou seja, a assessoria de imprensa do patrocinador deverá ser consultada antes de qualquer manifestação pública sobre a pesquisa. Certamente, esse tipo de recurso é bem pouco afeito a qualquer princípio de autonomia científica e impõe ao pesquisador regras bastante semelhantes às que devem ser impostas aos funcionários do patrocinador.

O ponto em debate aqui é a autonomia científica do pesquisador e da instituição-alvo e não a segurança ou o cuidado com a identidade ou com os dados do sujeito da pesquisa. Em praticamente todos os CECs, as cláusulas comentadas acima convivem com outras que são explícitas ao indicarem que as informações confidenciais poderiam ser utilizadas para garantir a segurança dos sujeitos da pesquisa, conforme o exemplo abaixo:

[...] a Contratada e o Investigador Principal devem manter segredo e confidencialidade sobre toda a informação fornecida pelo Contratante ou gerada durante ou em consequência do Protocolo, e não devem divulgar ou usar informação para fins além dos previstos no Protocolo, ou do que dor razoavelmente necessário para cumprir as exigências aceitas pelos princípios da boa prática clínica e da ética médica, em relação ao tratamento dos pacientes (CEC I_175-74/03, patrocinador 0026).

Assim, o que se pode supor sobre esse tema em particular é que, de um lado, houve um importante processo de incorporação dos referenciais éticos e das preocupações com a salvaguarda da saúde dos sujeitos de pesquisa nos contratos de ensaios clínicos. Por outro lado, ainda é bastante questionável o impacto ou a relevância científica que a participação nesse tipo de ensaio representa. Afinal, enquanto a autonomia no julgamento médico é mantida e respeitada, a autonomia do pesquisador parece simplesmente não existir, quando o assunto é o uso dos dados e informações produzidas por esses ensaios.

A imposição de severas cláusulas de confidencialidade e sigilo sobre as informações produzidas no estudo contrastam com o pressuposto corrente de que a participação dos pesquisadores brasileiros em ensaios clínicos seria uma etapa importante de capacitação e qualificação para o desenvolvimento de uma malha genuinamente nacional de pesquisa clínica. A pressuposição de que o “incentivo e o financiamento” (40) fornecidos pelas empresas multinacionais são fundamentais para o desenvolvimento dessa competência nacional carece de fundamentação e,

principalmente, de dados que demonstrem os reais ganhos que esse tipo de parceria proporciona às instituições, aos pesquisadores e aos usuários do SUS.

Além disso, essa discussão coloca em evidência a importante, porém nebulosa, relação entre os instrumentos de proteção da propriedade intelectual dos dados gerados no ensaio e a contrapartida científica e social da mobilização de recursos humanos e materiais públicos na realização dos ensaios clínicos.

Entre os fatores que contribuem para aumentar a participação dos países em desenvolvimento no *market share* das pesquisas farmacêuticas, é frequente a indicação de que um sistema jurídico e político eficaz e regido por legislação atualizada e bem definida para a proteção da propriedade intelectual (48,49). Contudo, a discussão sobre a propriedade intelectual no caso específico dos ensaios clínicos merece um debate qualificado e o estabelecimento de regras transparentes, principalmente, para regular a distribuição dos benefícios e para limitar a imposição indiscriminada de cláusulas de sigilo e confidencialidade.

Vale apontar que o debate envolvendo a proteção da propriedade intelectual e a capacidade nacional de produção de fármacos é crucial no contexto do SUS, onde as “políticas públicas de distribuição universal e gratuita” de medicamentos se confrontam com “as condições de monopólio de produção” (50) e, por que não, no monopólio dos processos de pesquisa e desenvolvimento. Nesse sentido, alguns autores (51) apontam para uma saída interessante: o uso do artigo 30 do *Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio* (Acordo TRIPS), que versa sobre o uso experimental de informações patenteadas. De acordo com os autores, o uso experimental “refere-se à possibilidade de exploração do objeto patentado para fins de investigação científica. Essa flexibilidade promove o aproveitamento da informação revelada pelo detentor da patente para fins de pesquisa” (51).

Em outras palavras, o uso das informações obtidas durante o estudo pelas instituições e pelos pesquisadores brasileiros para fins de pesquisa não viola o tratado internacional que rege a posição dos membros da Organização Mundial do Comércio. Essa situação apenas reforça o caráter questionável das imposições de confidencialidade e sigilo observadas nos contratos analisados, reforçando a posição de autores (14) que criticam a posição das indústrias farmacêuticas, ao adotarem parâmetros desiguais para a condução dos ensaios clínicos em diferentes regiões do planeta (*double standards*). A correta negociação da distribuição dos

benefícios no plano dos ensaios clínicos é um importante elemento no avanço da apropriação tecnológica pelos pesquisadores e pelas instituições nacionais.

A análise dos CEC demonstra que, apesar dos esforços nacionais para a ampliação da capacidade material e pessoal de participação e execução de ensaios clínicos (52) e para garantir o direito fundamental da população de ter acesso aos medicamentos (53), ainda é necessário encontrar caminhos para formalizar a apropriação tecnológica e ajustar os referenciais regulatórios, de maneira que expressem e garantam essa apropriação.

5.2.1.4 Resultados para a categoria analítica “encerramento da pesquisa”

Assim como a categoria “cancelamento da pesquisa”, foram comuns cláusulas nos CECs que versavam sobre o encerramento do estudo. Esse tema sempre esteve associado às questões do cancelamento e da suspensão do ensaio. Como exposto anteriormente, as resoluções do CNS também não fazem uma distinção precisa sobre eles, o que provoca alguns equívocos e, principalmente, o uso indiscriminado dos conceitos, como se fossem sinônimos, o que é incorreto.

Em todos os contratos nos quais a categoria foi encontrada, havia uma clara identificação da data aproximada (geralmente no formato mm/aaaa) ou do prazo máximo (expresso comumente em número de meses) para o encerramento do estudo. Em alguns poucos casos, o CEC se restringia a informar que “o contrato ficará vigente até a conclusão do estudo”, sem indicar uma data ou prazo específico e, provavelmente, considerando como referência o cronograma do protocolo.

É interessante destacar que alguns patrocinadores adicionam aos CECs um cronograma detalhado das atividades dos ensaios, principalmente com a finalidade de descrever a programação de desembolso do financiamento em função das etapas de desenvolvimento dos ensaios.

Em muitos casos, foi observado o uso da expressão “encerramento antecipado” ora para designar o cancelamento do ensaio, ora para designar sua suspensão momentânea ou definitiva (assuntos que serão explorados adiante) e, nessas situações, havia a descrição das etapas a serem cumpridas para a rescisão do contrato.

Diferentemente do cancelamento, que não envolve grandes entraves administrativos ou regulatórios, justamente pelo fato de o tratamento não ter se iniciado, o encerramento do estudo é um momento importante no processo regulatório, principalmente pela entrega do relatório final do ensaio. Nesse tema, o jogo de palavras e a imprecisão conceitual exercem novamente um papel fundamental.

Ao término do estudo, a Res. CNS 196/96 exige a entrega do relatório final da pesquisa e, obviamente, seus resultados. Em essência, a única exigência feita aos pesquisadores é que elaborem e apresentem “os relatórios parciais e finais” (1) e que forneçam os “relatórios periódicos dentro dos prazos estipulados pelo CEP havendo, no mínimo, relatório semestral e final” (1). Já dos CEPs, a Res. CNS 251/97 exige que solicitem “ao pesquisador principal os relatórios parciais e final, estabelecendo os prazos (no mínimo um relatório semestral) de acordo com as características da pesquisa” (1). Ora, por se tratarem de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira, aquilo que se pode denominar de “relatório final” não é tão evidente assim.

Na Res. CNS 292/99, a única menção ao relatório está no item VI, que exige que “durante o decurso da pesquisa os patrocinadores e pesquisadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa (CEP), informações relevantes de interesse público, independentemente dos relatórios periódicos previstos” (1). Enquanto, na Res. CNS 346/05, não existe nenhuma referência aos relatórios.

Sempre ciosa do protocolo de pesquisa, a Conep ignorou o debate sobre a configuração dos relatórios finais dos estudos multicêntricos internacionais.

Esse desenho de estudo permite que se possa considerar a existência de pelo menos três tipos de relatórios finais: relatório final compreendido como a síntese dos resultados obtidos em um único centro de pesquisa; relatório final compreendido como a síntese dos resultados obtidos em todos os centros de pesquisa que participaram do estudo no Brasil; e, por fim, o relatório final pode ser entendido como o documento que apresenta os dados obtidos pelo ensaio em todos os centros participantes no mundo.

Segundo as atuais exigências da Conep, a opção por um deles é facultada ao pesquisador, à instituição ou ao patrocinador. A Conep é absolutamente omissa sobre o tema. Obviamente, cada um desses documentos terá um poder de exposição dos dados e dos resultados obtidos, principalmente por se tratarem, na

maioria das vezes, de pesquisas de fase III.

O mais interessante é que, mesmo sem uma orientação clara das diretrizes éticas brasileiras, alguns contratos traziam uma cláusula garantindo não só o direito do pesquisador brasileiro a ter uma cópia do relatório final mundial do ensaio mas também assumindo o compromisso perante o pesquisador brasileiro de lhe enviar um rascunho desse relatório para leitura, comentários e aprovação, antes de sua conclusão.

Uma cláusula do CEC I_194-50/05 do patrocinador 0004, afirma que “o relatório final do Ensaio deve ser assinado pelo INVESTIGADOR. Quando o relatório for preparado pela [nome do patrocinador], o INVESTIGADOR o assinará após ter aprovado o conteúdo do mesmo, não podendo ser tal aprovação negada sem razão técnica”.

Outro CEC, o I_181-116/04 do patrocinador 0029, é ainda mais específico quanto a esse compromisso, declarando que:

Os resultados do estudo serão relatados em um único Relatório de Estudo Clínico. Esse relatório será preparado pelo patrocinador de acordo com os Procedimentos de Operação Padrão e conterá dados oriundos de todos os centros participantes. O relatório final será fornecido a todos os investigadores que tenham contribuído com indivíduos ao estudo e às autoridades regulatórias aplicáveis. Se for exigido, será enviada uma cópia adicional ao investigador para notificação do Comitê de Ética em Pesquisa.

Simplemente essas duas cláusulas (encontradas nos CECs de apenas dois patrocinadores) estabelecem compromissos que ultrapassam as exigências vigentes hoje no Brasil e apontam para um problema importante que precisa ser urgentemente avaliado nas resoluções do CNS.

Isso demonstra uma evidente complementação entre o protocolo e o CEC, bem como uma relação inconstante entre os CECs e as resoluções brasileiras aplicadas à ética em pesquisas com humanos.

5.2.1.5 Resultados para a categoria analítica “eventos adversos”

A categoria “eventos adversos” foi identificada em pouco mais de 60% dos contratos analisados (ver figura 5). Nas resoluções sobre ética em pesquisa do CNS, a exigência fundamental é que os eventos adversos inesperados sejam comunicados ao comitê de ética em pesquisa e que os eventos adversos graves sejam comunicados também à Conep e à Anvisa.

Em função desse dispositivo, a Conep recebe sistematicamente todos os comunicados de eventos adversos graves ocorridos em pesquisa clínicas do país desde a publicação da Res. CNS 251/99, contudo, jamais divulgou qualquer informação relativa ao assunto. De maneira que os dados compilados relativos às ocorrências de eventos adversos em pesquisa clínicas no Brasil são praticamente inexistentes.

Isso é demasiadamente grave se considerarmos que os principais expostos a tais ocorrências, como já foi dito anteriormente, são os pacientes do SUS. Além disso, a compilação desses dados seria fundamental para a realização de uma análise profunda dos impactos clínicos e econômicos da pesquisa clínica no SUS. Afinal, até o momento, ninguém é capaz de afirmar se a participação em estudos clínicos repercute, por exemplo, em maior tempo de internação dos sujeitos submetidos aos procedimentos previstos em protocolos de pesquisa e que eventualmente tenham sido acometidos por eventos adversos.

Questões como essas só poderiam começar a ser devidamente formuladas e respondidas se a Conep fosse, ela própria, uma fomentadora da pesquisa.

Retomando a ocorrência da categoria “eventos adversos”, a maioria dos modelos de CECs continha cláusula indicando a necessidade de comunicar os eventos adversos. Contudo, observou-se uma diversidade grande de destinatários para essa informação e também de referenciais regulatórios que organizariam tal comunicação.

Em alguns casos, como o do CEC 126-83/99, do patrocinador 0001, o destinatário da informação era o próprio patrocinador, seguido de uma referência genérica às exigências governamentais, como mostrado abaixo:

O PESQUISADOR e cada COLABORADOR notificarão o PATROCINADOR sobre qualquer reação adversa na realização do Estudo que venham a notar, de conformidade com as exigências governamentais aplicáveis e o Protocolo.

Em outros CECs, as cláusulas que tratam do assunto são mais objetivas e estabelecem que

[nome da instituição-alvo]/CENTRO DE PESQUISA e/ou INVESTIGADOR reportarão, imediatamente, à [nome do patrocinador] qualquer Evento Adverso Sério ou acontecimentos inesperados ocorridos durante o Ensaio e, sempre que solicitado, cooperará com a [nome do patrocinador] no relato de qualquer Evento Adverso com Medicamentos ao Órgão responsável e ao Comitê de Ética em Pesquisa.

A [nome da instituição-alvo]/CENTRO DE PESQUISA e/ou INVESTIGADOR tomarão todas as medidas cabíveis, em consulta com a [nome do patrocinador] para proteger os sujeitos de riscos decorrentes de eventos adversos sérios (patrocinador 0004, CEC I_194-50/05).

Um exemplo de outra versão dessa mesma cláusula, afirma que a ocorrência de eventos adversos deverá ser comunicada ao CEP e à autoridade regulatória, conforme as exigências locais.

Certos patrocinadores incluíram em seus CECs uma referência para a classificação dos eventos adversos e até mesmo a descrição de tais ocorrências, como mostra o exemplo abaixo:

[...] a Contratada se compromete a informar, em até 24 horas, por fax ou via postal Express (*courier*), qualquer Evento Adverso Grave apresentado pelo paciente no decorrer do estudo, mesmo que aparentemente não esteja relacionado com a medicação do estudo, aqui entendido (de acordo com a *Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*) como qualquer situação ou condição inesperada que:

- Leve à morte do paciente;
- Ameace a sua vida;
- Resulte em hospitalização ou a prolongue;
- Resulte em deficiência / incapacidade;
- Leve a anormalidades congênitas/defeitos em recém-nascido;
- Ou eventos que poderiam levar a situações acima descritas se não houvesse uma intervenção médica adequada. (CEC I_169-91/03, patrocinador 0023).

Em alguns CECs, como os dos patrocinadores 0027 e 0013, os procedimentos para a comunicação dos eventos adversos incluem a indicação de um funcionário específico a ser procurado, bem como os meios de contatos para tanto.

Em síntese, a previsão de comunicação sempre esteve presente nos CECs e quase sempre muito próxima do preconizado pelas resoluções, salvo casos como o do patrocinador 0001, citado anteriormente.

Contudo, a leitura dos CECs revelou um intrigante elemento. Como já exposto, os CECs seguiram um padrão por patrocinador que, ao longo do tempo, sofreu pequenas e pontuais alterações. Nos modelos mais antigos de CEC do patrocinador 0001, existia um parágrafo associado à cláusula que tratava dos eventos adversos que estabelecia que:

Falhas no tratamento e descontinuação de pacientes devido a eventos adversos relacionados à droga em estudo, serão pagos como pacientes completados. Todas as outras despesas com atividades como pacientes serão compensadas, baseando-se em procedimentos realmente completados (CEC I_126-83/99).

Com o passar do tempo esse parágrafo foi suprimido ou foi substituído por outros, com um teor aproximado ao que segue:

A saída prematura de um paciente do estudo (reação adversa, abandono, desvio de protocolo) será paga proporcionalmente à duração do estudo e ao tempo de permanência no estudo. Os casos em que os pacientes abandonarem o estudo, logo após a primeira consulta, não serão reembolsados pela [nome do patrocinador] remanescendo a obrigação do investigador principal em preencher e entregar à [nome do patrocinador] os respectivos questionários (patrocinador 0010, CEC I_129-62/99).

Essa alteração, ou a mera supressão, daquele conteúdo e sua substituição indica a subtração de um importante instrumento de controle dos conflitos de interesse, além de abrir espaço para uma série de questionamentos sobre quais razões orientaram essa mudança ao longo do tempo.

O mais interessante é que o conteúdo do CEC mais antigo revelava uma

possível lógica que governava a dinâmica dessa cooperação para a realização de ensaios clínicos: a remuneração do investigador, uma vez que é baseada no número de pacientes que encerram o estudo de forma satisfatória, poderá ser afetada pela saída de sujeitos acometidos por eventos adversos sérios. Para evitar que essa relação altere a isenção da decisão do investigador de comunicar o evento adverso, se estabelece o pagamento integral dos casos em que a saída do paciente fosse necessária.

A pergunta que fica é sobre o que teria mudado nessa lógica para que o dispositivo contra o conflito de interesse fosse subtraído. Como será demonstrado posteriormente, essa mudança certamente não foi provocada pela alteração nos critérios de remuneração dos investigadores, que se mantiveram exatamente os mesmos.

5.2.1.6 Resultados para a categoria analítica “fornecimento do medicamento em estudo”

Durante a exploração dos CECs, foram localizadas cláusulas que tratavam do fornecimento da droga em estudo em pouco mais da metade dos CECs, contudo, em todos os casos o tema era abordado com uma finalidade absolutamente distinta daquela que é empregada no item IV.1.m da Res. CNS 251/97. Enquanto a resolução aponta para a garantia de que o fornecimento da droga em estudo será mantido após o término da pesquisa, se constatada sua superioridade terapêutica, nos CECs, o tema aparece estritamente relacionado a condições e critérios que regeriam a transferência da guarda da droga em estudo do patrocinador para o centro de pesquisa e para o investigador principal.

Ou seja, é importante destacar que o emprego e a finalidade que essa categoria assume nos CECs não permitiram que se estabelecesse um paralelo com o emprego previsto na Res. CNS 251/97.

De maneira geral, havia nos CECs a indicação de que os patrocinadores forneceriam a droga para estudo gratuitamente e na quantidade suficiente para o estudo e de que o pesquisador seria responsável por utilizá-la sempre em estrita observância às orientações e finalidades previstas no protocolo. Em alguns casos, o

CEC também impunha ao pesquisador a exigência de que a droga fosse utilizada única e exclusivamente nos sujeitos envolvidos no estudo e que o acesso à droga fosse controlado e restrito ao pessoal diretamente envolvido na pesquisa.

Embora sua aplicação nos CECs seja completamente distinta daquela prevista nas diretrizes éticas nacionais, em função de sua pertinência, esse tema deveria ser considerado no momento da formulação e do estabelecimento do acordo para a realização do ensaio clínico.

Afinal, como demonstram Dainesi e Goldbaum (54), os documentos nacionais e internacionais que tratam da questão do fornecimento do medicamento pós-estudo são divergentes em relação ao problema da formalização e documentação desse compromisso do patrocinador, sendo que alguns deles indicam a necessidade de esse compromisso figurar no interior do protocolo de estudo, enquanto outros sugerem sua inclusão no TCLE (54).

Em função do cenário desenhado pelas contradições aqui identificadas entre os documentos que compõem o protocolo de pesquisa e os CECs, certamente seria recomendável que os acordos para fornecimento do medicamento pós-estudo estivessem presentes nos CECs.

5.2.1.7 Resultados para a categoria analítica “indenização”

De maneira sintética, as resoluções brasileiras sobre ética em pesquisa com seres humanos asseguram aos participantes dos ensaios clínicos o direito à indenização por danos decorrentes dessa participação, independentemente de esses danos estarem ou não previstos no termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Também exigem que, no TCLE, sejam apontadas as formas de indenização e que, em hipótese alguma, exista no TCLE cláusula ou ressalva que obrigue ou induza o sujeito da pesquisa a abrir mão de tal direito, a despeito da justificativa para tal isenção.

A categoria foi identificada em quase 70% dos CECs analisados. Em praticamente todos foi exposta a disposição dos respectivos patrocinadores em assumir a responsabilidade por arcar com as eventuais indenizações, contudo, em muitos casos, as condições mínimas estabelecidas para a validade de tal

responsabilidade ou as condições que configuravam exceção eram controversas.

Em princípio, entre os exemplos de assunção da responsabilidade que não estava submetida a nenhuma exceção ou condição contraverga e, portanto, plenamente alinhados com as disposições das diretrizes éticas brasileiras, pode-se citar o CEC I_176-101/03 do patrocinador 0013:

Em relação a qualquer eventual dano direta ou indiretamente causado por este estudo clínico, a [nome do patrocinador] assume a responsabilidade por lei de indenizar os pacientes por tais danos.

Como se pode observar, a declaração da cláusula acima, embora sintética, está ajustada às exigências da Res. CNS 196/96, inclusive já considerando os danos indiretos. Essa é uma demonstração da efetiva associação e coerência entre o conteúdo dos CECs, dos protocolos de pesquisa e as disposições das diretrizes nacionais. Também ocorreu de o contrato simplesmente informar que o patrocinador era “responsável pelo seguro dos pacientes contra qualquer dano resultante de sua participação no Estudo” (CEC I_182-56/04, patrocinador 0022) ou que ele manteria uma apólice de seguro destinada a cobrir indenização, sem a descrição de qualquer condição adicional.

Uma característica marcante constatada em muitos dos CECs foi que o sujeito da pesquisa não ocupou um lugar central ou foi o destinatário dos compromissos presentes nas cláusulas relativas à indenização. Isso porque, em raras as exceções, elas expunham um compromisso entre o patrocinador e o centro de pesquisa e seus respectivos pesquisadores e funcionários, como no exemplo a seguir:

A [nome do patrocinador] se responsabilizará por qualquer pedido de indenização formulado contra o INVESTIGADOR, ou membro de sua equipe de trabalho, ou ainda, contra o CENTRO DE PESQUISAS, arcando com todos os custos, prejuízos ou gastos (incluindo gastos legais cabíveis) sofridos ou incorridos por eles, resultante de qualquer reivindicação surgida em nome de determinado voluntário (Sujeito), como consequência de sua morte ou lesão comprovadamente causadas pelo uso do Material de Ensaio, durante o Ensaio (CEC I_143-99/00, patrocinador 0004).

É compreensível a persistência dessa característica nos CECs, se considerada a sua finalidade. Afinal, a responsabilidade última pela promoção e pelas repercussões do ensaio é do patrocinador, que detém o conhecimento amplo do processo e é responsável pela droga em teste.

Vários patrocinadores incluíram em seus CECs um vínculo entre a responsabilidade de indenizar e a assinatura do TCLE. Entre esses, em certos casos, ficou acordado que o patrocinador manteria o investigador principal resguardado de pedidos de indenização surgidos em decorrência de lesão sofrida por sujeito de pesquisa e resultante de procedimentos ou substâncias administradas de acordo com o protocolo, desde que o investigador principal e demais pesquisadores envolvidos na pesquisa “tenham seguido e observado todas as leis e regulamentos municipais, estaduais e federais (inclusive, de forma não limitativa, obtido o consentimento e aprovação do CEP), as especificações dos protocolos e as recomendações fornecidas pela PATROCINADORA [...]” (CEC I_181-116/04, patrocinador 0029).

Em outros casos, como no CEC I_183-60/04, do patrocinador 0020, há a afirmação de que o patrocinador estaria isento da responsabilidade de indenização em “qualquer caso onde o Centro não tenha obtido o consentimento livre e esclarecido apropriado”.

Quando colocado dessa maneira, a relação entre a responsabilidade de indenizar e a obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido manteve coerência com os princípios expostos nas diretrizes éticas brasileiras. Porém, também foram constatados CECs em que essa relação foi proposta de uma maneira que parece confrontar tais princípios. Por exemplo, os contratos do patrocinador 0004, sem exceção, traziam entre as cláusulas de responsabilidade de indenização um parágrafo com o teor abaixo:

Aplicar-se-ão ao presente contrato as limitações de responsabilidade fixadas no “FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO” assinado pelo paciente, e integrante do presente contrato como ANEXO B (CEC I_177-112/03).

Infelizmente, tal anexo não estava entre os documentos que compunham a

fonte da presente pesquisa, de maneira que seu conteúdo é desconhecido. De toda forma, o texto citado aponta na direção de vincular a obtenção do consentimento do participante da pesquisa à delimitação das responsabilidades do patrocinador, o que parece confrontar a disposição do item V.7da Res. CNS 196/96, que exige que

Jamais poderá ser exigido do sujeito da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização. O formulário do consentimento livre e esclarecido não deve conter nenhuma ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao sujeito da pesquisa abrir mão de seus direitos legais, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais (1).

A constatação de que o TCLE é invocado como um documento de exposição e de delimitação de responsabilidades confere a ele uma função que não lhe é própria, e parece introduzir o sujeito da pesquisa em um plano ou nível de partilha de responsabilidades sobre o ensaio clínico do qual ele é incapaz de participar por vários motivos, mas, em especial, por ignorar a totalidade dos documentos (protocolo, contrato, diretrizes aplicáveis etc.) cujo conhecimento e a capacidade de interpretação são condições mínimas para a que se possa ingressar nesse plano de responsabilidades.

Segundo Sánchez Vázquez, a responsabilidade do agente só será efetiva caso ele tenha o conhecimento do contexto no interior do qual está agindo, tenha o conhecimento das variáveis que poderão influenciar em sua decisão e, por último, que reúna condições de prever minimamente as prováveis consequências de sua decisão (2). No caso exposto, as circunstâncias que condicionam o sujeito da pesquisa não o permitem cumprir nenhum desses requisitos mínimos da responsabilidade moral e, portanto, ele é incapaz de partilhar a responsabilidade por decisões que envolvam a totalidade do ensaio clínico.

Também foram identificadas situações em que o compromisso da indenização foi submetido a condições controversas ou a referenciais regulatórios absolutamente inaplicáveis. Para ilustrar essas afirmações, vale reproduzir integralmente o que foi observado no contrato CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015:

A [nome do patrocinador] concorda em defender, indenizar e isentar o PESQUISADOR e quaisquer agentes e funcionários sob a supervisão do PESQUISADOR (doravante denominados “INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO”) contra todas e quaisquer responsabilidades, reivindicações, ações ou processos judiciais por lesão corporal ou morte decorrente das (ou relacionadas às) atividades do ESTUDO conduzidas em conformidade com o PROTOCOLO e da administração ou uso das DROGAS OBJETO DE ESTUDO durante o ESTUDO, ressaltando-se, entretanto, que esse acordo para defender, indenizar e isentar estará sujeito a cada uma das seguintes condições:

- a. OS INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO deverão ter cumprido todos os termos do presente Contrato; e
- b. o ESTUDO e o tratamento do(s) indivíduo(s) que mover(em) qualquer reivindicação ou processo deverão ter sido conduzidos de acordo com o PROTOCOLO, o MANUAL e todas as instruções escritas fornecidas pela [nome da ORPC] e/ou pela [nome do patrocinador] relacionadas à condução do ESTUDO e à administração das DROGAS OBJETO DE ESTUDO e de drogas de controle, bem como de acordo com as regulamentações, exigências e diretrizes das Boas Práticas Clínicas e os padrões de cuidados e tratamentos médicos aplicáveis no local do ESTUDO (incluindo, entre outros, a ética médica, conforme definida pelo *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans*); e
- c. a [nome do patrocinador] deverá ser avisada no prazo de 10 (dez) dias úteis após o recebimento da notificação da lesão corporal, reivindicação ou processo; e
- d. a [nome do patrocinador] terá o direito exclusivo de escolher o advogado de defesa e de orientar a defesa ou o acordo de qualquer referida reivindicação ou processo; e
- e. os INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO deverão cooperar plenamente com a [nome do patrocinador] na defesa contra essas responsabilidades, reivindicações, ações ou processos, inclusive, entre outros, prestando testemunho e fornecendo documentos conforme seja solicitado pela [nome do patrocinador], seja para fins de processos judiciais ou para qualquer outra finalidade relacionada à reivindicação, causa de pedir ou processo.

Caso a representação dos INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO e da [nome do patrocinador] pelo mesmo advogado constitua um conflito de interesse para esse advogado, os INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO poderão escolher um advogado independente sem isentar a [nome do patrocinador] de suas obrigações de indenização e defesa previstas acima. O acordo da a [nome do patrocinador] de defender, indenizar e isentar não inclui qualquer negligência, imperícia ou outros atos ilícitos por parte dos INDENIZADOS DA INSTITUIÇÃO.

O primeiro item a chamar a atenção foi a condição de que a responsabilidade de indenização do patrocinador dependeria – conforme exposto no parágrafo b da cláusula reproduzida – da adesão do pesquisador aos parâmetros de ética médica do *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans* (55). Esse documento é produto elaborado por três agências federais canadenses de pesquisas – *Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada* e *Social Science and Humanities*

Research Council of Canada –, com a finalidade de orientar pesquisadores canadenses, no Canadá e no exterior, na condução de pesquisas envolvendo seres humanos (55).

Outro exemplo da mesma ocorrência foi localizado no CEC I_144-18/00 do patrocinador 0011, que tratou da questão da indenização aos sujeitos eventualmente lesados nos seguintes termos:

A [nome do patrocinador] irá indenizar e considerá-lo isento de culpa por qualquer reclamação resultante de uma condição causada ou supostamente causada pela Droga em Estudo ou por procedimento exigido por este Protocolo, mas somente se o Estudo for realizado (no que diz respeito ao demandante) de acordo com o Protocolo e o Formulário 1572 do FDA (Food and Drug Administration – Órgão dos Estados Unidos da América responsável pela análise e controle dos alimentos e medicamentos) para estudos IND (Investigation New Drug – Investigação de Nova Droga) ou Declaração do Investigador para estudos não-IND (Investigation New Drug – Investigação de Nova Droga) [...] A [nome do patrocinador] não se responsabilizará por quaisquer danos consequentes ou indiretos (*sic*).

Submeter a manutenção das responsabilidades do patrocinador ao cumprimento de diretrizes regulatórias de agências de países estrangeiros é certamente um desrespeito às resoluções nacionais. Os pesquisadores brasileiros, pesquisando no Brasil, não têm obrigação de cumprir e sequer conhecer tais documentos. Independentemente da validade ou repercussão jurídica desse tipo de condicionamento, ela aponta para uma falha grave na adoção e aplicação das diretrizes nacionais e uma discrepância importante entre os documentos que compõem o processo regulatório das pesquisas clínicas no Brasil.

A análise demonstrou um desenvolvimento do padrão de CEC de dois patrocinadores entre 1999 e 2004, sendo que eles continham cláusulas impondo diretrizes estrangeiras aos pesquisadores nacionais, mas que foram excluídas dos CECs de 2001, o que aponta para um ajuste e adequação gradual às resoluções nacionais. Contudo, como no exemplo do CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015, que foi assinado em 2004, esse tipo de ocorrência persistiu ao longo do tempo e se manteve mesmo nos modelos mais recentes de alguns patrocinadores. Ou seja, embora não seja possível dizer em qual proporção ou frequência foram assinados contratos com essa característica no último ano abrangido pela amostra, a observação de tal ocorrência é preocupante do ponto de vista da regulação dos

ensaios clínicos no país.

Um último item que merece destaque sobre a categoria indenização foi a exigência imposta ao pesquisador e ao centro de pesquisa de colaboração na defesa do patrocinador contra prováveis pedidos de indenização movidos por participantes da pesquisa eventualmente lesados. Retomando o CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015, citado acima, no parágrafo “e”, fica evidente o compromisso assumido pelo pesquisador e pelo centro de pesquisa em “cooperar plenamente com a [nome do patrocinador] na defesa contra essas responsabilidades, reivindicações, ações ou processos, inclusive, entre outros, prestando testemunho e fornecendo documentos”.

Considerando que os sujeitos de pesquisa são pacientes atendidos pelo SUS, que os pesquisadores são funcionários públicos e médicos responsáveis pelo atendimento e tratamento desses pacientes, e que o centro de pesquisa é um hospital universitário mantido pelo poder público, o compromisso assumido parece constituir um conflito de interesse grave e que fragiliza sobremaneira o sujeito da pesquisa.

Afinal, se o investigador e o centro iniciaram o ensaio clínico formalmente comprometidos com o patrocinador na tarefa de defesa contra possíveis pedidos de indenização, parece evidente que eles não tenham mais condições de zelar pelos interesses do paciente convertido em sujeito da pesquisa, uma vez que, em determinadas situações, a preservação dos melhores interesses dos pacientes poderia se opor ao compromisso anteriormente assumido. Como aponta Simonsen, em seu livro *Acceptable Risk in Biomedical Research*, trata-se aqui de discutir a relação entre a capacidade de autodeterminação dos participantes e o dever do investigador-médico de cuidar (4).

Em um único CEC foi identificada uma cláusula que estipulava uma exceção razoável para esse compromisso de cooperação entre patrocinador, pesquisador e centro de pesquisa. No CEC I_163-147/01 do patrocinador 0017, essa exceção é colocada da seguinte maneira:

2.4 O investigador concorda em cooperar totalmente com o Patrocinador e suas seguradoras na eventualidade de reclamações ou processos de indenização (como mencionado acima), ou seus acordos, a menos que o Investigador tenha sólidas razões para desaprovar o ponto de vista do Patrocinador e suas seguradoras no processo.

Embora esse compromisso do investigador com o patrocinador ainda pareça configurar conflito de interesses, a previsão em contrato de situações nas quais o investigador possa se negar a oferecer tal cooperação pode ser um instrumento importante para se evitar o conflito de interesses. O fato é que as resoluções brasileiras não dispõem de parâmetros claros para a definição de conflito de interesse, situação que outros países já identificaram como sensível e que tentam melhorar há algum tempo (5).

5.2.1.8 Resultados para a categoria analítica “recrutamento”

De maneira geral, as cláusulas identificadas como destinadas ao tema do recrutamento foram muito frequentes, presentes em quase 80% do CECs estudados (ver figura 5).

Em todos os documentos, foi comum a indicação de que o recrutamento deveria ser realizado em estrito cumprimento ao exposto no protocolo de pesquisa, assim como a maioria também determinava o prazo máximo de inclusão de pacientes no ensaio, quase sempre fazendo referência a um calendário internacional do ensaio.

O acordo sobre o número de sujeitos de pesquisa a serem recrutados foi outro item comum à maioria dos CECs analisados; o único detalhe sobre esse item é que houve variação no critério adotado nos diferentes padrões de contratos para limitar esse número; ou seja, alguns indicaram o número mínimo, outros o máximo e, em certos casos, ambos foram determinados em um mesmo contrato.

A análise dos CECs revelou que muitos patrocinadores adotam um processo de recrutamento competitivo, isto é, o CEC indicava uma data para início do recrutamento no âmbito mundial, uma segunda data para avaliação da situação do cumprimento das metas de recrutamento e, por fim, acordava a possibilidade de redistribuição dos sujeitos recrutados dos centros que não conseguiram atingir as metas mínimas de recrutamento para outros que tiveram taxas adequadas. Outro recurso que foi utilizado por alguns patrocinadores foi o de expor no CEC o número de voluntários necessários para a realização do ensaio (CEC I_186-53/04 do patrocinador 0010). Cumpre destacar que um único patrocinador, o de código 0013,

declarou no seu padrão de CEC que o estudo não teria inclusão competitiva.

Consequência direta da adoção desse modelo de recrutamento, todos os acordos financeiros firmados nos contratos estão diretamente associados ao número de sujeitos recrutados, com a organização dos orçamentos tomando como unidade de cálculo do pagamento por paciente.

Apesar de as resoluções brasileiras não se pronunciarem sobre o recrutamento competitivo, sua repercussão no financiamento dos ensaios foi exposta no item IV.1.p da Res. CNS 251/97, que exige que “o financiamento não deve estar vinculado a pagamento per capita dos sujeitos efetivamente recrutados” (1).

Como demonstrado acima, na discussão da categoria “eventos adversos”, o cronograma de desembolso quase sempre esteve associado ao número de sujeitos da pesquisa participantes nas determinadas etapas do ensaio. Uma estrutura muito comum encontrada determinava que uma parte do desembolso ocorreria ao longo do ensaio, segundo o cronograma de atividades previstas no protocolo (às vezes agrupadas), e que uma outra parte seria transferida mediante a validação dos “respectivos Formulários de Registro de Dados (*Case Report Forms* - CFRs), conforme o número total dos pacientes que tenham concluído o estudo (pró-rata)” (CEC I_140-90/99 do patrocinador 0023). Vale dizer também que os *case report forms* (CFRs) sempre foram elementos importantes recorrentes em diversas cláusulas de diversos padrões de CECs, e o condicionamento do pagamento à entrega desses documentos corretamente preenchidos foi uma constante em praticamente todos os CECs.

Essa estrutura de recrutamento e o modelo de desembolso adotado fazem com que os CECs pareçam ser contratos de prestação de serviços de pesquisa, muito mais do que propriamente contratos firmados para a colaboração científica. Afinal, todo o esforço de associação converge para a obtenção de um conjunto de dados estatisticamente relevantes e no interior do qual os centros de pesquisa têm a incumbência de obter uma fração desses dados e reportá-los ao patrocinador.

Sobre esse tópico, vale destacar que, segundo Lorenzo e colaboradores, o processo de recrutamento dos sujeitos da pesquisa deveria ser objeto de especial atenção nos contextos de vulnerabilidade social (46). Afinal, fatores como a baixa escolaridade podem influenciar a correta aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, principalmente quando eles dependem do recurso à anamnese (46).

5.2.1.9 Resultados para a categoria analítica “suspensão da pesquisa”

Essa foi outra categoria presente na maioria dos CECs (ver figura 5) e que, conforme dito anteriormente, teve seu uso sempre associado ou até mesmo confundido com a categoria “cancelamento”.

Nas resoluções do CNS, em particular na Res. CNS 196/96, o conceito de suspensão está relacionado com a interrupção, parcial ou definitiva, da etapa experimental da pesquisa com a finalidade estreita de preservação da integridade física e da saúde do voluntário do estudo, bem como de evitar a exposição desnecessária dessas pessoas aos riscos da pesquisa. No caso da pesquisa clínica, na interrupção do tratamento (47).

Daí a proximidade entre o tema da suspensão da pesquisa, a ocorrência dos eventos adversos e a garantia da segurança dos sujeitos da pesquisa. Tal proximidade sempre foi uma constante na maioria dos CECs analisados; porém, a exposição das razões e critérios que deveriam nortear a suspensão do ensaio clínico também esteve associada de maneira recorrente às cláusulas que tratavam da rescisão do contrato e dos acordos de desembolso.

Como exemplo ilustrativo dessa relação entre esses tópicos, pode-se tomar o CEC I_176-101/03 do patrocinador 0013, que contém a seguinte cláusula:

A CONTRATADA e o INVESTIGADOR podem terminar, mediante prévio e motivado aviso, o ESTUDO se, em sua melhor opinião, a continuação do ESTUDO representar risco inaceitável para os pacientes, ou for contrária às boas práticas clínicas.

Parágrafo Único. No caso de término antecipado do CONTRATO, a CONTRATANTE deverá pagar à INTERVENIENTE ADMINISTRADORA, de acordo com o ORÇAMENTO, somente pelo trabalho realizado até aquele momento, devendo, também, reembolsar todas as despesas razoavelmente incorridas pela CONTRATADA ou que a CONTRATADA tenha assumido o compromisso de pagar, para realizar o ESTUDO, até a data término antecipado do CONTRATO.

Apesar de o termo suspensão não ter sido utilizado no texto da cláusula transcrita acima, fica implícito na discussão sobre os critérios que podem justificar o “término antecipado” do ensaio e, por consequência, a rescisão do contrato. Considerando que a cláusula garante aos pesquisadores a liberdade para

interromperem o ensaio e evitar a exposição dos sujeitos do estudo a um “risco inaceitável”, pode-se afirmar que a coerência com as disposições das diretrizes brasileiras foi mantida.

Em outro CEC, código I_185-30/04 do patrocinador 0001, existe um parágrafo de conteúdo semelhante, mas acompanhado de uma observação que prevê que “no caso de encerramento ou suspensão do estudo, as partes se reunirão para deliberar rapidamente a retirada gradual, adequada, da medicação dos pacientes admitidos no estudo”. Essa observação segue plenamente a orientação das Res. CNS 196/96 e Res. CNS 251/97 (1).

Outros patrocinadores, como é o caso do patrocinador 0003, apenas mencionam o tema com a finalidade de estabelecer as medidas administrativas que seriam adotadas para a solução das pendências financeiras e para a devolução dos materiais.

O destaque fica para o CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015, que previa que o ensaio deveria ser suspenso por motivos de segurança envolvendo o uso da droga em estudo ou se “(a) a FDA, (b) a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ou (c) o Comitê Diretor do ESTUDO exigir que o ESTUDO seja interrompido (*sic*)”. Em poucos modelos de CECs foi constatada a exigência da imediata suspensão do ensaio quando a aprovação do protocolo fosse retirada pelo CEP ou pelas agências regulatórias.

Ainda que não diretamente dedicada ao tema da suspensão do ensaio, uma cláusula presente nos CECs do patrocinador 0021 chamou a atenção pelo seu conteúdo, que tem repercussões em várias das categorias tratadas até aqui. De acordo com essa cláusula,

O PESQUISADOR obriga-se a realizar todos os esforços necessários para que os pacientes completem todo o ESTUDO descrito no PROTOCOLO, reconhecendo que nenhum pagamento será devido, caso o paciente não complete o ESTUDO, devido à perda de seguimento.

O que se observa nesse trecho é a submissão do pesquisador a um compromisso de manutenção do paciente no ensaio mediante a exploração do principal conflito de interesse colocado por esse tipo de cooperação, que é o retorno

financeiro. Tal compromisso parece fragilizar o sujeito da pesquisa, uma vez que o investigador terá sua remuneração diretamente vinculada à sua capacidade manter o paciente no ensaio até a sua conclusão.

5.2.1.10 Resultados para a categoria analítica “TCLE”

O termo de consentimento livre e esclarecido foi citado em 73,50% dos CECs analisados. Em todos eles os patrocinadores exigiam dos investigadores a obtenção do consentimento dos participantes dos ensaios e o arquivamento desses junto aos demais documentos dos ensaios. Também foi comum a exigência de que o TCLE fosse aprovado pelo CEP.

Portanto, uma significativa quantidade de patrocinadores introduziu em seus modelos de CECs a preocupação com o TCLE e com a necessidade de sua aprovação pelo CEP.

No entanto, alguns problemas foram identificados. O mais comum foi um problema de nomenclatura, pois foi encontrada grande variedade de designações para o TCLE nos CECs. Em alguns casos, tal variação foi identificada nos CECs de um mesmo patrocinador, como aconteceu nos CECs do patrocinador 0010. Entre as diferentes denominações utilizadas, é possível citar termo de conhecimento de risco (TCR), termo de consentimento informado (TCI), termo de participação em estudo terapêutico (TPET), finalmente, termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Tal variação não pode ser atribuída exclusivamente a um processo de adesão gradual à nomenclatura usada na Res. CNS. 196/96, pois desde o ano 1999 o modelo de CEC do patrocinador 0010 já fazia referência à resolução brasileira, conforme demonstra a cláusula abaixo:

Todos os pacientes selecionados para o estudo deverão fornecer por escrito uma autorização para a participação no mesmo. Este documento é denominado ‘Termo de Conhecimento de Risco’ (TCR). O TCR deverá conter todas as informações mencionadas na Resolução nº 196 de 10/10/96 do CNS, e ser aprovado pelo Comitê de Ética da entidade. Na aprovação final do Comitê de Ética, deverá ser mencionado que o TCR foi analisado e aprovado (*sic*). (CEC I_129-62/99).

Certamente, a questão da nomenclatura é um problema menor e provavelmente está relacionada a problemas de tradução dos documentos.

A questão mais relevante, parcialmente discutida na apresentação dos resultados da categoria “indenização”, é a associação entre a obtenção do TCLE e o compromisso do patrocinador de indenizar os sujeitos das pesquisas diante da ocorrência de danos decorrentes da participação nos ensaios clínicos, comum nos CECs.

O fato de essa relação se apresentar em praticamente todos os CECs denota a influência da concepção – difundida a partir do contexto norte-americano francamente marcado por uma abordagem legalista da bioética e da ética em pesquisa (56) –, de que o TCLE seria uma prova documental da vontade livre do sujeito da pesquisa de participar do estudo e, portanto, de comprovação de sua parcela de responsabilidade para com os riscos advindos de tal engajamento.

Jurisprudence in the Unites States embraces the fundamental ethical principle of patient autonomy or self-determination. This ethical commitment to permitting, indeed encouraging and perhaps even compelling, individuals to make and express their own health care decisions has been transformed into the legally enforceable doctrine of informe consent. Under this precept, every mentally capable adult (with no upper age limit) has the right – within very broad parameters – to make personal decisions regarding his or her own body and health care, free of unwanted external interference. In this construct, power ideally is shared in a partnership between an informed patient and an advising/counseling physician (57).

Ainda que a obtenção do consentimento informado dos pacientes submetidos à experimentação possa ser classificada como uma prática ou exigência recente – afinal por pelo menos dois séculos sua ausência foi uma constante no desenvolvimento das metodologias experimentais da área da saúde humana (58) –, atualmente ela está amplamente amparada por vários documentos internacionais e assumiu um papel extremamente importante na formalização dos ensaios clínicos e demais pesquisas biomédicas.

Porém, em função do cenário apontado acima, esse instrumento está gradativamente se distanciando de sua proposta inicial (resguardar o princípio ético da autonomia do voluntário) e se convertendo em instrumento de transferência da

responsabilidade do profissional para o paciente, ainda que parcialmente (59).

Pesquisa realizada em 2010 com 80 voluntários participantes de ensaios clínicos para o desenvolvimento de fármacos na área da cardiologia investigou a capacidade que essas pessoas tiveram de compreender o TCLE que lhes foi apresentado antes do início dos respectivos ensaios (60). Os dados apresentados revelam a baixa adesão dos sujeitos da pesquisa à formalidade representada por esse documento, uma vez que, segundo os pesquisadores, 50% dos entrevistados revelaram que não entenderam corretamente o texto do TCLE, enquanto outros 32,9% assinaram o termo sem sequer tê-lo lido (60). Os pesquisadores também entrevistaram um subgrupo de 47 sujeitos de pesquisa que compunham braços de estudos destinados a receber placebo durante a pesquisa. Entre esses, 66,7% revelaram que não compreendiam o significado do termo “placebo”, embora tivessem assinado um TCLE no qual foram informados da possibilidade de ingressarem nesses grupos (60). Na conclusão dos pesquisadores, houve forte correlação entre a baixa escolaridade e a dificuldade da compreensão do TCLE e uma importante influência da confiança dos pacientes nas decisões de seu médico no momento de optarem por participar dos estudos (60).

Relatos como esses reforçam a tese de que a vulnerabilidade social (61) – que afeta boa parte dos sujeitos de pesquisa dos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos – é uma variável que exerce grande influência nos processos de obtenção do consentimento livre e esclarecido, comprometendo o exercício de autonomia dessas populações (14) e, portanto, relativizando a importância documental do TCLE.

5.2.2 Categorias relativas a propriedades e uso dos dados e de materiais biológicos coletados durante o estudo

As categorias propostas para a avaliação da maneira como os CECs trataram da propriedade e do uso dos dados e materiais biológicos coletados durante o estudo foram razoavelmente comuns nos contratos estudados, embora as categorias “divulgação das informações relevantes” e “fontes para a obtenção dos dados e material biológico humano” tenham sido identificadas em pouco mais da

metade dos CECs investigados, como é possível verificar na figura 6.

Já as categorias “divulgação dos resultados” e “uso de dados e materiais coletados” foram mais frequentes.

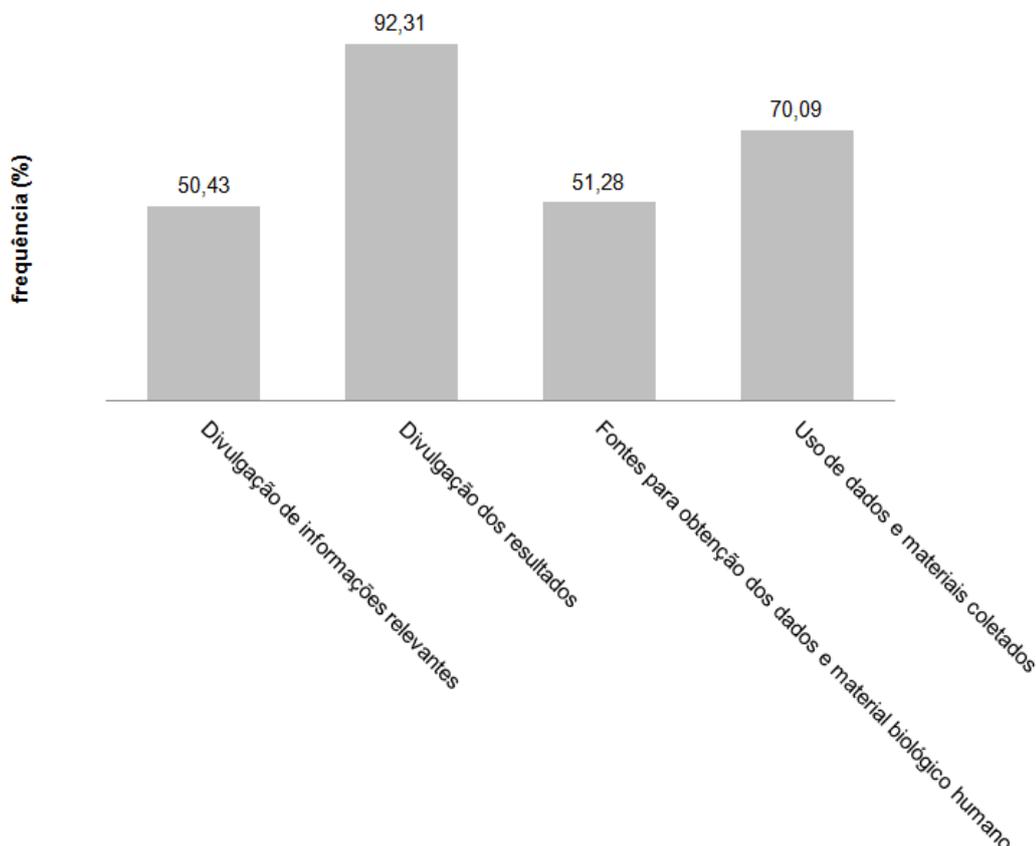


Figura 6 - Frequência das categorias relacionadas com o tema "propriedade e uso dos dados e materiais biológicos" nos contratos analisados (n = 117)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

Apesar de identificadas nos CECs, a análise das categorias menos frequentes não trouxe nenhuma informação relevante que pudesse suscitar discussão mais aprofundada dos CECs. Em alguma medida, o mesmo se aplica à categoria “uso de dados e materiais coletados”; contudo, em certos CECs, a análise demonstrou a ocorrência de uma situação controversa, que será debatida posteriormente.

A categoria “divulgação dos resultados” foi, por outro lado, uma das categorias a permitir a delimitação de problemas sérios, relacionados principalmente

à limitação do uso dos resultados dos ensaios e aos ganhos científicos efetivos oriundos da participação dos investigadores brasileiros nesses ensaios.

5.2.2.1 Resultados para a categoria analítica “divulgação das informações relevantes”

Presente em pouco mais da metade dos CECs (ver figura 6), a categoria “divulgação das informações relevantes” foi útil para avaliar como os contratos se comportavam em relação à necessidade colocada pelo item VI da Res. CNS 292/99 que exige que “durante o decurso da pesquisa os patrocinadores devem comunicar aos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP, informações relevantes de interesses público, independentemente dos relatórios periódicos previstos” (1).

O retorno da análise dos contratos a partir dessa categoria foi positivo do ponto de vista dos resultados obtidos, mas a quantidade de informação foi limitada. Isso porque, na maioria das vezes, o texto dos contratos se limitou a afirmar que o pesquisador deveria comunicar ao CEP informações relevantes obtidas no decorrer do estudo. Geralmente o que se classificou nos CECs como informação relevante eram informações diretamente ligadas à segurança dos participantes da pesquisa e à ocorrência de eventos adversos.

No CEC I_143-99/00 do patrocinador 0004, por exemplo, o acordo firmado com a instituição-alvo e com os investigadores era de que

Toda vez que a [nome do patrocinador] tomar conhecimento de informações relevantes durante a execução do Ensaio (ex.: qualquer informação relacionada a reações adversas sérias, que possam influenciar a decisão do Comitê de Ética em aprovar ou não o Ensaio), as comunicará imediatamente ao CENTRO DE PESQUISAS e ao INVESTIGADOR, possibilitando que os mesmos informem ao Comitê de Ética em Pesquisa, em tempo hábil.

O teor dessa cláusula e o compromisso expresso por ela estão alinhados com a preocupação com os sujeitos de pesquisa e com a prerrogativa do CEP de acompanhar o desenvolvimento dos ensaios clínicos. Outros patrocinadores também

introduziram orientações objetivas de como seriam encaminhados os relatórios e comunicados que contenham informações sobre a segurança dos sujeitos ao CEP.

Alguns patrocinadores exigiram que os investigadores fornecessem toda e qualquer informação necessária que fosse solicitada pelas “autoridades reguladoras locais ou internacionais, permitindo-lhes acesso aos registros e aos materiais utilizados no ESTUDO” (CEC I_165-54/02 do patrocinador 0021).

O patrocinador 0001, em seus contratos, mantinha uma cláusula autorizando o uso dos dados obtidos no ensaio para “finalidades de pesquisa acadêmica contínua, e para o tratamento e cuidados médicos de qualquer paciente do Estudo” (CEC I_126-83/99).

Essa disposição dos CECs é coerente com as diretrizes brasileiras para ética na pesquisa, contudo, como será demonstrado na análise da categoria “divulgação dos resultados”, os contratos parecem revelar, de um lado, a concordância dos patrocinadores em permitir que todas as informações necessárias para o processo regulatório sejam divulgadas às autoridades sanitárias e regulatórias (aqui incluindo os CEPs) sem restrições. De outro lado, eles sugerem um controle rigoroso da publicação dessas informações, principalmente dos resultados dos ensaios.

5.2.2.2 Resultados para a categoria analítica “divulgação dos resultados”

Presente em praticamente todos os CECs (frequência de 92,31%, conforme figura 6), a categoria “divulgação dos resultados” esteve em todas as ocasiões associada às cláusulas de confidencialidade e de propriedade intelectual. Junto com as categorias “confidencialidade e sigilo”, “indenização” e “referenciais regulatórios”, foi uma das categorias mais importantes na análise dos contratos, já que essas quatro categorias trataram de temas que foram centrais na organização dos acordos assinados pela instituição-alvo.

De acordo com a Res. CNS 196/96, os resultados das pesquisas sempre deverão ser tornados públicos e aqueles que representarem uma melhoria para as condições da saúde coletiva deverão ser comunicados às autoridades sanitárias. A Res. CNS 196/96 faz uma ressalva à publicidade dos resultados nos casos em que haja a necessidade de processo de patenteamento, estabelecendo que, em tais

situações, a divulgação pública ocorra tão logo esse processo tenha sido concluído.

Na maioria dos contratos, os patrocinadores se proclamaram favoráveis à divulgação dos resultados da pesquisa, principalmente nas cláusulas destinadas à exposição das condições para a publicação dos resultados. Abaixo, temos o exemplo do CEC I_126-83/99 do patrocinador 0001, que versava sobre o uso que a instituição-alvo (denominada instituição no CEC) poderia fazer dos resultados do ensaio:

A INSTITUIÇÃO poderá livremente publicar e divulgar os resultados de suas pesquisas sob o presente. A autoria e o conteúdo (incluindo conclusões científicas e pareceres profissionais) de qualquer trabalho apresentado serão determinados pela INSTITUIÇÃO. A INSTITUIÇÃO fornecerá ao PATROCINADOR uma cópia dos trabalhos preparados para a publicação pela mesma ou por seus COLABORADORES, dentro do menor prazo praticável, entretanto, em qualquer caso, no mínimo 30 (trinta) dias antes de sua submissão a uma publicação científica ou apresentação em reuniões científicas [...] O PATROCINADOR poderá comentar, porém não fazer alterações, nos resultados e conclusões indicados nos trabalhos, entretanto, caso identificadas pelo PATROCINADOR, a INSTITUIÇÃO retirará quaisquer Informações Confidenciais do PATROCINADOR (conforme definido abaixo), que possam estar contidas nesses trabalhos.

Em pesquisas envolvendo cooperação estrangeira, parece evidente que a principal responsável pela publicidade em território nacional dos resultados será a instituição brasileira, e sob essa perspectiva, a cláusula acima pareceu razoável ao permitir que a instituição brasileira divulgasse os resultados livremente, embora o exercício dessa liberdade esteja condicionado às cláusulas de confidencialidade e à revisão do patrocinador, conforme discutido anteriormente.

O acordo sobre a necessidade de revisão dos manuscritos antes da submissão para publicação foi comum em todos os contratos analisados. Porém, em certos casos, ela era colocada de maneira mais polida, como fez o patrocinador 0010:

[...] todas as publicações ou apresentações do estudo deverão ser submetidas à [patrocinador] para críticas construtivas, 30 dias antes de submetê-las às comissões científicas de publicações médicas, congressos ou congêneres.

Em outros, ela foi imposta de forma arbitrária, como no CEC I_178-06/03 do patrocinador 0003, que enfaticamente exigia que:

[...] a CONTRATADA e/ou INVESTIGADOR PRINCIPAL deverá apresentar, previamente à publicação, uma cópia de manuscritos e/ou resumo à [nome do patrocinador] para análise e comentários que deverão ser feitos em até 60 (sessenta) dias, devendo ser eliminadas as informações identificadas como confidenciais pela [nome do patrocinador] antes de apresentar tal manuscrito e/ou resumo para publicação.

É possível avaliar, nesse caso, que a liberdade para publicar os resultados, conferida aos investigadores brasileiros, esteve sujeita a um processo de revisão que conferia ao patrocinador a capacidade de edição e exclusão das informações consideradas confidenciais. Certamente, tal acordo representa uma significativa redução da autonomia científica dos pesquisadores brasileiros.

Determinados patrocinadores adotaram também uma política específica para a publicação de dados de ensaios multicêntricos, descrita nos CECs. Um desses foi o patrocinador 0015,

A INSTITUIÇÃO e o PESQUISADOR concordam que a integridade científica do ESTUDO exige que os dados de todos os locais envolvidos no ESTUDO sejam analisados considerando o estudo como um todo e reportados como tal. O Comitê Diretor do ESTUDO (doravante denominado “COMITÊ DIRETOR”), que representará os pesquisadores e os locais do ESTUDO, garante que todas as apresentações e publicações protegerão a integridade do(s) objetivo(s) principal(is) do ESTUDO e manterão a segurança e o sigilo de todos os indivíduos participantes do ESTUDO (CEC I_194-51/04).

Considerando isso, o contrato afirma que a instituição-alvo e o pesquisador até poderiam pleitear uma publicação ou apresentação dos resultados obtidos isoladamente por eles. Contudo, eles deveriam submeter o material para análise do patrocinador e não poderiam “apresentar ou publicar esses resumos, manuscritos ou publicações sem ter obtido a aprovação do COMITÊ DIRETOR ou da [nome do patrocinador]”. Este comitê atuaria segundo a prerrogativa estabelecida em um parágrafo complementar à cláusula acima, cujo teor é:

O COMITÊ DIRETOR poderá negar sua aprovação se chegar à conclusão de que os resumos, manuscritos ou publicações propostos não são, no período de tempo de publicação desejado, apropriados e/ou não possuem mérito científico. O COMITÊ DIRETOR poderá exigir mudanças antes de dar sua aprovação.

Nesse exemplo, além de cumprir as obrigações de confidencialidade e cuidados relativos à proteção da propriedade intelectual do patrocinador, o pesquisador brasileiro deveria se submeter a uma avaliação do mérito científico de seu manuscrito por um comitê ligado ao patrocinador. Diante de tais requisitos, a liberdade de publicar parece impraticável.

O patrocinador 0023 foi muito mais direto na exposição dos critérios que deveriam ser respeitados para a publicação dos resultados, estabelecendo, em uma cláusula relacionada à publicação dos dados:

Todas as publicações, resumos e trabalhos científicos resultantes do Estudo não devem incluir informações técnicas fornecidas pela [nome do patrocinador] ou de propriedade da [nome do patrocinador], consideradas confidenciais ou proprietárias. Rascunhos de manuscritos, resumos ou trabalhos científicos a serem publicados deverão ser enviados à [nome do patrocinador], sessenta (60) dias antes da versão final ser entregue a uma revista científica. A [nome do patrocinador] lhe informará prontamente sobre quaisquer alterações ou cortes com relação a tais manuscritos, resumos e trabalhos científicos, necessários para proteger a confidencialidade e propriedade de informações técnicas da [nome do patrocinador], e você concorda em realizar tais alterações ou cortes antes da respectiva publicação ou apresentação (CEC I_144-18/00).

Não obstante essas questões, retoma-se aqui o problema apontado na categoria “encerramento da pesquisa”, relativo à definição do que deve ser considerado relatório final em um estudo multicêntrico com cooperação. Ora, se é questionável a relevância de um relatório contendo apenas dados de um único centro, o mesmo se aplicará aos resultados publicados por um único centro.

Seguindo essa mesma lógica, o patrocinador 0023 também estabeleceu a excepcionalidade das publicações dos resultados parciais, conforme se pode observar na cláusula a seguir, extraída do CEC I_169-91/03:

Devido ao caráter multicêntrico do estudo, a Contratada, em especial o Investigador Principal reconhecem que a publicação parcial dos resultados só poderá ser feita excepcionalmente, após o término do recrutamento e análise estatística do Estudo, após a publicação dos resultados globais, a nível multicêntrico⁷, e desde que a Contratada e o investigador Principal recebam aprovação por escrito do Contratante. A Contratada e o Investigador Principal concordam ainda em satisfazer a seguinte condição:

- a) A Contratada e o Investigador Principal devem submeter ao Contratante, com pelo menos 04 semanas de antecedência, qualquer texto ou material referente ao Protocolo [número do protocolo], que ele tenha a intenção de publicar ou de apresentar em algum evento (reunião, congresso, etc.), desde que mencionado o estudo global (*sic*).

Novamente fica a pergunta sobre que ganhos científicos são efetivamente angariados durante a participação de pesquisadores e instituições públicas brasileiras nesse tipo de cooperação.

É compreensível que os patrocinadores introduzam em seus contratos instrumentos que garantam a proteção de seu investimento, contudo, não parece razoável que uma instituição pública de pesquisa e ensino mobilize seus recursos físicos e humanos na condução de ensaios clínicos que, pelo que mostram os contratos, não permitirão acesso a nenhum ganho científico relevante. De outro lado o elemento em debate é a capacidade e a eficácia das resoluções brasileiras em estabelecer parâmetros que permitam organizar e orientar a realização desse tipo de pesquisa.

5.2.2.3 Resultados para a categoria analítica “fontes para obtenção dos dados e material biológico humano”

Esta categoria foi localizada em 51,28% (ver figura 6) dos CECs estudados e em todos os casos a única indicação encontrada foi sobre a necessidade de acesso aos prontuários médicos dos sujeitos da pesquisa para a coleta de dados e conferência dos dados anotados no *case report form*.

Por exemplo, no padrão de CEC do patrocinador 0004, ficou estabelecido que o “INVESTIGADOR deve assegurar que o prontuário médico dos sujeitos incluídos no estudo estará sempre completo e atualizado e que este documento servirá de

⁷ Sublinhado no original.

fonte para o correto preenchimento dos CRFs” (CEC I_194-50/05).

Em nenhum contrato foram encontradas referências à obtenção de material biológico humano.

O que se constatou é que esse tema, apesar de presente em um número importante de contratos, não é objeto de preocupação e nem representa um tema relevante na estrutura dos CECs.

5.2.2.4 Resultados para a categoria analítica “uso de dados e materiais coletados”

A categoria analítica “uso de dados e materiais coletados” esteve presente em 70% (ver figura 6), mas, assim como outras categorias discutidas anteriormente, a frequência não foi acompanhada de importância ou destaque na estrutura dos documentos. Pode-se dizer que ela trata de um tema secundário para a interpretação dos CECs e que, apesar de constante, não tem desenvolvimento no corpo do documento.

Todos os textos dos CECs que tratavam de tema associado com a categoria em questão eram breves e objetivos, daí os resultados também serem sucintos.

Contudo, é preciso levar em consideração que parte das questões que seriam pertinentes à categoria “uso de dados e materiais coletados” foram debatidas em outras categorias que sempre lhe estiveram muito próximas, como as categorias “confidencialidade e sigilo” e “divulgação dos resultados”. O uso dessas categorias nos CECs sempre envolveu a definição de critérios e parâmetros específicos para o uso dos dados coletados durante o ensaio.

Nas diretrizes brasileiras de ética na pesquisa com humanos, o eixo orientador do tema “uso de dados e materiais coletados” é constituído basicamente pela exigência de que esses dados e materiais sejam coletados e utilizados única e exclusivamente para os fins definidos nos protocolos de pesquisa. Seja na Res. CNS 196/96 (1) ou na Res. CNS 292/99 (4), a premissa a ser observada é sempre a de que o investigador deverá coletar e usar os dados e materiais obtidos para as finalidades previstas no protocolo de pesquisa.

Exemplo de conduta adequada aos critérios estabelecidos pelas resoluções do CNS em relação à categoria em questão, o patrocinador 0013 inseriu em seu

padrão de contrato uma cláusula que descreve qual deveria ser sua conduta no uso das informações clínicas obtidas dos participantes da pesquisa, acordando que “a [nome do patrocinador] se obriga a não usar tal para qualquer outro propósito que cumprir os objetivos científicos e éticos do estudo para o qual foi obtido e concorda em exercer toda precaução razoável para prevenir a revelação de tal informação sem autorização” (CEC I_176-101/03).

Nos CECs de outro patrocinador, foi identificada uma disposição de compromissos contratuais que parece apontar para uma distinção entre duas posições diversas sobre o tema. De um lado, o patrocinador 0003 garante, por meio de cláusula contratual, que “as fichas clínicas completas e as informações nelas contidas serão de propriedade da [nome do patrocinador] podendo ser usadas pela [nome do patrocinador] de qualquer maneira” (CEC I_178-06/03).

Porém, no mesmo CEC, foi localizada uma cláusula que estabelece que:

A CONTRATADA e/ou o INVESTIGADOR PRINCIPAL concorda em usar o(s) medicamento(s) do estudo e quaisquer testes de diagnóstico de pacientes, fluídos corporais, biópsias de tecidos, dados e/ou outros materiais coletados exclusivamente para a finalidade do estudo e de acordo com o protocolo (*sic*).

Aparentemente a obrigação de usar os dados e materiais obtidos no decorrer do ensaio em estrita observância às finalidades do protocolo de pesquisa foi aplicada apenas à instituição-alvo e ao investigador, enquanto o patrocinador poderia utilizar as informações, já elaboradas na forma de fichas clínicas, “de qualquer maneira”. O problema é que tal distinção não é contemplada pelas resoluções nacionais, de modo que o compromisso seria extensível ao patrocinador e às informações contidas nas fichas clínicas.

Já outros patrocinadores firmaram compromissos contratuais que são contrários às diretrizes do CNS, garantindo em seus respectivos CECs que poderiam utilizar os dados resultantes do ensaio da maneira que lhes aprouvesse.

Esse foi o caso, por exemplo, dos CECs do patrocinador 0001, que continham a seguinte cláusula:

Todos os formulários de relatórios de casos e outros relatórios entregues ao PATROCINADOR, e todos os dados e resultados gerados sob o presente, tornar-se-ão propriedade do PATROCINADOR e poderão ser usados pelo PATROCINADOR para qualquer finalidade, sem qualquer obrigação ou responsabilidade adicional perante a INSTITUIÇÃO (CEC I_126-83/99).

Como se pode observar, o patrocinador ignora a orientação das resoluções do CNS e consolida a possibilidade de utilizar os resultados do estudo para qualquer finalidade. É provável supor que essa disposição contratual deva ser interpretada na perspectiva dos processos de elaboração de novos ensaios ou nos pedidos de patenteamento, contudo, essa prudência do leitor deveria ser substituída por um texto objetivo e por critérios específicos e bem delimitados. De tal modo que, a rigor, o texto da cláusula aponta para uma incoerência na relação com as diretrizes do CNS para ética na pesquisa com humanos.

5.2.3 Categorias relativas aos documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios

A aplicação desse conjunto de categorias foi responsável por produzir resultados extremos: de um lado, uma categoria com frequência nula e, de outro, uma das categorias mais frequentes e importantes da pesquisa.

A categoria “pesquisa com cooperação estrangeira” não foi identificada no conteúdo de nenhum dos contratos estudados. Embora todos os CECs da amostra envolvam cooperação estrangeira, com a exceção de elementos como o endereço dos patrocinadores ou das ORPCs, nenhuma referência a essa característica pôde ser depreendida dos conteúdos dos CECs.

A categoria “referenciais regulatórios”, por sua vez, mostrou-se uma das mais comumente encontradas nos contratos, atingindo 95,73% de frequência, como se observa na figura 7.

Seus resultados apontaram uma situação preocupante, uma vez que raramente os contratos assumiram um referencial regulatório padronizado e adequado, sendo muito comum encontrar obrigações contratuais impostas à

instituição-alvo e aos pesquisadores brasileiros fundamentadas em referenciais regulatórios estrangeiros inaplicáveis à realidade nacional, como será demonstrado posteriormente.

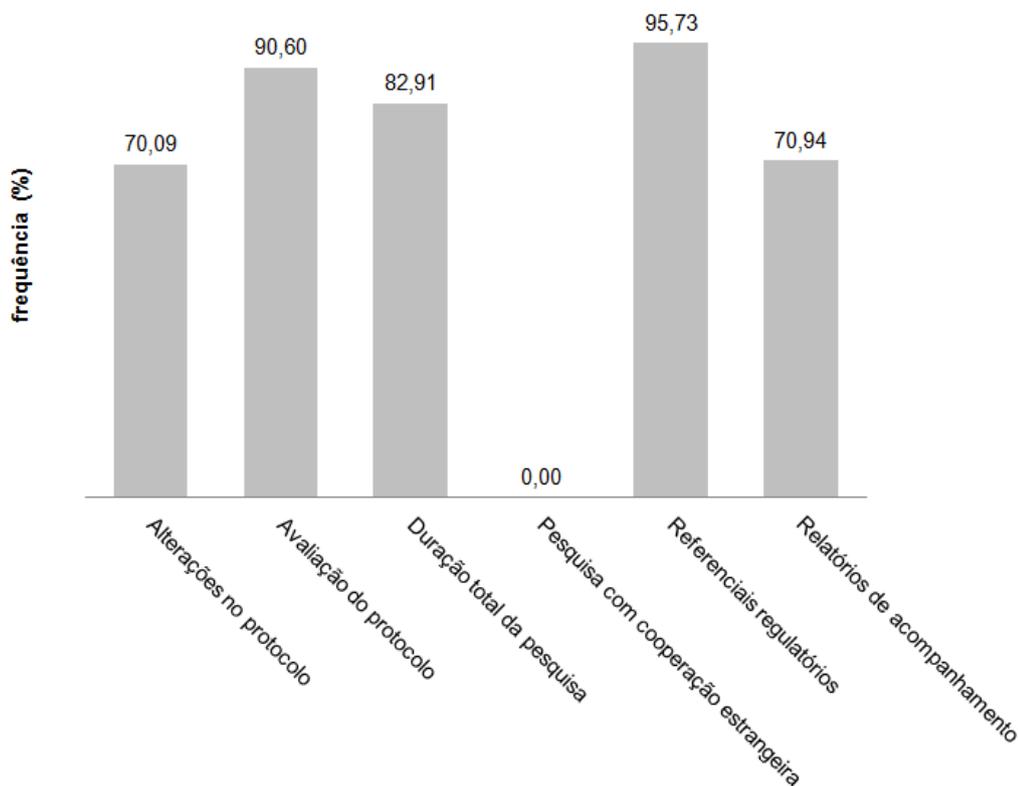


Figura 7 - Frequência das categorias relacionadas com o tema "documentos de referência, marcos e procedimentos regulatórios" nos contratos analisados (n = 117)

Fonte: Batagello, Rodrigo. Análise crítica dos contratos de ensaios clínicos multicêntricos com cooperação estrangeira no Brasil. 2012. Tese (Doutorado em Bioética) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2012.

As demais categorias propostas, assim como outras já apresentadas, apesar de terem alcançado uma frequência elevada nos CECs, seus conteúdos exerciam uma função secundária no interior dos contratos, de maneira que os seus respectivos resultados foram muito pontuais e suscitaram pouca discussão. Por isso, optou-se por reunir tais resultados em uma única seção.

5.2.3.1 Resultados para as categorias analíticas “alterações no protocolo”, “avaliação do protocolo”, “duração total da pesquisa” e “relatórios de acompanhamento”.

As categorias analíticas “alterações no protocolo”, “avaliação do protocolo”, “duração total da pesquisa”, “relatórios de acompanhamento” tiveram frequências registradas sempre acima dos 70%, e foram comumente encontradas nos textos dos CECs. Contudo, esses temas sempre foram expostos de maneira objetiva e sintética. Como consequência, os conteúdos associados a essas categorias sempre foram sucintos, o que repercutiu diretamente nos resultados obtidos. Soma-se a isso o fato de tais categorias tratarem de assuntos muito próximos.

Sobre as categorias “avaliação do protocolo” e “alterações no protocolo” cumpre dizer que, em todos os CECs em que os conteúdos correlatos foram localizados, havia a instrução de que o protocolo de pesquisa e suas alterações deveriam ser aprovados e acompanhados pelo CEP da instituição-alvo, sem exceção.

Essa disposição encontrada nos contratos reforça as atribuições dos CEPs especificadas nas resoluções do CNS e demonstra que esses documentos são uma parte importante do processo regulatório, pois formalizam o reconhecimento das atribuições do CEP pelas partes envolvidas na execução dos ensaios e, assim, reforçam o papel do CEP como um ator importante no processo administrativo que envolve a condução dos ensaios clínicos.

Para atestar esse fato, seguem alguns exemplos sobre como os CECs apresentam o tema.

Nos CECs do patrocinador 0001 havia uma cláusula acordando entre as partes que o protocolo deveria ser submetido à revisão e aprovação da “Comissão de Ética” da instituição-alvo e que

A INSTITUIÇÃO realizará o Estudo de conformidade com o Protocolo aprovado pela Comissão de Ética na INSTITUIÇÃO, conforme o mesmo possa, futuramente e de tempos em tempos, ser alterado (doravante “Protocolo”) e de acordo com práticas prudentes de pesquisa.
[...] Mudanças no Protocolo poderão ser feitas (i) de acordo com procedimentos descritos no Protocolo, ou (ii) mediante acordo entre o

PESQUISADOR, a INSTITUIÇÃO e o PATROCINADOR. As mudanças de Protocolo serão acompanhadas pela notificação, revisão e/ou aprovação da Comissão de Ética conforme exigido pela lei aplicável e/ou o Protocolo (CEC I_126-83/99).

É interessante notar que o contrato assumiu a definição de “protocolo” como sendo “o Protocolo aprovado pela Comissão de Ética da INSTITUIÇÃO” e que as alterações necessárias deveriam ser notificadas, revisadas e aprovadas pelo CEP – denominado “Comissão de Ética”.

Aqui cabe um comentário específico sobre as diferentes denominações utilizadas pelos contratos para se referirem ao CEP. O uso das denominações variou de patrocinador para patrocinador, e não foi possível identificar um padrão nos modelos de CECs.

De acordo com a Res. CNS 196/96, o CEP é um colegiado interdisciplinar e independente, “com ‘munus público’, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos” (1). Portanto, no Brasil, essa deveria ser a denominação padrão, uma vez que a Res. CNS 196/96 é a principal diretriz para a ética na pesquisa com seres humanos no país.

Dentre as diferentes denominações utilizadas nos CECs para designarem o CEP, pode-se citar: comissão de ética, comitê de ética, comitê de ética e pesquisa, conselho de revisão institucional e comissão de estudo institucional de pacientes humanos.

O que foi possível constatar, depois da análise dos CECs, é que tal diversidade de denominações está diretamente relacionada ao fato de os modelos de CECs serem adaptações e traduções de documentos originalmente elaborados no idioma inglês e, além disso, documentos que foram organizados para atender a referenciais regulatórios distintos dos brasileiros. Isso fica evidente, por exemplo, no CEC I_126-83/99 do patrocinador 0001, que estabelece que:

Quando exigido pela lei aplicável, o PESQUISADOR deverá submeter o Protocolo para revisão e aprovação (i) no caso de todos os estudos dos E.U.A. e de qualquer Estudo IND, ao Human Subject Institutional Review Board (Comissão de Estudo Institucional de Pacientes Humanos) ou órgão

equivalente, de acordo com a lei aplicável, e (ii) no caso de um estudo que não seja Estudo IND, a uma comissão de inspeção independente, composta por cientistas ou outras pessoas qualificadas conforme estipulado na Declaração de Helsinque, que tenha jurisdição similar (qualquer dessas comissões, órgãos ou comitê doravante denominados “IRB” – Comissão de Ética).

Como será exposto na apresentação da categoria “referenciais regulatórios”, a organização dos CECs segundo diretrizes regulatórias estrangeiras foi um fenômeno muito comum e, como demonstra o exemplo acima, uma de suas consequências pode ser observada na variedade de denominações utilizadas para designar o CEP.

A categoria “duração total da pesquisa” analisou a presença e o modo como foram acordadas a previsão de início, a duração e o término dos ensaios clínicos. Nos CECs, foram adotadas três formas básicas para marcar o início período de vigência do contrato e, portanto, da pesquisa: a data de assinatura do CEC, a data de aprovação do CEP ou uma data específica, geralmente identificada pelo mês e ano (formato mm/aaaa).

Já para delimitar a conclusão dos ensaios clínicos, valeu fundamentalmente o mesmo que foi dito na análise da categoria “encerramento da pesquisa”, em que os CECs informavam uma data específica para o término do estudo (no formato mm/aaaa) ou estipulavam um prazo máximo (expresso em número de meses) para o encerramento do estudo. Novamente, conforme o exposto na categoria “encerramento da pesquisa”, em alguns poucos casos o CEC se restringiu a informar que “o contrato ficará vigente até a conclusão do estudo”, sem indicar uma data ou prazo específico e, provavelmente, considerando como referência o cronograma do protocolo.

Quanto aos relatórios de acompanhamento, todos os contratos nos quais a categoria foi identificada previam que, durante o desenvolvimento da pesquisa, o pesquisador deveria fornecer os relatórios de acompanhamento sempre que exigidos pelos “representantes do Ministério da Saúde ou outras agências regulatórias” (CEC I_178-06/03 patrocinador 0003). Esse padrão foi encontrado em praticamente todos os CECs. Além disso, também em todos os contratos analisados, foram firmados compromissos para remeter ao CEP um relatório final da pesquisa.

O destaque ficou por conta dos CECs do patrocinador 0013, que continham

uma descrição detalhada dos procedimentos que deveriam ser adotados na confecção desses relatórios de acompanhamento destinados ao CEP. O tema foi objeto de um campo específico no padrão de CEC do patrocinador e, dentre as suas recomendações, destacou-se a exigência de que situações que significassem risco aumentado aos sujeitos da pesquisa deveriam ser relatadas imediatamente ao CEP, além de cobrarem do pesquisador o compromisso de elaborar e enviar resumos semestrais para o CEP.

5.2.3.2 Resultados para a categoria analítica “referenciais regulatórios”

A categoria “referenciais regulatórios” foi a segunda categoria mais comum nos CECs, com 95,73% de frequência, o que equivale a 112 contratos. Nesse caso, a presença marcante foi acompanhada de uma substancial relevância analítica.

Em função da natureza e da finalidade do CEC, a declaração dos referenciais legais e normativos é absolutamente necessária, afinal são eles que estabelecem os critérios que deverão reger as relações e vínculos contratuais. Por isso, praticamente todos os CECs tinham a indicação de seus referenciais regulatórios.

A ocorrência mais comum sobre esse tema nos CECs foi a exposição de uma obrigação genérica acordada entre as partes de que a condução dos ensaios clínicos se dariam com “estrita observação de todas as leis, regulamentos ou diretrizes locais pertinentes e de acordo com os princípios do documento *Guideline for good clinical practice*” (CEC I_194-50/05 do patrocinador 0004). Dentre todos os documentos citados, o *Guideline for good clinical practice* (62) foi o mais recorrente.

O fato de as Diretrizes para Boas Práticas Clínicas – documento elaborado pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e adotado pelos Estados Unidos, Japão e Comunidade Europeia – ser um documento recorrentemente tomado como referencial regulatório nos CECs é um problema. Afinal, à exceção dos países citados acima, os demais países não fazem parte da ICH, de modo que, a rigor, tais diretrizes não são aplicáveis aos países da América Latina, entre eles, o Brasil.

Com a finalidade de suprir essa lacuna, foi elaborado, na IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, o documento

chamado Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas (33), adotado como referência por muitos dos países do continente americano. Contudo, esse documento só foi referendado em 2005 e, portanto, os documentos analisados aqui realmente não poderiam citá-lo ou tomá-lo como referência. Resta apenas saber se os CECs assinados após maio de 2005 passaram a incorporar esse documento em substituição às diretrizes da ICH.

Em certos CECs, a referência às diretrizes brasileiras foi um pouco mais específica, muito embora as resoluções ainda não tenham sido citadas nominalmente. Nesses casos, o texto do CEC declarava que deveriam ser cumpridas as “leis e regulamentos sobre a prática médica e as normas de pesquisa em matéria de saúde atualmente vigentes no Brasil, aprovadas pelo Conselho Nacional de Saúde, observando-se igualmente as exigências do órgão de fiscalização competente do Ministério da Saúde” (CEC I_176-101/03).

Destaca-se que os exemplos acima foram extraídos de contratos assinados, respectivamente, em 2003 e 2005, o que significa que os patrocinadores já tinham o devido conhecimento das resoluções que tratam especificamente da ética na pesquisa com humanos. Isso demonstra que o uso dessas expressões mais genéricas não está associado à maior ou menor apropriação das resoluções brasileiras.

O estudo das alterações sofridas pelos modelos de CECs de alguns patrocinadores permitiu observar que o processo de introdução das resoluções brasileiras como documentos de referência nos CECs já ocorria em 1999. Nos modelos da época, as referências à Res. CNS 196/96 dividiam espaço com referenciais regulatórios estrangeiros, principalmente da agência norte-americana, *Food and Drug Administration* (FDA).

Exemplo disso é o CEC I_131-86/99, do patrocinador 0003, que trazia em seu texto a seguinte cláusula:

A INSTITUIÇÃO concorda em fazer o maior esforço para realizar eficientemente o serviço solicitado e concorda em realizar o estudo clínico de acordo com protocolo, os padrões da Boa Prática Clínica e todas as leis, normas e regulamentos relativos à condução de estudo clínico, tendo em vista as normas e regulamentos do FDA (Food and Drug Administration – EUA) e do Conselho Nacional de Saúde, Resolução 196 de 10 de Outubro de 1996 (*sic*).

A referência e a obrigação da instituição de se submeter às normas e regulamentos do FDA foram subtraídas do modelo do CEC desse patrocinador no ano 2000. O último registro dessas alterações foi o CEC I_174-100/03, quando a cláusula passou a ter o seguinte conteúdo:

A CONTRATADA concorda em fazer o maior esforço possível e razoável para desempenhar eficientemente os serviços ora contratados e concorda em realizar o estudo clínico de acordo com o protocolo [número do anexo], os padrões das Boas Práticas de Pesquisas Clínicas, bem como todas as leis e regulamentos de estudos clínicos, vigentes no Brasil, em especial as normas veiculadas pelo Ministério da Saúde.

Também é interessante notar que, na última versão da cláusula, surge a citação genérica “regulamentos de estudos clínicos, vigentes no Brasil, em especial as normas veiculadas pelo Ministério da Saúde”. Aqui é possível formular uma explicação mais plausível para a adoção desse tipo de expressão ou referência geral. Entre os anos 1996 e 2000, o CNS publicou cinco resoluções; dessa forma, seria prudente supor que a introdução de uma referência às normas do Ministério da Saúde em geral seria um modo de garantir vinculação do CEC e de seus compromissos a essas normas sem a necessidade de enumerá-las exaustivamente, ou, ainda, de atualizar o modelo de CEC diante de uma nova publicação.

Portanto, ao se referir genericamente às normas e resoluções do CNS ou do Ministério da Saúde, o texto dos CECs não expressam, necessariamente, um distanciamento ou desconhecimento das resoluções específicas que versam sobre a ética na pesquisa com humanos.

Alguns patrocinadores, no entanto, descrevem quais são as resoluções que deverão ser observadas, junto com os demais documentos e diretrizes. Tal é o caso do CEC I_186-53/04, do patrocinador 0010, cujo trecho está transcrito a seguir:

O INVESTIGADOR / INSTITUIÇÃO bem como a [nome do patrocinador] obrigam-se a conduzir a Pesquisa Clínica intitulada [nome do protocolo] de acordo com as disposições da RN 196/96, de 10 de outubro de 1996, e da RN 251/97, de 5 de agosto de 1997, do Conselho Nacional de Saúde, Good Clinical Practices, Diretrizes ICH, Declaração de Helsinki (*sic*).

Embora esteja em consonância com os requisitos das diretrizes brasileiras para a ética em pesquisa – inclusive declarando que o próprio patrocinador se obriga a cumprir as disposições dos documentos citados –, pode-se apontar que o texto do CEC está desatualizado, pois, considerando o desenho da pesquisa (estudo multicêntrico com cooperação estrangeira), seriam também aplicáveis as resoluções CNS 292/99 (4) e 346/05 (30). Isso não é necessariamente um erro; porém, reforça mais uma vez a ideia de que a opção feita por vários patrocinadores de manter uma referência às normas em geral seria menos arriscada.

Por último, um exemplo de plena consonância entre o suporte legal do CEC e as resoluções nacionais é o CEC I_181-108/03 do patrocinador 0027, que apresentou de forma detalha e precisa os documentos que deveriam reger a execução do ensaio:

Este estudo será executado de acordo com as normas legais, administrativas e ética, nacionais e internacionais em vigor e aplicáveis à matéria e não será iniciado sem que haja o consentimento expresso de cada paciente, através de documento próprio, integrante do respectivo Protocolo de pesquisa, devendo ainda o Estudo estar previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Instituição onde o mesmo será realizado, bem como pelo CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa), aplicando-se, no couber, o disposto na Resolução 196/96, de 10 de outubro de 1996; na Resolução 251/97 de 05 de agosto de 1997, ambas do Conselho Nacional de Saúde; e na Portaria nº 911 de 12 de novembro de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (sic).

A cláusula acima foi, entre todos os CECs investigados, a que demonstrou maior adesão às autoridades e diretrizes nacionais, além de ter sido a única a reconhecer a necessidade avaliação do protocolo de pesquisa pelo CEP e pela Conep. Ainda no mesmo contrato, também foi encontrada uma cláusula que, como em nenhuma outra ocasião, utilizou trechos específicos da Res. CNS 196/96 para disciplinar o uso dos prontuários clínicos dos sujeitos do estudo:

Os prontuários clínicos dos (as) pacientes deverão ficar em poder da Clínica do (a) CONTRATADO (A) por um prazo de, no mínimo, 5 (cinco) anos após a conclusão do estudo, de acordo com o estabelecido no art. IX, item 1, letra e, da Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. Da mesma forma serão mantidos os nomes e os endereços dos (as) pacientes participantes, para um eventual novo contato subsequente; [...]

Até aqui, apesar dos destaques pontuais, pode-se considerar que todos os exemplos observados adotaram referenciais regulatórios razoáveis e adequados à realidade brasileira e, principalmente, que alguns demonstraram a preocupação de corrigir os erros cometidos na adoção desses referenciais nos CECs ao longo do tempo.

Porém, muitos problemas foram identificados em outros CECs, como se verá a seguir.

Dentre os erros mais comuns e persistentes, cita-se a coexistência, em um mesmo CEC, das resoluções brasileiras e de documentos estrangeiros que não são representativos de acordos multilaterais dos quais o Brasil era signatário na época em que os contratos foram assinados.

Um exemplo bastante ilustrativo, e já citado na análise da categoria “avaliação do protocolo”, é o CEC I_126-83/99 do patrocinador 0001. Apesar da declaração genérica de adesão “a todas as leis, regulamentos e outras exigências governamentais aplicáveis na realização e na documentação do estudo”, em todos os seus modelos de CEC, o patrocinador 0001 manteve a cláusula transcrita abaixo:

Quando exigido pela lei aplicável, o PESQUISADOR deverá submeter o Protocolo para revisão e aprovação (i) no caso de todos os estudos dos E.U.A. e de qualquer Estudo IND, ao Human Subject Institutional Review Board (Comissão de Estudo Institucional de Pacientes Humanos) ou órgão equivalente, de acordo com a lei aplicável, e (ii) no caso de um estudo que não seja Estudo IND, a uma comissão de inspeção independente, composta por cientistas ou outras pessoas qualificadas conforme estipulado na Declaração de Helsinque, que tenha jurisdição similar (qualquer dessas comissões, órgãos ou comitê doravante denominados “IRB” – Comissão de Ética).

Pode-se observar, nesse caso, que as resoluções nacionais foram ignoradas, e houve, inclusive, a introdução de denominações e classificações estranhas às normativas e ao processo regulatório brasileiro. Considerada a realidade nacional, a diferenciação entre estudos (estudos IND) que devem ser submetidos à “comissão de ética” e os estudos que devem ser submetidos a uma “comissão de inspeção independente” (estudo não IND), é inaplicável. Um fator que agrava a situação irregular é que essa cláusula foi identificada em um modelo de CEC que foi utilizado por um período de 5 anos e serviu para formalizar a realização de 12 ensaios

clínicos entre o patrocinador e a instituição-alvo. Ou seja, é um erro sistemático e recorrente.

Não obstante tal constatação, a partir do ano 2000, esse patrocinador introduziu uma nova cláusula em seu CEC, inexistente no modelo de 1999, que exige da instituição-alvo a adesão e a declaração de cumprimento de lei norte-americana. Para que se possa ter a real dimensão da situação, essas cláusulas são transcritas a seguir:

A INSTITUIÇÃO atesta pelo presente ao PATROCINADOR que a INSTITUIÇÃO não utilizou e não utilizará os serviços de qualquer pessoa interdita sob a Lei de Execução de Drogas Genéricas de 1992, revisada, em qualquer capacidade, em conexão com quaisquer serviços ou trabalhos aqui fornecidos para ou em nome do PATROCINADOR ou qualquer uma de suas afiliadas, subsidiárias ou divisões e que esta certificação poderá ser empregada em qualquer pedido de aprovação de droga feito à Agência Federal de Alimentos e Drogas. Fica entendido e acordado que esta certificação impõe uma obrigação de continuidade por parte da INSTITUIÇÃO de comunicar imediatamente ao PATROCINADOR qualquer alteração com relação à verdade desta certificação (*sic*).

A despeito da implicação e da validade jurídica desse recurso, é significativo que uma instituição pública brasileira possa firmar contratos nos quais se submeta ao cumprimento de legislação estrangeira.

Vale destacar que, em muitos CECs, foi encontrada ao menos uma cláusula ou indicação de que a instituição-alvo não utilizaria os serviços de pessoas interditas pelo FDA. Como exemplo, pode-se citar o CEC I_182-56/04 do patrocinador 0022:

O CENTRO/INVESTIGADOR não utilizarão os serviços, em nenhuma qualidade, de alguém que, no melhor conhecimento do CENTRO/INVESTIGADOR, esteja impedido pela FDA (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos) ou qualquer outro órgão competente. Além disso, O CENTRO/INVESTIGADOR declaram e garantem que nem ele nem seus funcionários, agentes ou representantes foram impedidos pela FDA ou qualquer órgão competente, nem estão, atualmente, no melhor de seu conhecimento, sujeitos a um processo de impedimento (*sic*).

Em outros CECs, foram encontradas cláusulas nas quais o pesquisador e a

instituição concordavam em executar o estudo segundo diretrizes ou exigências de agências reguladoras internacionais. Um exemplo é o CEC I_181-116/04 do patrocinador 0029, que apresentava cláusula com o seguinte teor:

O PESQUISADOR PRINCIPAL concorda ademais em conduzir o estudo e manter dados durante e após o término ou prévia rescisão desse contrato, conforme todas as exigências, de regulamentação e legais, aplicáveis, incluindo sem limitação os requerimentos aplicáveis do FDA (*sic*).

Outro exemplo ilustrativo da mesma situação é o CEC I_144-39/00 do patrocinador 0012, que expõe a questão nos seguintes moldes:

A Instituição deverá conduzir o Estudo e manter os registros e os dados durante e após o período de validade do presente Contrato, de acordo com todos os requerimentos da Administração de Drogas e Alimentos dos Estados e da Administração Federal de Liberação de Drogas dos Estados Unidos (*sic*).

Nesses mesmos CECs também foram observadas cláusulas que tratavam de temas e itens específicos, tais como o TCLE, e que utilizaram como fundamento regulatório exclusivamente esses dispositivos estrangeiros, como no exemplo a seguir:

Obter de cada indivíduo do Estudo um formulário de consentimento assinado, o qual tenha sido aprovado pelo IRB/EC e Patrocinador, de acordo com o Protocolo e com C.F.R. 21 Parte 50 (Código Federal de Regulamentações do FDA – item 21, parte 50), ou qualquer sucessor a esse, ou outras regulamentações governantes; (CEC I_163-113/01 patrocinador 0032).

Por fim, alguns CECs citavam com frequência as diretrizes brasileiras e as normas estrangeiras ao mesmo tempo e para fundamentar uma mesma cláusula ou para disciplinar determinada atividade. Para ilustrar tal situação, transcreve-se a seguir uma cláusula do CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015:

A INSTITUIÇÃO concorda em conduzir, principalmente através do PESQUISADOR, o ESTUDO de acordo com ICH/GCP Guidelines, da Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, da Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997 e de outras regulamentações relacionadas à Pesquisa Clínica e todas as regulamentações federais norte-americanas aplicáveis relacionadas a drogas experimentais, incluindo, entre outras, as regulamentações contidas no Formulário 1572 da FDA, 21 CFR Partes 11, 50, 54, 56 e 312, e de acordo com os requisitos das Boas Práticas Clínicas que possam eventualmente ser publicados pela FDA. A INSTITUIÇÃO concorda, ainda, em conduzir o Estudo em conformidade com as leis, regulamentações e requisitos federais, estaduais e municipais.

A INSTITUIÇÃO certifica que a INSTITUIÇÃO, o PESQUISADOR e qualquer pessoa empregada pela INSTITUIÇÃO e/ou pelo PESQUISADOR não foi excluída nos termos do Artigo 306(a) ou do Artigo 306(b) da Lei Federal Norte-Americana de Alimentos, Drogas e Cosméticos ou de qualquer lei equivalente no Brasil, conforme alterada, e que nenhuma pessoa excluída será futuramente empregada para prestar quaisquer serviços relacionados ao ESTUDO (*sic*).

Vale destacar que o CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015 já foi citado anteriormente, durante a apresentação da categoria analítica “indenização”. Como foi demonstrado na ocasião, esse protocolo vincula a responsabilidade do patrocinador de arcar com prováveis indenizações ao compromisso da instituição-alvo e do pesquisador principal de executarem os estudos e procedimentos corolários de acordo com tratamentos padrões médicos aplicáveis, “incluindo, entre outros, a ética médica, conforme definida pelo *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct do Research Involving Humans*” (55).

O que se constata aqui é que pesquisador e instituição, ao assinarem o CEC I_194-51/04, assumiram o tácito compromisso de cumprir exigências regulatórias de três países distintos: Brasil, Estados Unidos e Canadá. É evidente que tal estado de coisas representa uma falta de organização e cuidado na assunção das responsabilidades, além do descaso aos referenciais regulatórios brasileiros.

É importante reforçar que, em todos os casos citados acima, sempre foram consultados os CECs mais recentes de cada patrocinador.

Também é necessário relatar que em praticamente todos os contratos havia uma cláusula declarando que “o Contrato foi elaborado no Brasil, sendo regido e interpretado em conformidade com as leis locais [...]” (CEC I_194-51/04 do patrocinador 0015), que parece funcionar como uma espécie de garantia jurídica contra essa diversidade de referenciais regulatórios e os conflitos que ela pode produzir.

Contudo, a despeito da segurança jurídica que tal instrumento possa

proporcionar, a inconsistência entre os protocolos e os contratos de ensaios clínicos introduzida pela avaliação e organização desses documentos segundo diferentes referenciais regulatórios deve ser evitada, principalmente em um cenário, como o brasileiro, onde não existem leis específicas para disciplinar a pesquisa com seres humanos.

Essa inconsistência tornou-se ainda mais séria quando foi verificado que quase todos CECs estudados, com raras exceções, estipulavam que possíveis conflitos surgidos da oposição entre orientações e compromissos expressos nos protocolos e nos contratos, seriam resolvidos sempre considerando a prevalência do contrato sobre o protocolo.

O teor predominante dessa cláusula contratual foi o seguinte: “na hipótese de existir conflito entre o exposto neste contrato e o PROTOCOLO, prevalecerão as disposições deste instrumento, salvo ajuste diverso entre as partes” (CEC I_165-54/02 do patrocinador). Embora o texto transcrito tenha sido extraído da fonte citada, seu conteúdo foi repetidamente reproduzido em todos os demais CECs.

Dessa forma, ao se observar a dinâmica do processo regulatório brasileiro a partir da perspectiva dos CECs, e, principalmente, dos elementos aqui destacados, todo o trabalho de avaliação do protocolo realizado pelo CEP parece ser irrelevante.

A constatação desse tipo de situação também aponta que ainda persistem as tentativas de imposição de parâmetros regulatórios estranhos às demandas e ao contexto nacional, em detrimento das diretrizes nacionais e reforçando a posição defendida pelos autores que denunciam o chamado imperialismo moral (14).

6 CONCLUSÃO

Pode-se afirmar que existe um paradoxo na utilização dos ensaios clínicos como recurso metodológico, em razão do conflito existente entre sua rápida e rigorosa capacidade de ampliação do conhecimento e os riscos e incertezas que a natureza de seu objeto comporta.

Historicamente, a adesão e a difusão dessa metodologia foram cercadas de dilemas morais (14,61), controvérsias científicas (63) e percalços políticos (64,65). Esse processo foi crucial, por exemplo, para o estabelecimento de uma cultura do controle público da ciência – como discutido no subcapítulo 2.2 –, que se manifesta em sua forma mais acabada nos diferentes documentos e estruturas regulatórias da pesquisa – particularmente do ensaio clínico – adotados nas três últimas décadas (66).

No Brasil não é diferente: os ensaios clínicos se difundiram e, junto com eles, também seus paradoxos. Em oposição aos discursos proferidos pelos órgãos de regulação, que invariavelmente apontam para o engajamento na defesa dos sujeitos participantes das pesquisas e para a extensão do sistema de regulação da ética em pesquisa no país, constata-se uma escassez de dados e de informações que permitam a compreensão efetiva dessa realidade.

A ausência de publicações nacionais e, principalmente, de fontes de pesquisa sobre o tema coloca obstáculos importantes à análise dos poucos dados possíveis de se obter (67). Como aponta Petryna, seja no plano nacional ou no internacional, ainda não é possível, por exemplo, precisar o número efetivo de ensaios clínicos que estão sendo conduzidos e muito menos os números de sujeitos de pesquisa atualmente submetidos a um protocolo de pesquisa clínica (67).

Ferramentas como *ClinicalTrial.gov* (34), *Internacional Clinical Trials Registry Platform* (35), o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos e a Plataforma Brasil são instrumentos importantes na superação dessa lacuna, mas essas estruturas ainda possuem deficiências que comprometem a qualidade da informação oferecida, principalmente na informação relativa à abrangência geográfica do estudo e ao número de centros envolvidos em determinada pesquisa (67).

Diante desse cenário, a proposta do presente estudo foi estabelecer um conjunto de dados que possa apoiar futuras pesquisas sobre o tema da regulação

da pesquisa clínica, principalmente aquelas envolvendo cooperação estrangeira e financiamento privado. A originalidade do trabalho está na abordagem da discussão sobre a cooperação internacional de ensaios clínicos multicêntricos em centros de pesquisa brasileiros a partir da investigação do contrato de ensaio clínico ou do *clinical trial agreement*.

Como discutido anteriormente, em nenhuma das resoluções do CNS é feita menção aos contratos de ensaios clínicos. Mesmo na resolução no. 39/2008 (2) da Anvisa, esses documentos não são citados; a menção que se faz, nessa resolução, é do contrato firmado entre a organização representativa para pesquisa clínica e o patrocinador. Porém, segundo as diretrizes do GCP-ICH, o contrato é um acordo escrito, datado e assinado entre “*two or more involved parties that sets out any arrangements in delegation and distribution of tasks and obligations and, if appropriate, on financial matters. The protocol may serve as the basis of a contract*” (62).

A mesma definição está no Documento das Américas, que, nesse ponto, é praticamente uma tradução da definição do GCP-ICH, e estabelece que o contrato é “um acordo escrito, datado e assinado, entre duas ou mais partes que estabelece qualquer ajuste da delegação e distribuição de tarefas e obrigações, incluindo assuntos financeiros, se aplicável. O protocolo pode servir como base para um contrato” (33). Nesse documento, os contratos são também definidos como um instrumento alternativo para o acordo das responsabilidades envolvendo a execução de pesquisas clínicas, que pode ser utilizado na exposição dos compromissos e acordos envolvendo o acesso aos dados produzidos, “monitoramento, auditoria, revisão pelo comitê de ética (CEI/CIR) e inspeções regulatórias relativas ao ensaio clínico”(33).

Por tudo isso, o contrato deve ser considerado um elemento importante no processo regulatório, uma vez que encerra uma série de responsabilidades entre as partes envolvidas no estudo.

Porém, como demonstraram os resultados, os CECs assinados pela instituição-alvo não podem ser considerados como adequados às diretrizes éticas nacionais, ainda que com algumas exceções.

O que os resultados permitiram compreender foi que os CECs seguem modelos elaborados pelos patrocinadores, cabendo à instituição-alvo analisar e adequar esse modelo aos seus requisitos. Contudo, diversos exemplos citados

apontam para a fragilidade desse processo de análise e adequação feito pela instituição.

Ainda que sujeito a diversos questionamentos (7), vale citar como exemplo a solução adotada pelo Departamento de Saúde do Reino Unido para resolver semelhante problema. Desde 2003, esse departamento utiliza um modelo de contrato de ensaio clínico padronizado.

It applies only to contract research, defined as 'commercial, industry sponsored trials of investigational medicinal products, involving NHS [National Health Service] patients, undertaken in NHS hospitals, usually directed towards pharmaceutical product licensing'(7).

Um dispositivo como esse poderia ser eficaz no contexto brasileiro, principalmente se considerarmos a estrutura do SUS e o envolvimento expressivo de instituições públicas na condução de ensaios clínicos custeados pela iniciativa privada. Afinal, não é razoável que as condições para o emprego da estrutura dos hospitais e hospitais universitários públicos nas pesquisas clínicas em financiamento privado sejam negociadas isoladamente. Os dados e informações aqui apresentados corroboram a fragilidade desse processo.

Tomando como referência as exigências das resoluções do CNS, os CECs analisados podem ser organizados em três grandes grupos: modelos que incorporaram razoavelmente essas exigências; modelos que incorporaram apenas algumas exigências e; modelos inadequados às exigências.

Considerando os pressupostos metodológicos que sustentam este trabalho de pesquisa, isso equivale a reconhecer os CECs, em maior ou menor grau, divergiram dos protocolos de pesquisa aprovados pelo CEP. Portanto, estabeleceu-se uma importante contradição no interior do processo de regulação dos ensaios clínicos, posição que valida a hipótese de afirmação que orientou a construção da tese.

De modo geral, esse problema é consequência de falhas sistemáticas no processo regulatório brasileiro e, portanto, as responsabilidades delas decorrentes devem ser compartilhadas entre os atores.

Além disso, merecem destaque os problemas conceituais das resoluções do CNS dedicadas à ética em pesquisa com humanos. Muitas vezes, as resoluções

adotam certos conceitos ou termos como fatos ou evidências inequívocos, o que gera problemas de interpretação em determinadas situações. Um dos exemplos mais importantes talvez seja a definição de relatório final.

Conforme debatido anteriormente, nas resoluções do CNS, o relatório final é tratado como um termo evidente, que não demanda complemento ou definição específica. Porém, como a análise dos contratos demonstrou, a realidade é diferente. Isto é, no interior de um estudo multicêntrico e com cooperação estrangeira, o relatório final do ensaio ganha contornos bastante complexos e que simplesmente são ignorados nas resoluções. Nos diferentes níveis de execução (centro, nacional e internacional) são produzidos relatórios que, a depender da perspectiva, podem ser considerados finais ou parciais. Um relatório que informa os resultados obtidos após o término do ensaio em um único centro é um relatório final desse centro, mas parcial em sua relação com os demais. E, obviamente, a capacidade analítica dos dados contidos nos relatórios de diferentes abrangências será significativamente distinta.

O frequente dilema envolvendo a necessidade das ciências humanas de cumprirem a Res. CNS 196/96 é outro bom exemplo. Tomada em sua dimensão de documento bioético, os princípios que a resolução introduz são gerais e amplos o suficiente para serem considerados válidos a qualquer pesquisa em qualquer área do conhecimento. Contudo, os dilemas surgem quando tais princípios são convertidos em procedimentos operacionais.

A origem desse problema talvez esteja no fato de a Res. CNS 196/96, assim como as demais resoluções, encerrar em um só documento os princípios que devem reger a prática da pesquisa e também sua operacionalização. Do ponto de vista dos princípios bioéticos que adota como referenciais, a Res. CNS 196/96 ainda mantém sua atualidade. As questões que mais afetam negativamente a resolução são questões operacionais.

A separação entre essas duas dimensões das resoluções, de documento que declara e estabelece princípios bioéticos e de documento operacional, talvez fosse um caminho importante para a solução de inúmeros equívocos no sistema de relação das pesquisas no Brasil.

Os problemas apresentados nos resultados do presente trabalho, portanto, não devem ser considerados problemas que afetam os fundamentos ou a validade das resoluções brasileiras em sua dimensão de documentos bioéticos. O que eles

apontam é para incapacidade da Conep de gerenciar, no plano operacional, o sistema que garante a aplicação desses princípios. O gerenciamento das informações é, sem dúvida, o limite mais importante a ser superado pela Conep.

A efetivação do controle social da pesquisa científica, no sentido conferido à expressão pelo SUS, depende da produção, da sistematização e da divulgação abrangente de informações envolvendo as pesquisas de maneira em geral e, particularmente, os ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 196, de 10 de outubro 1996. In: Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, editors. Resoluções do Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. p. 282–94.
2. Brasil, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução n° 39 de junho de 2008 - Aprova o Regulamento para a realização de pesquisa clínica e dá outras providências. Brasília: Diário Oficial da União; 2008.
3. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 251, de 5 de agosto de 1997. In: Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, editors. Resoluções do Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. p. 371–7.
4. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n° 292, de 8 de julho de 1999. In: Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, editors. Resoluções do Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. p. 438–9.
5. Congresso Nacional (Brasil), Câmara dos Deputados, Comissão de Ciência e Tecnologia Comunicação e Informática. Projeto de Lei n°. 2473 de 11 de novembro de 2003 [Internet]. Brasília: 2009. Available from: <http://www.camara.gov.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=142406>
6. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Coletânea de Normas para o Controle Social no Sistema Único de Saúde. 2nd ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006.
7. Goodyear MDE. A model clinical trials agreement. BMJ (Clinical research ed.) [Internet]. 2006 Nov 25 [cited 2012 May 29];333(7578):1083–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1661743&tool=pmcentrez&endertype=abstract>
8. Majone G. Do Estado positivo ao Estado regulador: causas e consequências de mudanças no modo de governança. Revista do Serviço Público [Internet]. 1999 [cited 2011 Jan 30];50(16):5–36. Available from: <http://academico.diretorio.fgv.br/ccmw/images/0/08/Majone.pdf>
9. Freitas CBD, Lobo M, Hossne WS. Oito anos de evolução: um balanço do sistema CEP-CONEP. Cadernos de Ética em Pesquisa [Internet]. 2005;(16):20–30. Available from: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/materiaeducativo/publicacoes.htm
10. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Apresentação: Principais motivos de pendências e não aprovação nas pesquisas clínicas [Internet]. In: Brasil/Ministério Da Saúde/Conselho Nacional De Saúde/Comissão Nacional De Ética Em Pesquisa/, editor. Seminário Interfarma e CONEP. Brasília: 2010. p. 33. Available from: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html

11. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional Saúde. Ata da 183^a reunião ordinária do Conselho Nacional de Saúde [Internet]. Brasília: 2008. Available from: http://conselho.saude.gov.br/atas/atas_08.htm
12. Maia CA. A domesticação da história das ciências pelo sistema das ciências. In: Soares LC, editor. Da revolução científica à big (business) science: cinco ensaios de história da ciência e tecnologia. São Paulo: Hucitec; EdUFF; 2001. p. 201–46.
13. Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. Revista da Associação Médica Brasileira [Internet]. 2009 [cited 2011 Jan 7];55(5):514–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000500010&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
14. Garrafa V, Lorenzo C. Moral imperialism and multi-centric clinical trials in peripheral countries. Cadernos de Saúde Pública [Internet]. 2008 Oct [cited 2011 Jan 7];24(10):2219–26. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008001000003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
15. Organização das Nações Unidas para a Educação a Ciência e a Cultura. Declaração universal de bioética e direitos humanos [Internet]. 2005. Available from: <http://www.unesco.org/shs/ethics>
16. Leopoldo e Silva F. Notas sobre a relação entre técnica e ética. Revista Bioética. 2003;11(2):177–86.
17. Freitas CBD. Os Comitês de ética em pesquisa: evolução e regulamentação. Revista Bioética [Internet]. 1998 [cited 2011 Jan 30];6(2):80–102. Available from: http://www.jovensmedicos.org.br/index.php/revista_bioetica/article/viewArticle/347
18. Bourdieu P. Os usos sociais da ciência – Por uma sociologia clínica do campo científico. 1st ed. São Paulo: Editor UNESP; 2004.
19. Bourdieu P. Para uma sociologia da ciência. 1st ed. Lisboa: Edições 70; 2008.
20. Okike K, Kocher MS, Mehlman CT, Bhandari M. Industry-sponsored research. Injury [Internet]. 2008 Jun [cited 2010 Jul 13];39(6):666–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508054>
21. Paschoale HS, Barbosa FR, Nita ME, Carrilho FJ, Ono-Nita SK. Clinical trials profile: professionals and sites. Contemporary clinical trials [Internet]. 2010 Sep [cited 2010 Nov 28];31(5):438–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20601160>
22. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. A construção do SUS: histórias da Reforma Sanitária e do processo participativo. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2006.
23. Alvarez MC. Controle social: notas em torno de uma noção polêmica. São Paulo em perspectiva. 2004;18(1):168–76.

24. Silva JO. Conselhos, controle social e racionalidade do Estado. *Divulgação em Saúde para Debate*. 2008;(43):118–27.
25. Comte-Sponville A. *O capitalismo é moral?* São Paulo: Martins Fontes; 2005.
26. Sánchez Vázquez A. *Ética*. 22nd ed. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira; 2002.
27. Campos CJG. Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. *Revista Brasileira de Enfermagem* [Internet]. 2004 Oct [cited 2011 Jan 10];57(5):611–4. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672004000500019&lng=en&nrm=iso&tling=pt
28. D'Hainaut L. *Conceitos e métodos da estatística - Guia para a aplicação da Estatística ao estudo dos fenómenos e situações em Ciências do Homem e da Educação*. 2nd ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1997.
29. Krippendorff K. *Content analysis: an introduction to its methodology*. [Internet]. 2nd ed. California: Sage Publications; 2004. Available from: <http://www.jstor.org/stable/2288384?origin=crossref>
30. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.º 346, de 13 de janeiro de 2005. In: Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional Saúde, editors. *Resoluções do Conselho Nacional de Saúde*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. p. 557–8.
31. Maingueneau D. *Novas Tendências em Análise do Discurso*. 3rd ed. Campinas: Pontes/UNICAMP; 1997.
32. Pires AP. Sobre algumas questões epistemológicas de uma metodologia geral para as ciências sociais. In: Poupart J, Deslauriers J-P, Groulx L-H, Mayer R, Pires AP, editors. *A pesquisa qualitativa - enfoques epistemológicos e metodológicos*. Petropolis: Editora Vozes; 2008. p. 43–94.
33. Organização Pan-Americana da Saúde. *Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas* [Internet]. In: Organização Pan-Americana da Saúde, editor. *IV Conferência Pan-Americana para harmonização da regulamentação farmacêutica*. Santo Domingo - DOM: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005. p. 88. Available from: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf
34. National Library of Medicine (US). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD). 2000 [cited 2012 Feb 5]; Available from: <http://clinicaltrials.gov/>
35. World Health Organization. *International Clinical Trials Registry Platform* [Internet]. Geneva. 2005 [cited 2012 Feb 5]; Available from: <http://www.who.int/ictrp/en/>
36. Brasil, Ministério da Fazenda, Banco Central do Brasil. *Banco Central do Brasil* [Internet]. Brasília. 2012 [cited 2011 Dec 14]; Available from: <http://www.bcb.gov.br/>

37. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde [Internet]. DataSUS. 2012 [cited 2012 Jan 5]; Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/Index.asp>
38. Holm S, Irving L. Empirical research in bioethics: report for the European Commission. In: Holm S, Jonas MF, editors. Engaging the world: the use of empirical research in bioethics and the regulation of biotechnology. Amsterdam: IOS Press; 2004. p. 131–55.
39. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials. 4th ed. New York: Springer; 2010.
40. Quental C, Salles Filho S. Ensaio clínico: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Revista Brasileira de Epidemiologia [Internet]. 2006 Dec;9(4):408–24. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2006000400002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
41. Bello P. Estatística básica para concursos. Rio de Janeiro: Editora Ferreira; 2006.
42. Moore DS. A estatística básica e sua prática. 3rd ed. Rio de Janeiro: LTC; 2005.
43. Santos ML dos, Gois MC de G. Bioética: algumas considerações acerca das questões éticas em pesquisas com seres humanos. Direito em Debate. 2007;28(27):107–33.
44. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resumo executivo da 162ª reunião ordinária do Conselho Nacional de Saúde [Internet]. Brasília: 2006. Available from: <http://conselho.saude.gov.br/atas/2006/Ata162.doc>
45. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 357, de 09 de fevereiro de 2006. In: Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, editors. Resoluções do Conselho Nacional de Saúde. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2007. p. 576–7.
46. Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. Journal of medical ethics [Internet]. 2010 Feb 1 [cited 2010 Dec 6];36(2):111–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133407>
47. Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Manual operacional para comitês de ética em pesquisa. 4th ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2008.
48. Drabu S, Gupta A, Bhadauria A. Emerging trends in contract research industry in India. Contemporary clinical trials [Internet]. 2010 Sep [cited 2010 Nov 3];31(5):419–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20609394>
49. Normile D. The promise and pitfalls of clinical trials overseas. Science (New York, N.Y.) [Internet]. 2008 Oct 10 [cited 2012 May 28];322(5899):214–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18845744>

50. Lago RF do, Costa N do R. Dilemas da política de distribuição de medicamentos antirretrovirais no Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2010 Nov [cited 2012 May 28];15(suplemento 3):3529–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232010000900028&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
51. Chaves GC, Oliveira MA, Hasenclever L, Melo LMD. A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2007 Feb [cited 2012 May 28];23(2):257–67. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007000200002&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
52. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2012 Feb [cited 2012 May 29];58(1):2–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000100002&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
53. Ribeiro TVC, Krstic T, Araújo RP de AF de, Garrafa V. A quebra de patentes de medicamentos na perspectiva bioética. In: Garrafa V, Mello DR de, Porto D, editors. *Bioética e Vigilância Sanitária*. Brasília: Anvisa; 2007. p. 63–77.
54. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2011 Dec [cited 2012 May 29];57(6):710–6. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302011000600021&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
55. Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, Social Sciences and Humanities Research Council of Canada. *Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans* [Internet]. Ottawa: 2010. Available from: www.pre.ethics.gc.ca/
56. Johnson SH, Iltis AS, Hinze BA. Law and bioethics. In: Iltis AS, Johnson SH, Hinze BA, editors. *Legal Perspectives in Bioethics*. New York and London: Routledge; 2008. p. 1–9.
57. Kapp MB. Health care decisions for the elderly. In: Iltis AS, Johnson SH, Hinze BA, editors. *Legal Perspectives in Bioethics*. New York and London: Routledge; 2008. p. 196–207.
58. Winau R. Experimentation on humans and informed consent: how we arrived where we are. In: Lafleur WR, Böhme G, Shimazono S, editors. *Dark Medicine - rationalizing unethical medical research*. Bloomington: Indiana University Press; 2007. p. 46–56.
59. Godinho AM, Lanziotti LH, Morais BS de. Termo de consentimento informado: a visão dos advogados e tribunais. *Revista Brasileira de Anestesiologia* [Internet]. 2010 Apr [cited 2012 May 30];60(2):207–11. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942010000200014&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

60. Meneguim S, Zoboli ELCP, Domingues RZL, Nobre MR, César LAM. Entendimento do termo de consentimento por pacientes partícipes em pesquisas com fármaco na cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* [Internet]. 2010 Jan [cited 2012 May 30];94(1):4–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010000100003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
61. Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S, Lorenzo C. Between the needy and the greedy: the quest for a just and fair ethics of clinical research. *Journal of medical ethics* [Internet]. 2010 Aug 1 [cited 2011 Jan 5];36(8):500–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663769>
62. Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for good clinical practice - E6 (R1) [Internet]. In: *ICH Harmonised Tripartite Guideline*. Geneva: 1996 [cited 2012 Feb 8]. p. 52. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1__Guideline.pdf
63. Michalek AM, Hutson AD, Wicher CP, Trump DL. The Costs and Underappreciated Consequences of Research Misconduct: A Case Study. *PLoS Medicine* [Internet]. 2010 Aug [cited 2010 Aug 19];7(8):1–3. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000318>
64. Guston DH. *Between politics and science: assuring the integrity and productivity of research*. New York: Cambridge University Press; 2000.
65. Greif KF, Merz JF. *Current controversies in the biological sciences: case studies of policy challenges from new technologies*. 1st ed. Cambridge and Massachusetts: The MIT Press; 2007.
66. Daemmrich AA. *Pharmacopolitics: Drug regulation in the United States and Germany*. Chapel Hill and London: The University of North Carolina Press; 2004.
67. Petryna A. The global clinical trial. In: *When experiments travel: clinical trials and the global search for human subjects*. Princeton and Oxford: Princeton University Press; 2009. p. 89–138.