

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

**DÉBORA COSTATO BRESCIANINI BARCELLOS**

**REGULAMENTAÇÃO ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL E A  
PANDEMIA DE COVID-19: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE A  
RESOLUÇÃO 466/2012 E O PROJETO DE LEI 7082/2017**

**BRASÍLIA**

**2022**

Débora Costato Brescianini Barcellos

REGULAMENTAÇÃO ÉTICA EM PESQUISA  
CLÍNICA NO BRASIL E A PANDEMIA DE COVID-19:  
UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE A  
RESOLUÇÃO 466/2012 E O PROJETO DE LEI  
7082/2017

**DÉBORA COSTATO BRESCIANINI BARCELLOS**

**REGULAMENTAÇÃO ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL E A  
PANDEMIA DE COVID-19: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE A  
RESOLUÇÃO 466/2012 E O PROJETO DE LEI 7082/2017**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do Título de Mestre em Bioética pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

**Orientadora:** Monique Pyrrho

**BRASÍLIA**

**2022**

**DÉBORA COSTATO BRESCIANINI BARCELLOS**

**REGULAMENTAÇÃO ÉTICA EM PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL E A  
PANDEMIA DE COVID-19: UMA ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE A  
RESOLUÇÃO 466/2012 E O PROJETO DE LEI 7082/2017**

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioética pelo Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília.

**BANCA EXAMINADORA**

Monique Pyrrho

(Presidente)

Universidade de Brasília

Fernando Hellmann

Universidade Federal de Santa Catarina

Camilo Hernan Manchola Castillo

Universidade de Brasília

Gabriele Cornelli

(Suplente)

Universidade de Brasília

*Dedico esse trabalho à todas as mulheres que conciliam a vida profissional com a maternidade e seus desafios, em especial, minha querida mãe. Gratidão por sempre me amparar e me socorrer todas as vezes que precisei.*

## **AGRADECIMENTOS**

Aos profissionais que buscam, por meio de suas contribuições com os avanços científicos e tecnológicos e o compartilhamento de seus benefícios, promover a justiça e a efetivação dos direitos humanos, enfrentando os desafios do percurso com empatia.

À minha orientadora, Monique Pyrrho, que apesar das minhas dificuldades e das dificuldades por ela enfrentadas, não me abandonou, e me amparou com muita gentileza.

À minha família, meu marido Bernardo e meus filhos Benjamin e Daniel, que apoiam meu esforço e compreendem minha ausência nos momentos necessários. Todo esforço é por eles, com eles e para eles. Agradeço também à minha mãe, Yara, que sempre me ajuda e me incentiva para avançar e concretizar meus sonhos. À vovó Nei que me dá um suporte essencial e repleto de carinho com meus filhos para me ajudar nessa jornada.

## RESUMO

A experiência da pandemia de Covid-19 evidenciou que a ética em pesquisa e a qualidade da ciência e tecnologia produzidas são indissociáveis. Para tanto, é imprescindível um sistema capaz de avaliar e efetivamente acompanhar o desenvolvimento das pesquisas com seres humanos. Esse trabalho apresenta uma análise comparativa entre o vigente regulamento ético em pesquisa com seres humanos no Brasil, a Resolução CNS 466/2012, e Projeto de Lei 7082/2017 (em trâmite até a data de conclusão do estudo: em 06 de dezembro de 2022) sobre o tema. Como critérios para a comparação, foram utilizados os indícios apontados nos ofícios nº 829/2021/CONEP/SECNS/MS e nº 951/2021/CONEP/SECNS/MS, que tratam sobre o estudo “The Proxa-Rescue AndroCov Trial”. A norma vigente e o projeto de lei em trâmite foram avaliados quanto à previsão de problemas éticos cujos indícios foram apontados nos ofícios, os mecanismos de monitoramento, e eventuais medidas derivadas de descumprimento. Como resultado, obteve-se que tanto a norma quanto o projeto de lei contavam com previsões para os problemas éticos pautados, mas apenas o projeto de lei contava com medidas derivadas de descumprimento de forma explícita. No entanto, nenhuma das normas oferece o amparo necessário ao sistema para que se efetive o acompanhamento ético das pesquisas. Adicionalmente, o projeto de lei enfraquece a proteção dos participantes e as obrigações de pesquisadores e patrocinadores. A conclusão é de que as revisões do sistema não têm trazido ampliação da capacidade de efetivo acompanhamento das pesquisas, mas, ao contrário, têm afastado o sistema de seu objetivo principal, que é proteger os participantes.

**Palavras-chave:** Bioética; Ética em pesquisa; Pesquisas com seres humanos; Resolução 466/2012; PL 7082/2017.

**ETHICAL REGULATION IN CLINICAL RESEARCH IN BRAZIL AND THE COVID-19 PANDEMIC:  
A COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN RESOLUTION 466/2012 AND BILL 7082/2017**

**ABSTRACT**

The Covid-19 pandemic has shown that research ethics and the quality of science and technology produced are inseparable. Therefore, a system capable of evaluating and effectively monitoring the development of research with human beings is essential. This work presents a comparative analysis between the current ethical regulation in research with human beings in Brazil, Resolution CNS 466/2012, and Bill 7082/2017 (in progress until the conclusion of the study: on December 6<sup>th</sup> 2022) on the subject. The alleged irregularities on the study “The Proxa-Rescue AndroCov Trial”, reported by the official letters No. 829/2021/CONEP/SECNS/MS and No. 951/2021/CONEP/SECNS/MS, were used as comparison criteria. The regulation in force and the bill in progress were compared with regard to the prediction of ethical problems whose indications were pointed out in the official letters, the monitoring mechanisms, and eventual measures derived from non-compliance. As a result, it was found that both pieces had legal provisions for the ethical problems addressed and only the bill explicitly had measures derived from non-compliance. However, none of the instruments offers the necessary support to the system to carry out the ethical monitoring of research. Additionally, the bill weakens the protection of participants and the obligations of researchers and sponsors. The conclusion is that the changes, instead of expanding the capacity for effective monitoring of research, have moved the system away from its main objective, which is to protect the participants.

**Keywords:** Bioethics. Research ethics. Research with human being. Resolution 466/2012. PL 7082/2017.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Instrumento de tabulação dos dados comparativos entre os normativos e suas potenciais faltas éticas .....	32
Quadro 2– Possíveis indícios de irregularidades utilizados como critério de comparação entre os normativos .....	40
Quadro 3 – Análise da Resolução CNS 466/2012 diante dos possíveis indícios de irregularidades.....	51
Quadro 4 – Análise do Projeto de Lei 7082/2017 diante dos possíveis indícios de irregularidades.....	60

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
1.1.1 Objetivo Geral.....	17
1.1.2 Objetivos específicos.....	17
<b>2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>18</b>
<b>2.1 BREVE PANORAMA DA HISTÓRIA MODERNA DA ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS</b> .....	<b>18</b>
<b>2.2 NORMATIVAS SOBRE A PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS NO BRASIL</b> .....	<b>21</b>
2.2.1 Histórico das normativas sobre ética em pesquisa no País .....	21
2.2.2 Sistema CEP/CONEP.....	23
2.2.3 A proteção do participante da pesquisa .....	25
2.2.4 Ética da pesquisa envolvendo seres humanos em contextos periféricos	28
<b>3 METODOLOGIA</b> .....	<b>32</b>
<b>4 RESULTADOS</b> .....	<b>34</b>
4.1 O ENSAIO CLÍNICO .....	34
4.2. OFÍCIOS RELATÓRIOS DA CONEP AO MINISTÉRIO PÚBLICO .....	37
4.3. ANÁLISE DOS INDÍCIOS RELATADOS PELA CONEP E SUA CORRESPONDÊNCIA COM PROBLEMAS ÉTICOS EM PESQUISA CLÍNICA.....	39
4.4 ANÁLISE DA RESOLUÇÃO CNS 466/2012 .....	41
4.4.1. Previsão normativa na Resolução CNS 466/2012.....	41
4.4.2. Mecanismos de monitoramento da Resolução CNS 466/2012 .....	48
4.4.3. Medidas derivadas do descumprimento da Resolução CNS 466/2012.....	50
4.5. ANÁLISE DO PROJETO DE LEI Nº 7082/2017 .....	53
4.5.1. Previsão normativa no Projeto de Lei nº.7082/2017 .....	53
4.5.2. Mecanismos de monitoramento do Projeto de Lei nº 7082/2017 .....	58
4.5.3. Medidas derivadas do descumprimento do Projeto de Lei nº 7082/2017 .	59
4.6. COMPARAÇÃO ENTRE OS NORMATIVOS APRESENTADOS.....	65
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	<b>69</b>
<b>6 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>89</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>93</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os significativos ganhos em saúde e sobrevida humana experimentados no último século são em grande parte resultantes do avanço científico e tecnológico. O conhecimento é um bem em si e quando ele promove o ganho de qualidade de vida humana, resta pouca dúvida sobre a desejabilidade de sua promoção. No entanto, a experimentação com seres humanos, parte importante do processo de consolidação do conhecimento no campo biomédico, apresenta aspectos éticos a serem considerados. É nesse sentido importante destacar que a busca pelo conhecimento e a preocupação com suas dimensões éticas derivam do mesmo compromisso com a promoção da saúde e bem-estar dos sujeitos.

Dessa maneira, independentemente do interesse que a humanidade tenha em obter determinado conhecimento, a experimentação humana somente se justifica eticamente quando da impossibilidade de obtê-lo por outro método (Nuremberg Military Tribunals, 1949). São estes os consensos do emblemático Código de Nuremberg, depois dos trágicos eventos da Segunda Guerra Mundial: a pesquisa com humanos só se justifica se não houver outro meio de obter o mesmo conhecimento; e, mais do que isso, as vantagens esperadas para os próprios indivíduos precisam superar os riscos a que estão voluntariamente submetidos.

Assim, mesmo diante das promessas de ganho de conhecimento sobre a etiologia, diagnóstico e tratamento de agravos para a humanidade, a pesquisa clínica tem de observar, antes de tudo, o bem-estar dos sujeitos. É justamente essa preponderância dos sujeitos, com prioridade em relação a qualquer eventual conhecimento que se possa obter via pesquisa, que também a Associação Médica Mundial veio ressaltar quando promulgou a Declaração de Helsinque em 1964 (WMA, 1964).

Nesse sentido, tanto o Código de Nuremberg quanto as primeiras formulações da Declaração de Helsinque afirmam que os indivíduos não podem ser encarados como meios de obter algo que interessa ao coletivo. Mesmo após assistirmos a aniquilação humana durante a II Guerra Mundial, testemunhou-se o contínuo desrespeito à dignidade humana dos participantes de pesquisa, justificados pelos seus perpetradores como tendo sido feito em nome da busca do conhecimento para a humanidade. Ambos os documentos, em resposta, reverberam o imperativo moral Kantiano, proposto como lei prática universal, que, ao reconhecer a dignidade humana

como algo que não pode ser objeto de troca, formula: “Age de tal maneira que uses a humanidade, tanto na tua pessoa como na pessoa de qualquer outro, sempre e simultaneamente, como fim e nunca como meio” (Kant, 1785- citação ed portuguesa 1992, p.69).

São os benefícios aos sujeitos, fins em si mesmos, que justificam as ações morais.

Passado meio século, crescentemente, as pesquisas científicas não são realizadas somente por seus benefícios para os sujeitos ou para a população, mas, cada vez mais são motivadas pelos interesses econômicos e estratégicos dos interessados em seus resultados. A expectativa de ganhos econômicos com as pesquisas tem grande relevância para a indústria farmacêutica, o que se apresenta como uma ameaça adicional à adequação ética das pesquisas (Velooso, Cunha, Garrafa, 2016).

A regulamentação ética no Brasil busca historicamente se interpor a estes interesses, atuando como defensora do respeito à dignidade humana nas pesquisas com seres humanos, associando a essa atuação uma compreensão do acesso à saúde como um direito diretamente derivado dessa mesma dignidade.

Considerando o avanço das leis frente à ciência, evidentemente, não há norma que possa prever todos os riscos possíveis e que não careça de ajustes necessários. No Brasil, no entanto, contamos com uma das Constituições mais avançadas do mundo quanto ao direito à saúde. Decorrente dela, a Lei Orgânica, que instituiu o Sistema Único de Saúde (SUS), está fundamentada em modernos conceitos teóricos relacionados com a descentralização administrativa, universalização e equidade (Escorel, Nascimento, Edler, 2005).

Em seu regimento interno, o Conselho Nacional de Saúde, utiliza como ponto de partida que, a realização da saúde como direito demanda ao mesmo tempo: o controle social; a promoção do desenvolvimento científico e tecnológico e a observação de padrões éticos nas pesquisas. Observando esses três aspectos, e especialmente o protagonismo e a pertinência do controle social, é que o Sistema CEP/CONEP avalia o exercício da eticidade nas pesquisas com seres humanos no País. (Ministério da Saúde, 2008; Ministério da Saúde, 2020).

Em território nacional, a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, ao tratar sobre aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos, instituiu a CONEP, Comissão Nacional de Ética em Pesquisas, bem como os Comitês de Ética

em Pesquisa e o funcionamento coordenado e descentralizado de um sistema nacional de avaliação ética da pesquisa (Ministério da Saúde, 1996). Anos depois, a Resolução CNS/MS 466/12 (Ministério da Saúde, 2012) veio para revisar e atualizar a Resolução de 1996, emitir, adequar e atualizar as normas existentes, capacitar seus entes, analisar e aprovar/desaprovar projetos de pesquisa e monitorar a execução das pesquisas envolvendo seres humanos. A Resolução 196/1996 foi revogada com o advento da Resolução 466/2012.

O Sistema CEP/CONEP é coordenado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP, que é uma das 18 Comissões do Conselho Nacional de Saúde-CNS. Dentro de uma gestão em conjunto com o Ministério da Saúde- MS, a CONEP coordena uma rede de 861 Comitês de Ética em Pesquisa- CEP, ela atua de maneira que toda a regulação envolvendo os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos realizadas dentro de todo território nacional passam pelo seu crivo. Além disso, esse sistema possui aproximadamente 14 mil membros, segundo a CONEP, constituindo a maior rede de voluntários do mundo (Ministério da Saúde, 2022).

Atualmente, o País adota como base a Resolução 466/2012, porém, existe um Projeto de Lei em andamento que trata sobre o tema, o Projeto de Lei 7082/2017. Esse dispõe sobre a pesquisa clínica em seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos (Câmara dos Deputados, 2017). O projeto tem como objetivo a reformulação do sistema, descolando-o do atual controle social em saúde, a derrogação de diversos papéis da atual instância coordenadora, a CONEP, um processo de maior descentralização da análise ética, entre outras alterações (Silva, 2021).

No dia 18 de abril de 2022 foi aprovado um requerimento (n° 511/2020), do Sr. Hiran Gonçalves, que requer a urgência para apreciação imediata do Projeto de Lei n° 7082/2017, que ainda segue em tramitação. O Requerimento foi aprovado e aguarda apreciação, porém, até o momento, ocorreram diversas sessões deliberativas e em todas não houve apreciação da matéria devido ao encerramento da Sessão (Câmara dos Deputados, 2017).

Internacionalmente, existem alguns documentos que guiam a ética em pesquisa, entre eles se destaca a já mencionada Declaração de Helsinque, já em sua nona versão adotada na 64ª Assembleia da Associação Médica Mundial (WMA, 2013), e as Diretrizes Éticas Internacionais para pesquisas relacionadas à saúde envolvendo seres humanos (CIOMS, 2016), do Conselho de Organizações Internacionais de

Ciências Médicas- CIOMS, realizada em conjunto com a Organização Mundial da Saúde- OMS, em 1993 e revisada em 2017. Esse conjunto de normativas são essenciais para a proteção dos participantes de pesquisas envolvendo seres humanos (Silva, 2021). A Declaração de Helsinque aborda as responsabilidades dos médicos e enfatiza que o enfoque das pesquisas clínicas é o diagnóstico e a terapia dos pacientes, de tal maneira que as pesquisas devem ter valor terapêutico e/ou diagnóstico para os participantes dos estudos científicos envolvendo seres humanos. A Declaração desde sua versão de 2013, no entanto, investida por propósitos imperialistas, veio a normalizar o duplo standard moral entre países periféricos e centrais quanto ao uso de placebo, assumindo que práticas não aceitáveis eticamente em contextos centrais possam sê-lo na periferia (Hellmann, 2014).

Esse processo de relativização das obrigações morais é ainda mais grave porque, em muitas situações, supostamente motivados pelo bem social a ser proporcionado pela descoberta científica pretendida, os pesquisadores cometem abusos contra os sujeitos de pesquisa. Eventos como emergências epidemiológicas, como a que presenciamos no contexto da pandemia de COVID-19, parecem fazer reviver experiências traumáticas e abusos que poderiam ser evitados justamente aprendendo da história recente. História essa que, por repetidas vezes, com o Código de Nuremberg (Nuremberg Military Tribunals, 1949), a Declaração de Helsinque (WMA, 1964), as denúncias de Henry Beecher (Beecher, 1966), o Relatório Belmont (DHEW, 1979) e o próprio surgimento da Bioética (Reich, 1995), demonstra a necessidade de colocar o bem-estar dos sujeitos como balizador ético para a obtenção do conhecimento.

Durante a pandemia da COVID-19, houve um grande esforço científico para a pesquisa e desenvolvimento de vacinas e terapias para o COVID-19. E, neste momento, podemos já observar o efeito geral de diminuição expressiva da mortalidade associada à pandemia em todos os países que conseguiram alcançar uma boa cobertura vacinal. Tal movimento, no entanto, gerou também uma grande demanda dos sistemas de avaliação ética em pesquisa pelo mundo. Os protocolos foram acelerados e a vontade de combater a COVID-19 não poderia vir a custos de desrespeito dos direitos dos sujeitos.

Contar com um sistema de regulação ética, no entanto, não impediu que chegasse à mídia uma série de relatos de indícios de condutas de pesquisas inadequadas do ponto de vista ético. Segundo a própria Resolução CNS 466/2012

(Ministério da Saúde, 2012), e a Norma Operacional CNS 01 de 2013 (Ministério da Saúde, 2013), o Sistema CEP/CONEP analisa e acompanha o desenvolvimento dos protocolos de pesquisa do ponto de vista ético. O Sistema não exerce funções coercivas. Uma vez detectados indícios de condutas inadequadas, não cabe à CONEP investigar ou punir, mas somente comunicar ao Ministério Público. É somente a partir deste ponto que se desenvolve a investigação, que pode ou não confirmar a ocorrência das condutas inadequadas e as respectivas medidas cabíveis.

Tendo em consideração a difusão recente na mídia de casos de pesquisas clínicas malconduzidas, a presente dissertação busca compreender quais são os mecanismos com que efetivamente conta o Sistema para exercer sua competência de avaliar a eticidade das pesquisas com seres humanos no País. Salienta-se que o objetivo da presente dissertação não é investigar, afirmar ou refutar a veracidade dos indícios. A apuração, conforme dito anteriormente, cabe ao Ministério Público e segue em sigilo. A descrição de aspectos de caso específico a seguir tem como objetivo fundamentar o desenvolvimento da presente dissertação cujo intuito é analisar comparativamente a presente regulamentação ética no País com vistas a compreender se o normativo contempla as previsões necessárias e suficientes para efetivamente detectar tais indícios de condutas inadequadas e agir de forma a coibi-las. Não se trata assim de afirmar se os indícios são ou não reais, mas de verificar se o Sistema conta com instrumentos para identificar eventuais práticas inadequadas e contribuir para coibi-las.

No passado, a criticidade de emergências sanitárias e gravidade de agravos foram historicamente apontados como supostas justificativas para sobrepassar princípios e regulações éticas em pesquisas com seres humanos. A urgência de encontrar a cura de uma doença, no entanto, não deve preceder a necessidade de observar práticas de pesquisa responsável (UNESCO, 2020).

No País, houve um crescimento de 94,45% dos protocolos revisados pela CONEP em 2020 quando comparados com 2019. Entre fevereiro de 2020 e fevereiro de 2022, a Comissão analisou 970 protocolos, dentre os quais 366 foram intervencionistas experimentais, com o envolvimento total de 198.392 participantes. Ainda que ensaios e braços de ensaios clínicos tenham sido suspensos ou interrompidos pela CONEP em função de indícios de irregularidades éticas, a Comissão não tornou público o número de estudos reprovados, suspensos ou interrompidos. Dentre as interrupções, tornaram-se mais notórias (inclusive por

atenção da mídia muitas vezes atraída por chamadas de coletiva de imprensa feitas pelos próprios pesquisadores e suas instituições) as do estudo da Prevent Sênior, do ensaio Chloro-COVID-19, e o The Proxa-Rescue AndroCoV Trial (Hellmann, Homedes, 2022).

O contexto pandêmico é, portanto, um importante objeto de interesse acadêmico da bioética e da ética em pesquisa com seres humanos, entre outros motivos, porque revela a importância do sistema nacional de regulamentação ética e de sua função social de proteger os participantes de pesquisa, mas também evidencia os eventuais pontos em que o mesmo sistema pode melhorar em suas atividades de avaliação ética. A tomada de decisão moral em ética em pesquisa, mas também na alocação de recursos em saúde e na priorização dos cuidados em saúde, mostram a importância dos estudos sobre os aspectos éticos da pandemia de Covid-19 para diversos atores entre eles: os que atuam profissionalmente nas áreas de saúde, educação superior e políticas públicas (Castillo, 2022).

Sendo assim, para a comparação entre a Resolução CNS 466/2012 e o PL 7.082/2017, a presente dissertação terá como critérios os indícios de irregularidades em pesquisas clínicas apontados pela CONEP nos Ofícios N° 829/2021/CONEP/SECNS/MS (Ministério da Saúde, 2021a) e N° 951/2021/CONEP/SECNS/MS (Ministério da Saúde, 2021b), ambos destinados ao Ministério Público.

A CONEP apresentou uma representação (inicialmente encaminhada pelo Ofício 829 e posteriormente complementada pelo ofício 951) ao Ministério Público referente à condução do estudo com envolvimento de seres humanos, protocolo CAAE 41909121.0.0000.5553, sob título "The Proxa-Rescue AndroCoV Trial" (Ministério da Saúde, 2021a; Ministério da Saúde, 2021b. Segundo o relato constante do Ofício 829 CONEP, o estudo reportou um alto índice de eventos adversos graves, com desfecho de óbito para 200 participantes, sem a devida notificação ao longo da pesquisa, com divergências e inconsistências importantes nos documentos apresentados pelos pesquisadores, entre outros indícios de irregularidades que motivaram a representação (Ministério da Saúde, 2021a).

É o relato dos indícios, e não esses propriamente, o objeto desta dissertação. Mais uma vez cabe ressaltar que a justificativa para o presente estudo independe do fato de, após apuração, constatar-se que as irregularidades ocorreram ou não. Importa o argumento apresentado na representação da Comissão, ou seja, a de que há

indícios de que as condutas ocorreram e não foram reportadas. Assim, a hipótese da presente dissertação é aquela de que, o referencial normativo do País, tanto o atual, representado pela Resolução CNS 466/2012, quanto o PL 7082/2017 em tramitação, não contam em suas redações com os elementos suficientes para de fato evitar ou mesmo detectar precocemente a eventual incorrência em comportamentos inadequados por parte dos pesquisadores.

A fim de testar a hipótese, a presente pesquisa consiste em uma análise comparativa entre a Resolução 466/4012 e o PL 7.082/2017 de modo a identificar se os textos normativos ofereciam ou não meios para identificar e monitorar a incorrência nos problemas éticos tratados pela Comissão em seus Ofícios 829 e 951 de 2021, bem como se previam medidas derivadas do descumprimento dos preceitos éticos em pauta.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

A pesquisa tem como objetivo analisar comparativamente a Resolução CNS 466/2012 e o PL 7082/2017 de forma a identificar mecanismos de monitoramento éticos das pesquisas, possíveis consequências do descumprimento de deveres éticos dos pesquisadores, ou outras previsões que tenham como objetivo evitar e coibir condutas éticas inadequadas durante a condução de pesquisa com seres humanos.

### 1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar quais problemas éticos são tema dos indícios de infrações relatados nos Ofícios CONEP 829 e 951, a serem utilizados como critérios da análise comparativa;
- Analisar os textos normativos quanto a previsão dos problemas éticos tema dos indícios de infrações relatados nos Ofícios CONEP 829 e 951;
- Verificar se os textos normativos contam com mecanismos de monitoramento e acompanhamento que pudessem identificar os problemas éticos tratados;
- Identificar se os textos normativos dispõem de medidas derivadas do descumprimento destinadas àqueles que incorram nos problemas éticos tratados;
- Discutir eventuais pontos frágeis de nosso sistema de controle ético em pesquisa e quais possíveis soluções poderiam ser adotadas para o fortalecimento desse sistema.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 BREVE PANORAMA DA HISTÓRIA MODERNA DA ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As primeiras experiências com seres humanos, que visavam o estudo da fisiologia humana, datam do século XVII. Acompanhando esses avanços, disciplinas importantes para a medicina como anatomia, fisiologia e patologia tiveram seu auge de estudos por volta do século XIX. O estudo dos corpos humanos, no entanto, data a épocas imemoráveis. O registro mais antigo do processo de mumificação, o Papiro Louvre-Carlsberg, data de 1450 a.c. (Gross, 2022). Há registros relativos a dissecações que datam do século II a.C., realizados por Herófilo e Erasítrato. Já na Grécia Antiga, havia vedações a experimentos que envolviam o corpo humano por motivos éticos e religiosos. Os estudos anatômicos do corpo humano só encontrariam a atual forma na Europa, já no século XV (Ghosh, 2022).

Embora a participação do ser humano nas pesquisas científicas tenha sido indispensável para o desenvolvimento e o avanço na área das ciências médicas, as preocupações éticas sempre as acompanharam, devido a interditos morais e culturais, mas também devido a danos graves e até mesmo irreversíveis em determinados casos. Na história moderna, a pesquisa científica teve seu apogeu no que diz respeito às violações de direitos, durante a Segunda Guerra Mundial nos experimentos realizados nos campos de concentração da Alemanha nazista (Jonsen, 2008).

Em Nuremberg, em 1947, foram julgados 20 médicos nazistas e 3 administradores hospitalares das acusações de assassinato, torturas e outras atrocidades feitas em nome da ciência médica. Do julgamento, em que nove dos réus foram condenados a longas sentenças e sete, foram condenados a morte, resultou a enunciação de dez princípios básicos a serem observados de maneira a garantir pesquisas eticamente aceitáveis com os seres humanos. Estes princípios, emitidos pelos tribunais militares no pós-guerra, vieram a ser conhecidos como Código de Nuremberg (Jonsen, 2008).

O Código prevê principalmente que a participação da pesquisa deve ser voluntária e que a beneficência dos participantes é o foco dos experimentos científicos (Nuremberg Military Tribunals, 1949). Apesar de toda a relevância que o evento e o documento adquiriram, as denúncias de abusos na experimentação com humanos

não cessaram. Por este motivo, durante sua 18ª Assembleia, em 1964, a Associação Médica Mundial promulgou a Declaração de Helsinque, (WMA, 1964) reforçando os pontos já colocados no Código de Nuremberg (Nuremberg Military Tribunals, 1949). A Declaração de Helsinque de 1964 foi um grande marco porque introduziu uma série de aspectos até hoje orientadores das análises éticas de pesquisas clínicas, como a qualificação científica dos pesquisadores, por exemplo. O documento seguiu sendo revisado ao longo dos anos e resguardando seu papel como guia ético para conduta em pesquisa, incorporando a necessidade de protocolos de pesquisa e de sua avaliação por comitês de ética, a preocupação com populações vulneráveis, inclusive economicamente, a necessidade de se observar sempre os melhores tratamentos existentes, a excepcionalidade do uso de placebo, a obrigação do pesquisador com a oferta de tratamento finda as pesquisas. As duas últimas obrigações, no entanto, têm sido crescentemente flexibilizadas desde a versão de 2000 da Declaração (Garrafa, Prado, 2001). E, atualmente, com a culminação das mudanças na até agora mais recente versão de 2013, já desobriga os pesquisadores dos mais altos padrões éticos em países periféricos (Hellmann, 2014).

Como consequência da flexibilização dos padrões éticos, os riscos se concentram em países de baixa renda, enquanto estes recebem poucos benefícios das pesquisas clínicas lá realizadas. Configura-se assim um contexto em que a prática científica contribui para a manutenção ou acirramento das desigualdades (Hellmann et al., 2016).

É incorreto imaginar, no entanto, que as pesquisas clínicas eram conduzidas de forma adequada no início e é a flexibilização dos padrões éticos o único problema. Mesmo quando recém-lançada a Declaração da Associação Médica Mundial, Henry Beecher, em 1966, publicou um artigo chamado “Ética e Pesquisa Clínica” (Beecher, 1966) no qual foram denunciados 22 casos de pesquisas abusivas publicados por pesquisadores reconhecidos em periódicos de prestígio internacional. As pesquisas haviam sido financiadas por instituições governamentais, universidades e companhias farmacêuticas.

O artigo de Beecher ganhou repercussão porque demonstrou que pesquisas abusivas envolvendo seres humanos não ocorreram apenas em contextos de guerra ou performados por nazistas, mas que tal prática se realizava em nome do avanço da ciência mesmo nos EUA pós-Guerra (Beecher, 1966). Talvez o exemplo mais emblemático dessa realidade, que não cessou mesmo após as denúncias de Beecher

ou da existência da Declaração de Helsinque, foi a revelação do caso Tuskegee. O estudo, financiado e conduzido pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, durou cerca de quarenta anos (iniciado na década de 1930 até o início da década de 1970) e deixou 400 pessoas negras portadores de sífilis sem tratamento por todo o período. Mesmo após o reconhecimento da eficácia e plena disponibilidade da penicilina, essas pessoas tiveram sua doença agravada até a morte, sem muitas vezes sequer saber qual doença tinham ou que participavam do estudo. Tudo isso teria sido, argumentaram os pesquisadores, em prol do conhecimento da suposta progressão natural da doença (Jonsen, 2008).

Foi esse último escândalo, que ocorreu em pleno movimento pelos direitos civis americanos, que provocou a reação do governo dos Estados Unidos da América. Foi criada, assim, a Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos em Pesquisas Biomédicas e Comportamentais, com o objetivo de definir os princípios éticos norteadores da condução de pesquisas envolvendo seres humanos (Jonsen, 2008). A comissão, que trabalhou de 1974 a 1978, publicou um documento que veio a ser conhecido como Relatório Belmont, considerado um marco que enunciou três princípios para ética em pesquisa, quais sejam, o respeito à pessoa humana, a beneficência e a justiça. Tais princípios adquiriram papel central, já que influenciariam a teoria principialista, que se estendeu para além da pesquisa, e buscando orientar a prática clínica (Beauchamp, 1993), é um dos mais importantes referenciais da bioética até os dias de hoje (Evans, 2000).

As críticas a essa abordagem principialista, baseada nos quatro princípios da autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça, foram muitas e datam já da década de 1990's. Enquanto as críticas vindas do norte davam conta de uma limitação teórica, uma vez que os princípios não constituem uma verdadeira teoria e, portanto, não contam com uma diretiva superior que permita hierarquizá-los de forma estruturada, as críticas do sul vão além. Estas tomam a teoria como uma produção localizada geopoliticamente e que não dá conta dos problemas éticos de países periféricos, de sua moralidade e seus contextos de desigualdade (Garrafa, Martorell, Nascimento, 2016).

Como resultante da expansão dos referenciais bioético, em muito influenciado por atuação latino-americana (Garrafa, Martorell, Nascimento, 2016; Garrafa, 2018), no ano de 2005, a conferência geral da UNESCO adotou a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (UNESCO, 2005), na qual foram definidos os princípios

fundamentais adotados em diversos âmbitos normativos, incluindo aquele de ética em pesquisa, nacional e internacionalmente.

Contextos de emergências sanitárias globais, como a que testemunhamos agora com a pandemia de Covid-19, mas também antes com a epidemia de HIV-Aids nos anos 1990 e 2000, tornam evidentes conflitos éticos específicos relacionados à própria necessidade de pesquisa com seres humanos em contextos de pouca certeza. Mais do que isso, revelam dinâmicas econômicas exploratórias específicas entre países e corpos periféricos e suas contrapartes centrais (Garrafa, Pyrrho, 2021). O estudo dessas dinâmicas e as capacidades dos sistemas nacionais de países periféricos de atuar durante tais emergências devem ser estudadas. Essa dissertação pretende fazer parte desse esforço.

## 2.2 NORMATIVAS SOBRE A PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS NO BRASIL

### 2.2.1 Histórico das normativas sobre ética em pesquisa no País

No Brasil o primeiro documento relativo às pesquisas em seres humanos foi a Resolução N° 001 de 1988, do Conselho Nacional de Saúde (Ministério da Saúde, 1988). Ela tinha como objetivo normatizar a pesquisa na área da saúde de forma a garantir que as pesquisas em humanos tivessem o critério de respeito à dignidade humana e a proteção de seus direitos e bem-estar como guia.

Em 1995, o CNS definiu o Plano de trabalho de revisão da Resolução CNS 01/88, incluindo a normatização de áreas temáticas especiais por meio da Resolução CNS N° 175/95, que foi mais tarde revogada (Ministério da Saúde, 1995).

No ano de 1996 foi criada a Resolução N° 196/96 pelo Conselho Nacional de Saúde, revogando a Resolução CNS N° 01/88. O texto da resolução foi um dos principais documentos oficiais do Brasil que versa sobre a pesquisa envolvendo seres humanos.

No ano de 1988, havia sido promulgada a Constituição Federal que, em seu artigo 218, aborda o desenvolvimento científico e as pesquisas científicas (Brasil, 1988), ainda que não trate especificamente da experimentação em seres humanos.

Por esse motivo, a edição da Resolução CNS 196/96 foi de extrema importância e causou substancial impacto na comunidade científica e jurídica,

porquanto representou um marco inicial de positivação da matéria. A regulamentação do tema no Brasil, teve como principais fundamentos diversos documentos internacionais que tratam sobre o assunto, como por exemplo: O Código de Nuremberg (1947) (Nuremberg Military Tribunals, 1949) , a Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948) (UN, 1948), a Declaração de Helsinque (1964 e versões posteriores) (WMA, 1964), O Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (UN, 1966), Diretrizes Éticas Internacionais para pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (CIOMS, 1993), e as Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos (CIOMS, 1991). Além disso, a Resolução 196/96 (Ministério da Saúde, 1996) também adotou os quatro princípios da teoria principialista. Em 1997 foi criada a Resolução do CNS N° 240/97 (Ministério da Saúde, 1997a), que definiu a representação de usuários nos CEPs e orientou suas escolhas. No mesmo ano, a Resolução CNS N° 251/97 (Ministério da Saúde, 1997b), que tratava de pesquisa com seres humanos para estudos de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos, delegou aos CEPs a análise final dos projetos nessa área, que deixava de ser temática especial de exclusiva análise da CONEP. Ambas as Resoluções ainda estão em vigor.

No ano de 1999, a Resolução CNS N° 292/99 estabeleceu normas específicas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira, mantendo o requisito de aprovação final pela CONEP, após aprovação do CEP. Essa Resolução continua vigor (Ministério da Saúde, 1999). Nos anos 2000, a Resolução CNS N° 301/00 tratou de manifestação contrária do CNS e CONEP às modificações da Declaração de Helsinque, mantendo em território nacional a vedação de uso de placebo em casos em que já haja qualquer outro tratamento comprovado, bem como garantindo aos participantes de pesquisa o acesso ao tratamento ao fim dele. Essa Resolução continua em vigor (Ministério da Saúde, 2000).

Diversas outras temáticas específicas foram objeto de resoluções do CNS/CONEP, até que a Resolução CNS N°466/12 representou uma grande revisão da resolução 196/96. A nova resolução é atualmente a principal norma regulamentadora de pesquisas envolvendo seres humanos (Ministério da Saúde, 2012).

No ano de 2016, merecem destaque a Resolução CNS N° 506/16, que versa sobre o processo de acreditação de comitês de ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/CONEP (Ministério da Saúde, 2016a); e a Resolução CNS

Nº 510/16, que trata sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais (Ministério da Saúde, 2016b).

Em 2015, o PLS 200/2015, oriundo do Senado Federal e de autoria da Senadora Ana Amélia, propunha diversas modificações do atual cenário da ética em pesquisa nacional, ao criar o Sistema Nacional de Revisão Ética das Pesquisas Clínicas. O projeto inicial retirava a coordenação do Sistema do Conselho Nacional de Saúde, colocando-o no Ministério da Saúde e destituindo a CONEP como instância nacional. O Projeto recebeu 5 emendas no Senado e, em 2017, passou para a análise da Câmara de Deputados, onde passou a ser analisado como PL 7082/2017. Na Câmara, recebeu até o presente, análise da Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática (CCTCI), da Comissão de Seguridade Social e Família (CSSF) e da Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJ) (Câmara dos Deputados, 2021).

Nesse contexto, durante a discussão nas Comissões algumas emendas repõem parâmetros iniciais de proteção ao participante foram retomados, como a participação de usuários como membros dos órgãos colegiados, por exemplo. A instância nacional de ética em pesquisa retornaria a ser a CONEP. O Projeto continua a tramitar, e em 18 de abril de 2022 houve um requerimento de urgência para apreciação imediata. Atualmente, conforme as emendas propostas, a CONEP teria um colegiado menor, seu atual regime que recebe 22 membros com indicação dos CEP's do País e os outros 8 membros sendo indicados pelo Ministério da Saúde e pelo Controle Social seria desfeito. Além disso, o que antes eram obrigações do pesquisador pós-estudo passam a ser um acordo realizado com os participantes previamente. Da mesma maneira, a oferta do melhor tratamento está sujeita à disponibilidade (Câmara dos Deputados, 2021).

### **2.2.2 Sistema CEP/CONEP**

Na América Latina, os Comitês de Ética em Pesquisa começaram a surgir nos anos 1990. Juntamente ao processo de expansão da ciência e pesquisa nacionais, a necessidade crescente de Comitês de Ética em Pesquisa e o avanço de sua organização foram se tornando evidentes. Segundo dados da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), em maio de 2022 já existiam 864 comitês ativos no Brasil (Ministério da Saúde, 2022).

O Ministério da Saúde, em seu Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa, definiu os comitês de ética como:

um colegiado interdisciplinar e independente, com “munus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (Ministério da Saúde, 2007, p.11).

O CEP tem como suas principais funções acompanhar e avaliar os aspectos éticos das pesquisas envolvendo seres humanos. Ele também pode exercer função consultiva e até mesmo educativa, quando ocorrerem eventos onde haja a formação de membros, ou a discussão de temas relacionados à ética em pesquisa na comunidade científica onde atua. Em sua análise, avaliam a metodologia proposta nos protocolos de forma a reconhecer se é adequada a relação entre os riscos os possíveis benefícios advindos da pesquisa. São também foco de sua atenção os termos de consentimento livre e esclarecido dos participantes da pesquisa, de maneira a verificar se estão garantidas a oferta das informações necessárias aos participantes da pesquisa e as prerrogativas de privacidade e confidencialidade dos indivíduos durante a pesquisa (Ministério da Saúde, 2013).

O CEP é um colegiado composto por um número não inferior a 7 (sete) membros e deve contemplar a participação de profissionais da área da saúde, das ciências exatas, sociais, humanas e pelo menos um membro da sociedade. Como exercício de múnus público, essa atuação não é remunerada (Ministério da Saúde, 2013).

Após análise, o CEP poderá aprovar o projeto, aprová-lo com pendências ou não aprovar. Quando aprovado com pendências considera o estudo como aceitável, porém alguns detalhes deverão ser modificados no prazo de até 30 dias pelos responsáveis do estudo para a aprovação por completo. Se a determinação não for atendida dentro do prazo estipulado, o protocolo permanecerá pendente (Ministério da Saúde, 2013).

A CONEP é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde. O Ministério da Saúde é responsável pelas medidas necessárias para o funcionamento pleno da Comissão. A CONEP tem composição de 30 membros titulares no total e 5 (membros suplentes), sendo que 8 (oito) membros representam os segmentos do Conselho

Nacional de Saúde de forma paritária. O tempo de permanência na comissão será de 4 anos com renovação alternada a cada 2 anos de quinze de seus membros titulares e dois ou três de seus membros suplentes (Ministério da Saúde, 2011).

A Comissão analisa protocolos de temáticas especiais e complexas, como genética humana, reprodução humana, cooperação internacional em estudos multicêntricos, novos equipamentos, dispositivos para saúde, novos procedimentos, populações indígenas, projetos ligados à biossegurança, entre outros. É seu papel zelar pela adequação e o respeito das normas vigentes e, como órgão coordenador do sistema, estimula a criação e acreditação de CEPs institucionais (Ministério da Saúde, 2011).

A CONEP submete ao Conselho Nacional de Saúde propostas de normas gerais a serem aplicadas às pesquisas envolvendo seres humanos, assim como plano e relatório anual e os sumários dos CEP estabelecidos e aprovados (Ministério da Saúde, 2011).

### **2.2.3 A proteção do participante da pesquisa**

O processo de aprovação de um projeto de pesquisa científica é composto por etapas e avaliações de especialistas, para garantir que o participante da pesquisa, que é o indivíduo que participa da pesquisa seja individual ou coletivamente, tenha confiança no estudo e segurança em sua participação.

Historicamente no Brasil, a participação em pesquisa somente se deu de forma voluntária, sendo vedada qualquer forma de remuneração para incentivo dos participantes. Tal entendimento reflete o pensamento dado pela Declaração Universal em Bioética e Direitos Humanos, quando em seu artigo 15, que trata do compartilhamento de benefícios, alerta que estes não devem se apresentar como uma indução ou estímulo inadequado à participação em pesquisa (UNESCO, 2005).

Contudo, a Resolução CNS 466/12 representa uma ruptura nessa compreensão, ao admitir a possibilidade de se ofertar quantia financeira a participantes de pesquisas clínicas de fase I ou de bioequivalência (Ministério da Saúde, 2022). A menção à fase I remete à pesquisa envolvendo um grupo pequeno de seres humanos, geralmente saudáveis, para avaliar principalmente a segurança e a farmacocinética de novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos,

tema que é objeto de regulamentação específica pela Resolução CNS 251/1997 (Ministério da Saúde, 1997b).

A remuneração dos participantes da pesquisa é tema controverso porque pode ser utilizada como forma de recrutar uma quantidade maior de participantes para os estudos, e ultrapassa a mera intenção de ressarcir eventuais custos dos participantes. As perspectivas contrárias a essa remuneração denunciam que a remuneração desprotege os participantes e acaba por atrair sujeitos mais vulneráveis economicamente, o que contraria a plena voluntariedade da participação. Adicionalmente, há uma distribuição injusta dos riscos e benefícios na população, prejudicando justamente a população com menores capacidades de arcar com os efeitos negativos em saúde advindos das pesquisas (Albuquerque, Barbosa, 2016). Somadas a recentes revisões e flexibilizações, inclusive em marcos internacionais, como a Declaração de Helsinque (WMA, 2013), a remuneração de participantes de pesquisa constitui risco de perpetuação ou mesmo incremento de desigualdades.

A remuneração pela participação em pesquisas clínicas de fase I ou de bioequivalência seria justificada pelo fato de que a adesão a estudos clínicos, em geral, ampara-se na esperança de cura ou, ao menos, paliativo para dada enfermidade. Porém, na fase I os participantes são saudáveis, o que afastaria, em tese, as justificativas de adesão voluntária e de que o fármaco testado possa influenciar positivamente no curso da enfermidade do paciente. Contudo, do mesmo modo que doadores voluntários de sangue, órgãos e tecidos não auferem nenhum tipo de lucro com a ação beneficente, o participante desse tipo de pesquisa deveria ser recrutado sobre bases isentas de proveitos financeiros. Assim, o grande receio dos que são desfavoráveis à remuneração nas pesquisas se dá por conta de uma possível comercialização do corpo humano no contexto das pesquisas biomédicas (Albuquerque, Barbosa, 2016).

A participação do interessado na pesquisa científica deve levar sempre em consideração o consentimento livre e esclarecido do participante, que é a anuência do interessado (podendo ser a de seu representante legal) livre de qualquer tipo de vício, dependência, subordinação ou intimidação por parte de outrem. Além de ser feita uma explicação completa ao interessado ressaltando todos os pontos da pesquisa, como seus objetivos, métodos, os benefícios que podem advir dela, os riscos e qualquer tipo de incomodo que ela possa vir causar (Estigara, 2006).

Os riscos envolvendo a pesquisa só serão admissíveis quando oferecerem elevada possibilidade de gerar conhecimento, prevenirem algum problema que afete o bem estar, de forma que o risco deve ser menor do que o benefício que poderá ocorrer. E, o pesquisador responsável pelo experimento tem obrigação de interromper o procedimento se o experimento estiver causando risco maior do que o acordado no termo de consentimento ou se algum método mais eficiente existir (Estigara, 2006).

Todos esses pontos devem ser formulados em um termo de consentimento, onde o participante autoriza sua participação voluntária na pesquisa. Este termo deverá ser feito em linguagem acessível e que inclua aspectos como métodos alternativos, liberdade do sujeito, a garantia do sigilo, as formas de ressarcimento e indenização diante de eventuais ocorridos, possíveis desconfortos, etc. Além disso, o termo de consentimento deverá ser elaborado pelo pesquisador responsável, deverá ser aprovado pelo CEP que referenda a investigação, ser assinado por todos e cada um dos sujeitos e responsáveis pela pesquisa, além de ser elaborado em duas vias, ficando uma com o sujeito da pesquisa e uma com o representante (Estigara, 2006).

Decorrente do Código de Nuremberg, e seu foco na participação voluntária, o consentimento tem sido considerado talvez o requisito mais importante para a adequação ética da pesquisa. São igualmente resultantes do mesmo Código, a atenção ao cálculo de riscos e benefícios para o sujeito da pesquisa; a qualificação científica do condutor da pesquisa; e a distinção entre pesquisa clínica terapêutica e não terapêutica. Essas características encontram eco também nos aspectos apontados como centrais na teoria principialista da bioética. Historicamente, essas duas referências, ou seja, o Código de Nuremberg e a teoria principialista, possuem grande influência nos documentos internacionais e nas normativas nacionais. No entanto, após a Declaração Universal Sobre Bioética e Direitos Humanos, em 2005, pela Unesco, há uma tendência a inflexão da teoria principialista como referencial principal no campo da ética em pesquisa no Brasil (Silva, 2021).

Dessa maneira, mais do que apenas garantir uma participação voluntária, o tema da ética em pesquisa teria como objeto central a proteção do participante do experimento, e, conseqüentemente, o instrumento normativo-teórico mais adequado para defender esse ponto, seria adotar os referenciais dos Direitos Humanos (Albuquerque, Barbosa, 2016).

Os Direitos Humanos se sustentam na afirmação de que a dignidade é inseparável da condição humana, portanto, não é qualidade acidental de somente

alguns indivíduos ou de um evento isolado. Os Direitos Humanos começaram a se materializar no campo normativo com o advento da Declaração Universal dos Direitos Humanos, nesse período ocorreu uma ruptura do pensamento de que a prática médica sempre implicaria o bem do paciente (Albuquerque, Barbosa, 2016).

Enquanto o consentimento livre e esclarecido pressupõe oferecer todas as etapas necessárias para que o voluntário da pesquisa possa de manifestar de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida, focando, portanto, na autonomia dos sujeitos; o enfoque dos Direitos Humanos pretende garantir o respeito à dignidade humana. O destaque dos Direitos Humanos é justificado diante de alguns aspectos críticos à insuficiência da autonomia como critério de proteção aos participantes das pesquisas. Essa proteção quando limitada ao consentimento, segundo a crítica, se apresenta de forma genérica, com relação ao seu direito de retirar-se do experimento e ao dever dos pesquisadores de respeitar essa decisão. Assim, as perspectivas que focam apenas na voluntariedade, como influência do Código de Nuremberg, embora tratem de aspecto fundamental, em nenhum momento chegam a contemplar de forma plena a dimensão envolvida no respeito à dignidade humana (Albuquerque, Barbosa, 2016).

#### **2.2.4 Ética da pesquisa envolvendo seres humanos em contextos periféricos**

Quando é avaliada do ponto de vista ético, a pesquisa precisa ser considerada para além de seus constituintes técnico-científicos. Esse contexto mais amplo no qual elas se inserem inclui situações emergentes e persistentes em bioética. As primeiras tratam da fome, miséria, violência, racismo, exclusão social, desrespeito aos seres humanos e ao meio ambiente, entre outros aspectos. As situações emergentes se referem à maneira como o complexo tecnocientífico interage com esse contexto por meio de suas pesquisas (Garrafa, 1996). Dessa maneira, esse contexto social mais amplo precisa ser pautado na análise de adequação ética de um protocolo de pesquisa, indicando que essa inserção e os resultantes no mundo concreto importam, não apenas critérios formais e metodológicos (Amorim, 2019).

O Brasil conta com um sistema bem estruturado para avaliar as pesquisas éticas envolvendo seres humanos, que é a Comissão Nacional de Ética em Pesquisas (CONEP) e pelos comitês de ética em pesquisa (CEP) distribuídos por todo o país, todo esse sistema está vinculado ao Conselho Nacional de Saúde (CNS). Durante a

pandemia de covid-19 o sistema, a partir de seu funcionamento descentralizado e colegiado, mostrou a importância da avaliação ética das pesquisas científicas em seres humanos. Todo esse sistema de acompanhamento encontra-se em funcionamento e aprimoramento há mais de 20 anos (Amorim, 2019).

O Sistema, no entanto, tem recebido críticas quanto ao acompanhamento das pesquisas. A adequação ética não pode ser de fato garantida se a avaliação das pesquisas se limitar a uma apreciação inicial do protocolo. Da mesma maneira, tem sido questionada a voluntariedade dos membros do cep em detrimento de uma maior profissionalização e dedicação de seus integrantes. Atualmente, o sistema, na maior parte das vezes, só consegue atender a demanda de uma aprovação inicial. Ressalta-se, no entanto, que os interesses econômicos envolvidos no investimento da indústria farmacêutica nas pesquisas científicas requerem atenção ética e monitoramento (Amorim, 2019).

Adicionalmente, o acompanhamento pós-estudo dos participantes é crítico, uma vez que se constitui como forma de garantir que o conhecimento adquirido no estudo foi repassado para essas pessoas, garantia de continuidade de um tratamento iniciado, etc. Importante enfatizar a necessidade de maior divulgação dos resultados, não se limitando à periódicos científicos, que muitas vezes restringem divulgações com resultados negativos, além de não atingirem a população mais ampla. Todas essas questões trazem preocupações dentro das pesquisas envolvendo seres humanos, por isso é essencial a reflexão e correção dos pontos a serem melhorados (Amorim, 2019).

A distribuição dos agravos humanos e sua relação com o investimento em pesquisa também é ponto de fundamental importância. A maior incidência de doenças encontra-se nos locais mais pobres do planeta, onde não há recursos físicos para tratar as pessoas, não há medicamentos e muitas vezes nem mesmo água potável. A conclusão seria que esses locais, onde está concentrado um grande número de pessoas necessitando de tratamento de suas enfermidades. Nesse sentido, imagina-se que os investimentos em pesquisas, medicamentos e diferentes tratamentos deveria seguir as necessidades humanas. Porém, ocorre que, as pesquisas se desenvolvem respondendo à expectativa de lucros da indústria farmacêutica, o que gera o efeito já conhecido das doenças negligenciadas e da instrumentalização de indivíduos marginalizados como “voluntários” para as pesquisas de maior interesse econômico. Via de regra, esses indivíduos marginalizados terão pouco ou nenhum

acesso aos benefícios resultantes das pesquisas às quais foram submetidos (Garrafa, Pessini, 2003).

Os processos decisórios envolvendo a eticidade das pesquisas científicas devem ser analisados para garantirem o bem-estar de todos, de maneira que os benefícios dos estudos possam ser desfrutados não apenas por uma pequena parcela da população, mas pelo maior número de pessoas possível. Considerando isso, solicitações de urgência de aprovação ou a insistência em manter aspectos inadequados, sempre com a justificativa da importância do conhecimento e de seus supostos benefícios para a população, são situações prejudiciais à atuação dos comitês de ética e a outros projetos que aguardam aprovação.

Maior celeridade na análise de protocolos, melhor acompanhamento dos projetos, ou outras possíveis limitações do Sistema CEP-CONEP devem ser solucionadas para que se possam operacionalizar as demandas de seus membros, das instituições proponentes de pesquisa, dos pesquisadores e dos participantes das pesquisas. Para o funcionamento do Sistema, são necessárias a constante e continuada capacitação de seus membros, fortalecimento do diálogo entre os atores do processo e a diminuição de assimetrias do Sistema (Lima, 2021).

Tais mudanças, no entanto, devem se dar de forma a promover práticas e pesquisas adequadas do ponto de vista dos Direitos Humanos, que promovam equidade e contribuam com a melhoria da qualidade de vida da população como um todo, mas sempre considerando que os indivíduos devem ser considerados fins em si mesmos. As vulnerabilidades sociais dos participantes precisam ser foco de atenção no processo de avaliação ética. Ainda, as circunstâncias de emergência ou excepcionalidade, nem mesmo o interesse humano em conhecimento está acima da dignidade humana. Essa é uma lição adquirida a duros custos e consagrada desde o Código de Nuremberg, reforçada por todo o referencial dos Direitos Humanos que não pode ser esquecida.

Dessa maneira, a presente dissertação pretende compreender de que mecanismos o sistema de regulação ética em pesquisa com seres humanos no País, em sua versão vigente e naquela proposta pelo marco normativo em tramitação no Congresso, dispõe para identificar e monitorar a incorrência em problemas éticos durante a pesquisa clínica com seres humanos, bem como se há medidas derivadas do descumprimento dos preceitos éticos preconizados. Metodologicamente, será conduzida uma comparação entre a regulamentação em vigência, a Resolução CNS

466/2012, e a proposta de reestruturação do sistema que atualmente tramita pelo Poder Legislativo, o PL 7.082/2017. A finalidade é verificar quais são as previsões nesses normativos que permitem caracterizar, monitorar e coibir problemas éticos em pesquisas clínicas. Para tanto, partiremos de um caso concreto em que a CONEP relatou ao Ministério Público indícios de irregularidades. A investigação e a veracidade dos indícios apontados cabem ao poder público. O que pretende esse estudo é verificar se o Sistema, tal como se apresenta ou se configura na proposição legislativa, conta com as previsões necessárias para sua atuação.

Após esse breve panorama da ética em pesquisa e da constituição do sistema nacional de regulação ética em pesquisa com seres humanos, será oferecida uma apresentação dos ofícios da CONEP direcionados ao Ministério Público, bem como uma breve contextualização da pesquisa a que se referem. Serão sintetizados, após isso, os objetivos gerais e específicos da dissertação, a metodologia, resultados e discussão, seguido de conclusão.

### 3 METODOLOGIA

A pesquisa realizada nessa dissertação consiste em uma análise comparativa entre: a vigente regulamentação, representada pela Resolução CNS 466/2012; e uma proposta de regulamentação ética da pesquisa com seres humanos contida no Projeto de Lei 7082/2017.

Como critérios para a análise comparativa serão utilizados os indícios relatados nas representações feitas pela CONEP à Procuradora Geral da República, sede do Ministério Público Federal, por meio dos Ofícios nº 829/2021/CONEP/SECNS/MS e nº 951/2021/CONEP/SECNS/MS. Os dois ofícios se referem ao estudo de protocolo CAAE 41909121.0.0000.5553, sob título “The Proxa-Rescue AndroCoV” com envolvimento de seres humanos.

Após breve descrição do ensaio clínico a que se referem os ofícios, necessária para compreensão dos aspectos éticos apontados pela CONEP, os indícios reportados nos ofícios são individuados.

A etapa posterior constitui na tabulação dos resultados, propriamente dita, que tem como finalidade a comparação entre os normativos Resolução CNS 466/2012 e o Projeto de Lei 7082/2017, de modo a saber se há previsão normativa que permita identificar os problemas éticos cujos indícios foram apontados, se esses normativos preveem mecanismos necessários para identificar e coibir a incorrência de pesquisas nos problemas éticos em pauta.

Os textos normativos são avaliados quanto à previsão da conduta, de mecanismos de monitoramento e de consequências do descumprimento da norma.

O instrumento de tabulação auxiliar a pesquisa figura no Quadro 1 abaixo.

Quadro 1 – Instrumento de tabulação dos dados comparativos entre os normativos e suas potenciais faltas éticas

Indícios apontados pela CONEP	Problemas éticos correspondentes	Previsão normativa	Mecanismos de monitoramento	Medidas consequentes do descumprimento
-------------------------------	----------------------------------	--------------------	-----------------------------	----------------------------------------

Considerando os pontos anteriormente explicados, as tabelas apresentadas ao longo do estudo abordam as questões relativas ao estudo clínico utilizando a proxalutamida, e indicando quais artigos da Resolução 466/2012 e do Projeto de Lei 7082/2017 se adequam melhor a cada indício de irregularidade trazido nos ofícios, apontando a previsão normativa que envolve cada situação. O outro ponto de análise dentro da tabela são os mecanismos de monitoramento que os normativos apresentam para os possíveis casos de indícios de irregularidades apresentados no ofício no decorrer da pesquisa. E, por fim, a última coluna aborda se existem medidas derivadas do descumprimento de cada norma.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 O ENSAIO CLÍNICO

O uso de um caso verídico e atual tem por finalidade obter subsídios para compreender a efetividade dos normativos diante de situações reais em que as instâncias de avaliação ética apontam indícios de possíveis descumprimentos da norma e de sua aplicação em cada caso.

O estudo relacionado ao protocolo CONEP CAAE 41909121.0.0000.5553 atraiu bastante atenção, uma vez que os próprios pesquisadores reuniram uma coletiva de imprensa em 10 de março de 2021, em que apresentaram resultados de recuperação por tratamento de pacientes graves de Covid-19 bem acima do cenário observado no Brasil, à época. No clipe da coletiva, realizada pela Samel (e ainda disponível em seu canal de Youtube), uma empresa de planos e assistência hospitalar em Manaus, os pesquisadores apresentaram que, após 14 dias de tratamento, havia um pouco menos de 10% de pacientes plenamente recuperados no grupo placebo, enquanto quase 80% dos pacientes do grupo experimental estavam plenamente recuperados. Ainda, no mesmo intervalo de 14 dias, o grupo placebo computava um pouco mais de 40% de mortes, enquanto o grupo experimental computava menos de 5% de mortes (Samel, 2021).

Segundo Cadeiani et al (2021a), a proxalutamida (GT0918) atua como um antagonista do receptor de andrógeno de segunda geração, apresentando assim um duplo mecanismo de supressão do receptor de andrógeno. Primeiramente, atua diretamente por antagonismo, e adicionalmente atua regulando negativamente a expressão do receptor de andrógeno. Este duplo mecanismo, argumentam os autores, não estaria presente em outros princípios ativos com mesma finalidade, podendo então fazer desta uma terapia anti-androgênica mais eficaz e menos tóxica.

Quanto à atuação no tratamento da COVID-19, Cadeiani et al (2021b) afirmam já “ter sido reportado” que a Proxalutamida reduz a expressão da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2). Os autores postulam que a entrada do SARS-CoV-2 nas células pulmonares pneumócitos II se dá por via relacionada a essa enzima, de maneira que a inibição do receptor de andrógeno poderia agir reduzindo a entrada do vírus nas células humanas.

Em artigo publicado em dezembro de 2021, Final Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Two-Arm, Parallel Clinical Trial of Proxalutamide for Hospitalized COVID-19 Patients: A Multiregional, Joint Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial”, Cadegiani et al (2021c), ao apresentar o protocolo CAAE 41909121.0.0000.5553 como evidência de aprovação ética da pesquisa, afirmam que o estudo era duplo-cego, placebo-controle, com dois braços de atuação, na região Norte e Sul, abrangendo 11 hospitais em 9 cidades:

This is a joint analysis of the arms of a double-blinded, placebo-controlled, two-arm (arm as group population - two groups) parallel RCT conducted in two different regions of Brazil - Northern Brazil (North arm) and Southern Brazil (South arm) (arm as a completely distinct study within the same RCT protocol) - at 11 hospital settings in nine cities. The North arm included the following hospitals and respective cities: Samel Hospital, Oscar Nicolau Hospital and Hospital ProntoCord, in Manaus, Hospital Regional José Mendes, in Itacoatiara, Hospital Regional Jofre Cohen, in Parintins, Hospital de Campanha de Manacapuru, in Manacapuru, Hospital Regional Dr. Hamilton Maia Cidae, in Manicore, and Hospital Raimiunda Francisca Dinelli da Silva, in Maues. All hospitals and cities in the North arm are located in the state of Amazonas (AM), in the Northern region of Brazil. The South arm included the following hospitals and respective cities and states: Hospital Arcanjo São Miguel, in Gramado, state of Rio Grande do Sul (RS), Hospital da Brigada Militar de Porto Alegre (HBMPA), in Porto Alegre, state of Rio Grande do Sul (RS), and Hospital Unimed Chapecó, in Chapecó, state of Santa Catarina (SC). Both states are located in the Southern region of Brazil.

The protocol of the present study was approved by the National Ethics Committee (Comitê de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - Ministério da Saúde CEP/CONEP/MS) (approval number 4.513.425; CAAE 41909121.0.0000.5553) in January 27th, 2021, and is registered in clinicaltrials.gov as two different numbers: the North arm (NCT04728802) and the South arm (NCT05126628) (Cadegiani et al, 2021c, p.2).

No mesmo artigo apresentado como resultado final do experimento, os autores informam que o estudo contou com 778 participantes, sendo 645 participantes do braço Norte (317 no grupo experimental e 328 no grupo placebo) e 317 participantes do braço Sul (106 no grupo experimental e 27 no grupo placebo). Os autores justificam que, em função de evidências anteriores de eficácia do medicamento, a relação entre caso e placebo foi de 4:1 no Sul. Os autores reportam que a taxa de recuperação no 14º dia foi 121% maior no grupo que recebeu o medicamento, respectivamente 81,1% no grupo proxalutamida em contraste com 36,6% do placebo. Ainda segundo os autores, a taxa de mortalidade independente da causa no 14º dia foi 81% menor no

grupo que recebeu o medicamento, sendo 8% no grupo proxalutamida e 39,2% no grupo placebo (Cadebiani et al, 2021c).

A convergência entre o conteúdo dos protocolos e sua correspondência com o reportado nos artigos não é objeto de verificação nessa dissertação. Ademais, os protocolos, bem como os procedimentos de apuração do Ministério Público são sigilosos.

Nota-se, no entanto, que o número de participantes da pesquisa varia entre a coletiva e cada um dos artigos. Outro aspecto se refere ao protocolo de pesquisa informado, que permanece o mesmo na coletiva e no artigo de dezembro, embora a amplitude do estudo varie bastante entre os dois relatos. Enquanto nas duas ocasiões, o protocolo apresentado seja o mesmo relatado nos ofícios da CONEP, o artigo de fevereiro apresenta outro número de protocolo na CONEP.

Em muitos artigos, os autores declararam não haver conflito de interesses, embora haja em ambos registros identificadores Clinicaltrials.gov NCT04728802, NCT05126628 (Applied Biology, 2021), (Corpometria Institute, 2021) informado a existência de patrocinadores. No identificador NCT04728802, referente ao estudo realizado na região Norte, o patrocinador é a empresa que comercializa a substância, a Applied Biology, Inc. e os pesquisadores responsáveis figuram como sendo vinculados a ela.

Aspectos relacionados ao processo de alocação entre tratamento e controle foram levados à consideração do periódico *Frontiers of medicine*, no qual um estudo também sobre proxalutamida e de autoria do mesmo grupo de pesquisa foi publicado (foi informado o CAAE:36703320.8.0000.0023, sob registro de The Proxa-AndroCoV Trial na CONEP que tinha o mesmo pesquisador responsável). Esse artigo especificamente tinha como objetivo testar se o medicamento poderia reduzir a internações por covid em pacientes diagnosticados, mas ainda não hospitalizados (McCoy et al., 2021).

Os editores do periódico científico afirmam que, após a análise de consultor externo, se chegou ao entendimento de que “as conclusões não estavam adequadamente suportadas pela metodologia do estudo” – (*conclusions were not adequately supported by the methodology of the study*, no inglês) e o estudo foi retirado do periódico. A análise, segundo os editores, apontou que a alocação não teria observado adequadamente o processo de randomização, o que compromete os resultados (Frontiers Editorial Office, 2022).

Esse aspecto da randomização poderia estar relacionado aos resultantes da eficácia do tratamento reportado pelo grupo de pesquisadores, que contrastam de forma significativa de outros estudos sobre o mesmo tema que não têm mostrado associação entre a ação antiandrogênica e desfechos de covid-19 (Caffo et al., 2021; Gedeberg et al., 2022; Schmidt et al., 2021; Shah et al., 2022).

Cabe ressaltar que as informações aqui descritas acerca do ensaio são derivadas de publicações relativas à pesquisa e aos ofícios. O protocolo de pesquisa e outras documentações referentes ao processo não são públicas. No entanto, o efeito geral da coletiva de imprensa, mas também dos artigos posteriores, a alta taxa de recuperação da covid-19 e os baixos efeitos atribuídos à proxalutamida, em flagrante contraste com as altas taxas de mortalidade e efeitos adversos no grupo controle, se tornaram públicas e repercutiram na comunidade científica e na mídia.

#### 4.2. OFÍCIOS RELATÓRIOS DA CONEP AO MINISTÉRIO PÚBLICO

Conhecido o ensaio clínico e sua repercussão, segue-se o exame dos dois ofícios encaminhados pela CONEP ao Ministério Público, que tem como objetivo individualizar os critérios que pautarão a análise comparativa dos normativos acerca da ética em pesquisa com seres humanos no País.

O primeiro documento consiste no ofício nº 829/2021/2021/CONEP/SECNS/MS, da CONEP (Ministério da Saúde, 2021a). Esse documento foi enviado no dia 03 de setembro de 2021 ao Procurador Geral da República. Neste ofício, a Comissão, no exercício de suas atribuições, relata que durante o estudo houve alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos), ocorridos durante a condução do estudo. O documento refere que, em diferentes momentos, o pesquisador responsável, quando questionado, reportou números diversos de mortes e, em última versão, relatou que tais eventos totalizaram 200 óbitos. Segundo o relato, apesar do elevado número de mortes, a pesquisa prosseguiu, quando deveria ter interrompido o estudo e reportado cada eventualidade grave, segundo estipula regulamentação vigente, para que se procedesse devida apuração da causa. As informações quanto aos óbitos só foram apresentadas por solicitação da CONEP. E, quando solicitados a apresentar documentações para justificar os óbitos, os pesquisadores não o fizeram.

Adicionalmente, no mesmo ofício (Ministério da Saúde, 2021a), a Comissão relata que o tamanho amostral foi aumentado de 294 (duzentos e noventa e quatro) participantes para 645 (seiscentos e quarenta e cinco) participantes sem justificativas ou autorizações prévias, quando a necessidade de ter tais alterações aprovadas anteriormente é prevista em normativos.

A comissão informa ainda no ofício original direcionado ao Ministério Público (Ministério da Saúde, 2021a) que, no protocolo submetido, o estudo figura como não multicêntrico, tendo sido posteriormente efetivado em várias localidades. Foram ainda reportados os seguintes aspectos: as modificações do protocolo, solicitadas por meio de emenda pelo pesquisador, deveriam ter sido aprovadas previamente, mas já estavam em andamento quando da solicitação; não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas; ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental.

O segundo documento é o ofício nº 951/2021/CONEP (Ministério da Saúde, 2021b), endereçado ao Procurador-Chefe da República, e que teve como objetivo oferecer informações complementares à representação ofertada no ofício Nº 829/2021/2021/CONEP/SECNS/MS (Ministério da Saúde, 2021a), da CONEP.

O segundo ofício reporta divergências existentes nos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) apresentados à CONEP e à Procuradoria, com supressão de páginas que continham informações essenciais para a pesquisa nas seções: *onde e quanto tempo durará o estudo, como será o estudo, os procedimentos, seus benefícios, riscos e alternativas, quem eu posso entrar em contato em caso de novos sintomas, dúvidas, esclarecimentos, sugestões ou reclamações?* (Ministério da Saúde, 2021b).

O documento complementa ainda que teriam sido omitidas informações necessárias quanto aos procedimentos de contracepção, medidas necessárias uma vez que a pesquisa em específico tratava do uso de potente antiandrogênico, medicamento que poderia afetar a fertilidade e a embriogênese (Ministério da Saúde, 2021b).

De acordo com esse segundo documento, não constavam do TCLE informações referentes aos direitos dos participantes da pesquisa, aos aspectos da confidencialidade dos dados, e ao pesquisador responsável pelo estudo e ao comitê de ética em pesquisa (CEP) de aprovação. A Comissão reporta não ter como precisar

a qual versão do TCLE os participantes do estudo tiveram acesso, uma vez que havia divergência entre mais de uma versão dos documentos, reportando possíveis riscos, a serem investigados pelo Ministério Público, caso os participantes não tenham sido informados quanto à necessidade de cuidados de contracepção, entre outros embriogênese (Ministério da Saúde, 2021b).

Outro ponto tratado no último ofício foi a apresentação de uma prescrição constante de prontuário de participante de pesquisa ao qual a Comissão teve acesso. Tal documento foi apresentado como uma das frentes para as quais o órgão julgava ser mais necessária apuração. Isso porque, uma vez procedente, o documento traria mais de uma implicação, segundo informou a CONEP. Inicialmente, a presença de tal explicitação em prontuário evidenciaria que os procedimentos de duplo-cego, tais como descritos no protocolo aprovado, não haviam sido observados. Isso comprometeria metodologicamente o estudo, porque a ausência do mascaramento, no caso, poderia trazer riscos de viés científico na análise dos resultados. Adicionalmente, o receituário apresentado explicita a prescrição de inalação de hidroxiquina. Tal procedimento, que não constava no protocolo de pesquisa submetido à CONEP, constitui prática sem comprovação científica, tratando-se, portanto, de procedimento experimental que só poderia ter sido realizado em âmbito experimental com aprovação prévia pela CONEP (Ministério da Saúde, 2021b).

#### 4.3. ANÁLISE DOS INDÍCIOS RELATADOS PELA CONEP E SUA CORRESPONDÊNCIA COM PROBLEMAS ÉTICOS EM PESQUISA CLÍNICA

Uma vez apresentados os documentos e uma breve introdução à pesquisa em pauta, segue-se a identificação dos problemas significativos do ponto de vista ético, segundo relato dos ofícios da CONEP.

De partida, a documentação apresentada para a aprovação da pesquisa clínica frente à CONEP diverge da documentação posteriormente apresentada pela quantidade de pacientes no grupo amostral, que varia de acordo com o documento entre 580 (Cadebiani al, 2021b), 645 (Ministério da Saúde, 2021a) e 778 (Cadebiani et al, 2021a) participantes, número superior ao originalmente aprovado pelo Sistema CEP/CONEP (n=294) (Ministério da Saúde, 2021a).

Além disso, houve alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos), ocorridos durante a condução do estudo, totalizando 200

(duzentos) EAG (Ministério da Saúde, 2021a). Esses aspectos divergentes serão tratados de forma mais detalhada a seguir.

Considerando os pontos anteriormente explicados, abordaremos a descrição dos indícios, sua correspondência com problemas éticos em pesquisa clínica identificados nos normativos, bem como as maneiras com que cada um dos normativos previu mecanismos de identificação, acompanhamento e consequências de descumprimento. No quadro 2 abaixo, apresentam-se tabulados os aspectos utilizados como critério para a análise comparativa dos normativos.

Quadro 2– Possíveis indícios de irregularidades utilizados como critério de comparação entre os normativos

<b>Indícios de Irregularidades apontadas pela CONEP</b>
Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis
As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas
Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes
Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento
Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP
O estudo ocorreu de forma multicêntrica, quando o protocolo aprovado não era
As modificações pautadas na solicitação de emenda, já estavam em curso
Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas
Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental
Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público
Prescrição de medicação experimental
Foi possível identificar o grupo placebo do grupo que utilizava o medicamento

## 4.4 ANÁLISE DA RESOLUÇÃO CNS 466/2012

### 4.4.1. Previsão normativa na Resolução CNS 466/2012

(a) Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis

Conforme o Ofício nº 829/2021/CONEP/SECNS/MS (Ministério da Saúde, 2021a), no decorrer do estudo inicialmente foram reportados 170 (cento e setenta) óbitos, em sua maior parte no grupo controle. Em um segundo relato dos pesquisadores, reportou-se a ocorrência de 178 (cento e setenta e oito) óbitos. Ocorre que, na terceira vez, computou-se o total de 200 (duzentos) óbitos durante a condução do estudo.

O ofício informa que os pesquisadores, ao reportarem as mortes, classificaram os eventos como “definitivamente não relacionados à droga de intervenção”. No entanto, não foram disponibilizadas pelos mesmos informações suficientes que permitam compreender a causa mortis direta e quais foram as justificativas para descartar a relação entre a droga experimental e as mortes.

Segundo a CONEP, a informação passada pelo pesquisador nos documentos apresentados é de que a causa dos falecimentos ocorridos foram devido à insuficiência renal e hepática dos participantes. O ofício da CONEP enfatiza que taxas elevadas desse tipo de falência são observadas em pacientes em terapia intensiva gravemente enfermos e, de acordo com o relatório prévio encaminhado à CONEP, o estudo não incluía pacientes nessas condições, não sendo compreensível o motivo da inexistência de questionamentos da equipe responsável pela condução do estudo frente ao alto índice de óbitos. Assim, seria indispensável a análise minuciosa dos fatos que levaram ao alto índice de Eventos Adversos Graves. Imperioso faz-se destacar que as pesquisas envolvendo seres humanos apresentam riscos, mas deve ser comprovado, por parte do pesquisador, que a defesa da integridade dos participantes, assim como a seguridade dos direitos que envolvem todo ser humano, são vertentes indissociáveis dentro da condução da pesquisa (Ministério da Saúde, 2021a).

A Resolução CNS 466/2012, principalmente em seu item III.1, B, traz a ideia de que o pesquisador deve fazer a ponderação entre os riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o

máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos. Além disso, o item III.2, D, ressalta que o pesquisador deve buscar sempre que prevaleçam os benefícios esperados sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis. Assim, a Resolução 466/2012 demanda a ponderação dos riscos frente aos benefícios por parte do pesquisador.

(b) As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas

Com relação às documentações solicitadas para justificar os óbitos, na Resolução CNS 466/2012, o tópico XI.2, letra E, determina que cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento, dessa forma, a apresentação dos documentos solicitados para justificar os óbitos durante a pesquisa deveriam ter sido apresentados.

(c) Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes

Quanto ao indício apontado sobre a ampliação arbitrária do tamanho amostral dos participantes da pesquisa, a Resolução CNS 466/2012, dentro do tópico do pesquisador responsável, tópico XI.2, letra C, afirma caber ao pesquisador responsável desenvolver o projeto conforme delineado, isto é, seguindo o previsto no protocolo aprovado.

(d) Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento

Se tratando dos sucessivos óbitos e o prosseguimento da pesquisa, a Resolução CNS 466/2012, em seu tópico V.3 referentes aos riscos e benefícios, dispõe que o Pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou danos significativos ao participante da pesquisa, previstos, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve comunicar o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliar, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo. E o tópico V.5 determina que o Sistema CEP/CONEP deve ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados e, especificamente, nas pesquisas na área de saúde, dos efeitos adversos e da superioridade significativa de uma intervenção sobre outra ou outras comparativas.

(e) Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP

Os Eventos Adversos Graves (EAG) que foram comentados no ofício durante a condução do estudo foram reportados à CONEP após solicitação da Comissão responsável, isto é, não partiu do pesquisador o ato de informar os falecimentos. Seguindo o proposto na Resolução CNS 466/2012, inicialmente o tópico III.2, Letra M, dispõe-se que o pesquisador deverá comunicar às autoridades competentes, bem como os órgãos legitimados pelo Controle Social, os resultados e/ou achados da pesquisa. E, no capítulo que trata sobre os riscos e benefícios das pesquisas, os tópicos V.3 e V.5 exigem que o pesquisador ao perceber qualquer risco ou dano significativo aos participantes envolvidos na pesquisa, estando ou não os riscos citados no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve comunicar o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliar a necessidade de adequar ou suspender o estudo. Isso é, o Sistema CEP/CONEP deverá ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados.

(f) O estudo ocorreu de forma multicêntrica, diversamente do protocolo aprovado

A CONEP informa que, na submissão do protocolo para avaliação, quando questionado no formulário se o estudo seria multicêntrico no Brasil, os pesquisadores responderam negativamente. Com isso, a condução das práticas de pesquisa nas localidades divergentes ao protocolo analisado, especialmente em Manaus/AM e Porto Alegre/RS não foi aprovada. O pesquisador, somente posteriormente, solicitou a inclusão de 7 centros participantes: 1- Hospital Regional José Mendes Michael do Nascimento Correia; 2- Hospital Raimunda Francisca Dinelli da Silva Brenda Gomes de Almeida; 3- Hospital Regional Dr. Hamilton Maia Suziany Serfaty do Rosário; 4- Hospitais Samel (Matriz, Prontocord e Oscar Nicolau) Daniel do Nascimento Fonseca; 5- Hospital Regional Jofre Cohen Renan Nascimento Gomes; 6- Hospital Regional de Coari Fabrício da Rocha Botelho; 7- Hospital de Campanha de Manacapuru Ângelo Macedo Ribeiro (Ministério da Saúde, 2021a).

A Resolução CNS 466/2012 aborda como responsabilidade do pesquisador, no tópico XI.2, letra C, que a pesquisa deve ser desenvolvida conforme o projeto delineado, isto é, se o caráter inicial era ser uma pesquisa unicêntrica não deve haver alteração no curso do estudo de alteração para multicêntrica.

(g) As modificações pautadas na solicitação de emenda, já estavam em curso. Alterações como a ampliação da amostra e a inclusão de outros centros de pesquisa foram solicitadas por emenda somente depois que o estudo já estava concluída. No tópico XI.2, alínea A, da Resolução 466/2012, é estipulado que é preciso aguardar a aprovação ética para iniciar a pesquisa. O tópico XIII.5 da mesma Resolução aponta que os procedimentos administrativos seriam tratados em norma da CNS, o que mais tarde deu origem à Norma Operacional CNS 001/2013 (Ministério da Saúde, 2013). É essa normativa que explicita os procedimentos para a apresentação de emendas, que também demandam justificativa prévia e aprovação.

No dia 12/07/2021 ocorreu a resposta do Ofício nº 488/2021/CONEP/SECNS/MS, foram anexados alguns documentos digitalizados, parcialmente ilegíveis e que, ao final da análise, foram considerados insuficientes (Ministério da Saúde, 2021a).

(h) Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Segundo a CONEP (ministério da Saúde, 2021b), foram solicitadas pela mesma e não foram apresentadas as cópias digitalizada de todos os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) dos participantes da pesquisa. O pesquisador alegou a possibilidade de quebra de sigilo em função da solicitação da CONEP. Porém, a justificativa foi considerada infundada pelo órgão responsável. Ainda assim, como meio de garantia da segurança dos dados contidos nos TCLE, caso fossem fornecidos, a CONEP ainda orientou que a disponibilização dos documentos poderia ser realizada por meio digital (inclusive disponibilizando o link), com acesso privativo e seguro, ou por meio físico, em mãos. Contudo, os documentos não foram apresentados.

(i) Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas

Quanto ao treinamento da equipe, o pesquisador apresentou ata de reunião de três centros participantes, apontando que o público-alvo dos eventos foi composto por “médicos e equipe responsável diretamente envolvidos nos cuidados de pacientes hospitalizados por COVID-19 na presente instituição”. A exigência ética, porém, é que

a iniciação e treinamento do estudo clínico seja direcionada à equipe de pesquisa e não à equipe assistencial. A lista de presença dos profissionais treinados, com as respectivas assinaturas, não foi apresentada, o que tornou os documentos anexados pelo pesquisador como evidências insuficiências de atendimento à solicitação da CONEP.

Considerando os aspectos da Resolução CNS 466/2012, o tópico III.2, letra H, exige que as pesquisas envolvendo seres humanos devem contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do participante da pesquisa, devendo os pesquisadores envolvidos possuir capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto.

(j) Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental

Seguindo com os apontamentos do ofício, a documentação fornecida pelo pesquisador deveria apresentar a descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental, demonstrando-se a “base” com o controle da dispensação e a rastreabilidade do medicamento do estudo e do placebo, porém, não foi atendida essa solicitação da CONEP. Além disso, foi afirmado que uma contabilidade precisa e atual da dispensação do medicamento do estudo para cada sujeito foi mantida em uma base contínua pelo investigador ou pessoal delegado.

Considerando o exposto na Resolução CNS 466/2012, caberia ressaltar que dentro do tópico referente ao pesquisador responsável, XI.2, letra A, está determinada a apresentação do protocolo de pesquisa devidamente instruído ao CEP ou à CONEP. A indisponibilidade dos dados contendo a “base” com o controle da dispensação, coloca em suspeição o produto e dose que cada participante teria recebido no protocolo, o que tem efeitos éticos evidentes.

(k) Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público

No ofício nº 951/2021/CONEP, a Comissão aponta divergências substanciais entre o TCLE aprovado pela CONEP e aquele apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público (Ministério da Saúde, 2021b).

Primeiramente, ocorreu a supressão de páginas do TCLE, havendo supressão total da seção “Como será o estudo?”, além de supressão de parte significativa da seção “Os procedimentos, seus benefícios, riscos e alternativas”. No TCLE apresentado pelo Hospital Samel, segundo a CONEP, não são apontados quais serão os procedimentos do estudo, os riscos associados à pesquisa e as informações necessárias de contracepção, essenciais à promoção da plena autonomia do participante da pesquisa. Com relação a esse assunto, o TCLE original aprovado pela Comissão previa, inclusive, que o pesquisador forneceria método contraceptivo por até 90 (noventa) dias aos homens, a partir do início do estudo, e 30 (trinta) dias para as mulheres. Garantia essa suprimida no protocolo apresentado pelo Hospital Samel ao MP.

Houve a inclusão de informação na seção objetivo do estudo, tendo sido acrescentado na seção “Qual o objetivo deste estudo?” a expressão “em situações normais” para referir-se aos pacientes hospitalizados com COVID-19 que necessitam de oxigênio, mas que ainda não estariam graves.

Ainda, no TCLE apresentado pelo Hospital Samel teriam sido suprimidas as informações referentes a: direitos dos participantes de pesquisas relacionados à assistência; possíveis desconfortos; riscos decorrentes da participação na pesquisa; benefícios esperados dessa participação; forma de acompanhamento e assistência; garantia de ressarcimento das despesas suportadas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes (incluindo o dos acompanhantes); e garantia de indenização por eventuais danos. Todos esses pontos constavam no TCLE apresentado e aprovado originalmente pela CONEP.

Na seção “Confidencialidade” houve a supressão da redação que informava ao participante que “você pode desistir deste estudo a qualquer momento”. A supressão dessa informação impossibilita o conhecimento dos direitos do participante da pesquisa quanto à garantia de pena liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma.

Não constavam informações sobre o pesquisador responsável pelo estudo e do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição no TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao MP, enquanto no TCLE apresentado à CONEP figuravam informações de contato do pesquisador responsável pelo estudo. Tal medida é importante para eventuais emergências, novos sintomas, dúvidas, esclarecimentos, sugestões ou reclamações relacionadas à pesquisa.

A Resolução CNS 466/2012, nos tópicos IV.3 e IV.4, trata sobre o assunto, apontando que o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter obrigatoriamente pontos como: justificativa, objetivos; possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, seus benefícios esperados; esclarecimentos sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes e seus acompanhantes; garantia de recusa do participante; garantia de que o participante receberá o TCLE; explicação da garantia de ressarcimento; explicação da garantia de indenização diante de eventuais danos. E, por se tratar de pesquisa com metodologia experimental envolvendo seres humanos, o TCLE deverá explicar os métodos terapêuticos alternativos existentes; esclarecer sobre a possibilidade de inclusão no grupo controle ou placebo; não exigir, de nenhuma forma, renúncia ao direito à indenização por dano ou ressalva que afaste essa responsabilidade do pesquisador. A divergência entre as versões é preocupante do ponto de vista ético, uma vez que não restam claros os motivos pelos quais os procedimentos descritos à CONEP para aprovação do protocolo e aqueles efetivamente tomados sejam diversos.

(I) Prescrição de droga experimental sem aprovação ética específica

Além disso, o ofício nº 951/2021/CONEP/SECNS/MS apresenta o relato de uma prescrição a paciente onde se lê: “NBZ: CLENIL + ATROVENT 20 GTS + HIDROXICLOROQUINA 2 CP MACERADOS EM SF 0,9% EM BIPAP.... 2X AO DIA”, o que assinala a prática de inalação de solução com hidroxycloquina no decorrer da pesquisa (Ministério da Saúde, 2021b).

Tal via de administração se trata de prática não consagrada ou reconhecida pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), uma vez que se desconhecem as taxas de absorção do princípio ativo assim administrado nos pulmões, além do risco de cardiotoxicidade. Dessa forma, o uso de hidroxycloquina por nebulização medicamentosa consiste em medicação experimental que não constava do protocolo aprovado pela CONEP.

Na Resolução CNS 466/2012, em seu tópico III.2, letra B, considera-se como exigência da pesquisa a mesma estar fundamentada em fatos científicos, em experimentação prévia e/ou em pressupostos adequados à área específica da pesquisa.

(m) Foi possível distinguir o grupo placebo do grupo que utilizava o medicamento

O protocolo de pesquisa inicialmente aprovado pela CONEP previa randomização, em caráter duplo-cego, ou seja, nem paciente nem pesquisador deveriam ter conhecimento de qual substância seria administrada, se proxalutamida ou placebo. O ofício nº 951/2021/CONEP/SECNS/MS, acresce informações apresentadas por familiar de paciente que faleceu durante a pesquisa. Em uma das prescrições (dia 11/02/2021), é possível ler “PROXALUTAMIDA 03 CP VO UMA VEZ DIA (D3/D7)”. A existência de tal documento indica a possibilidade de que a administração com caráter duplo-cego não tenha sido observada, o que compromete os resultados da pesquisa (Ministério da Saúde, 2021b).

A Resolução CNS 466/2012 prevê, no tópico III.2, letras F e I, que pesquisas que preveem distribuição aleatória dos participantes da pesquisa em grupos experimentais e de controle devem assegurar que, a priori, não seja possível estabelecer vantagens de um procedimento sobre o outro. Adicionalmente, no tópico XI.2 C, está afirmada a obrigação do pesquisador de seguir os procedimentos aprovados.

#### **4.4.2. Mecanismos de monitoramento da Resolução CNS 466/2012**

A Resolução CNS 466/2012 traz alguns itens que se referem ao acompanhamento das pesquisas clínicas. Nesse sentido, os itens IX.7, IX.8, IX.9, IX.10, X.1 letras B, D e E, tratam de algumas das atribuições da CONEP, dentre elas: analisar e monitorar, direta ou indiretamente, no prazo estipulado em normativa, os protocolos de pesquisa que envolvam necessidade de maior proteção em relação aos seus participantes, em especial os riscos envolvidos.

Deve, ser considerado sempre em primeiro plano o indivíduo e, de forma associada, os interesses nacionais no desenvolvimento científico e tecnológico, como base para determinação da relevância e oportunidade na realização das pesquisas. Assim, como os protocolos de pesquisa com conflito de interesse que dificultem a justa análise, protocolos em caráter de urgência e com tramitação especial ou de relevante interesse público devem ser analisados pela CONEP (Ministério da Saúde, 2012).

Além disso, o CEP também tem competência para acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e

de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa. O recebimento de ou notificação também é atribuição dos CEP, incluindo fatos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo sobre a continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, podendo solicitar até mesmo alteração do Termo de Consentimento. E, por fim, os CEP também podem requerer a instauração e apuração à direção da instituição e/ou organização, ou órgão público competente, em caso de conhecimento ou de irregularidades nas pesquisas envolvendo seres humanos, e se comprovado, comunicar o fato à CONEP e, no que couber, a outras instâncias (Ministério da Saúde, 2012).

Dessa forma, a Resolução CNS 466/2012 possui um poder de acompanhamento melhor do que as Resoluções passadas, dando mais poderes para os Comitês que acompanham as pesquisas. Por outro lado, não há qualquer menção presente na resolução de medidas destinadas aos casos em que ocorram abusos, a única indicação que a norma traz é indicar instâncias superiores para tratar sobre os casos que forem contra a normativa prevista.

Um aumento no número de participantes ou incremento do número de centros de recrutamento de participantes à pesquisa são dados importantes da pesquisa clínica que representam a modificação do protocolo originalmente aprovado. Portanto, o desejo de implementar novas abordagens deve ser manifestado por meio de emenda, devidamente justificada, ao protocolo original, sendo submetida à apreciação da CONEP. A emenda deve ser apresentada, e apreciada, antes da implementação e da realização de qualquer ação relacionada ao estudo em andamento (Ministério da Saúde, 2013).

No caso sob análise, muitas das modificações já haviam sido implementadas e só foram objeto de emenda após o término do estudo, como indica a própria CONEP (Ministério da Saúde 2021a, 2021b). A comissão tomou conhecimento da possibilidade de irregularidades, inclusive, por meio da mídia. Isto significa que as medidas de acompanhamento, previstas nas formas de relatórios intermediários e finais não foram suficientes para coibir ou sequer conhecer as eventuais práticas cujos indícios foram apontados pela Comissão.

#### 4.4.3. Medidas derivadas do descumprimento da Resolução CNS 466/2012

As pesquisas clínicas sempre apresentam alguma probabilidade de causar dano de natureza física, psicológica, social e econômica. (Namba, 2015). A capacidade inovadora de novos medicamentos e procedimentos traz consigo novos e promissores benefícios, mas também riscos. Entendido isso, é indissociável a necessidade de criação de mecanismos de controle e acompanhamento que maximizem a possibilidade de benefícios e evitem danos aos participantes da pesquisa.

Dessa maneira, as exigências éticas de descrição e observação fiel dos procedimentos a serem realizados; o TCLE, com todas as suas informações; a aprovação prévia de todos os procedimentos e de eventuais modificações; a observação do treinamento da equipe de pesquisa em boas práticas clínicas; a demanda de interrupção e comunicação de Evento Adverso Grave (EAG); as respostas às demandas por informação da CONEP; e todas as demais obrigações éticas que envolvem pesquisas clínicas são medidas para garantir a autonomia e a segurança dos participantes de pesquisa, de maneira sempre a reduzir ao máximo os riscos.

Na Resolução CNS 466/2012 não há artigos que apontem diretamente medidas derivadas do descumprimento de alguma das imposições normativas, carecendo de amparo nesse aspecto.

Dispõe-se apenas na Resolução, nos tópicos X.1 D e E, que se aplicam aos CEP e também à CONEP, de que é possível receber denúncias, *requerer instauração de apuração à direção da instituição e/ou organização, ou ao órgão público competente*. Quando comprovados os problemas, a Resolução determina a comunicação à CONEP ou a outras instâncias (Ministério da Saúde, 2012). Esse foi o procedimento concretizado na forma dos ofícios.

A ausência de consequências expressas do descumprimento das obrigações éticas, aliadas à já mencionada dificuldade de identificar tais problemas, são pontos críticos na presente regulação ética da pesquisa clínica com seres humanos no País.

O quadro 3 abaixo sumariza as informações sobre a previsão, monitoramento e medidas de descumprimentos aplicáveis aos indícios apontados pela CONEP (Ministério da Saúde 2021a; 2021b), de acordo com a Resolução CNS 466/2012.

Quadro 3 – Análise da Resolução CNS 466/2012 diante dos possíveis indícios de irregularidades

	Indícios de Irregularidades <u>potencialmente cometidas</u> durante o estudo “The Proxa-Rescue AndroCov Trial”	Previsão normativa na Resolução 466/2012	Mecanismos de monitoramento na Resolução 466/2012	Medidas derivadas do descumprimento na Resolução 466/2012
(a)	Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis	III.1- B,III.2 -D, da Resolução 466/2012	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(b)	As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas	XI.2,E, da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(c)	Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes	XI.2,C da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(d)	Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento	Item V.3, V.5,da Resolução 466/2012	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(e)	Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP	III.2, M, V.3, V.5,da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(f)	O estudo era pra ser unicêntrico e ocorreu de forma multicentrica	XI.2,C da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da	Não possui previsão.

			Resolução 466/2012	
(g)	As modificações solicitadas pelo pesquisador, por meio de emenda, já estavam em curso	XI.2, A, da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(h)	Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	XI.2, E, da Resolução 466/2012	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(i)	Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas	III.2, H, da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(j)	Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental	XI.2, A da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(k)	Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público	IV.3 , IV.4, da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(l)	Prescrição de droga experimental sem aprovação ética específica	III.2,B, da Resolução 466/2012	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da Resolução 466/2012	Não possui previsão.
(m)	Foi possível identificar o grupo placebo do grupo	III.2-F,I, da Resolução 466/2012.	IX.7, IX.8, IX.9, X.1 B, D e E da	Não possui previsão.

	que utilizava o medicamento		Resolução 466/2012	
--	-----------------------------	--	--------------------	--

#### 4.5. ANÁLISE DO PROJETO DE LEI Nº 7082/2017

##### 4.5.1. Previsão normativa no Projeto de Lei nº.7082/2017

(a) Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis

O Projeto de Lei 7082/2017 aborda os Eventos Adversos Graves (EAG), de maneira mais específica, nos artigos 3º, inciso I; artigo 25, incisos I e X; artigo 26, inciso VI, X, XII. Primeiramente, é enfatizado que a pesquisa clínica deve atender às exigências éticas e científicas aplicáveis às pesquisas com seres humanos, especialmente no que diz respeito aos direitos, à dignidade, à segurança e ao bem-estar do participante da pesquisa, que deve prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade. Para isso, o pesquisador deve sempre observar o protocolo de pesquisa e as boas práticas clínicas. Sempre que solicitado, deve apresentar registros e documentos às instâncias superiores, além de exigências dos regulamentos que forem necessários. E, de forma bem específica, o PL ressalta que deve haver a expedição de relatório sobre as reações adversas ao medicamento ou produto sob investigação consideradas graves ou inesperadas, devendo ser informado aos investigadores, às instituições envolvidas, ao CEP, à instância nacional de ética em pesquisa clínica e à autoridade sanitária.

(b) As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas

Diante da questão relacionada à solicitação das documentações para justificar os óbitos, o PL possui o artigo 12, IV; o artigo 25; artigo 26, VI, onde consta que é responsabilidade do CEP solicitar que sejam fornecidas aos participantes da investigação informações adicionais quando julgar serem indispensáveis para a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes das pesquisas. O inciso IX do artigo 25 ainda comenta que deve ocorrer a pronta notificação do

investigador à instituição executora, ao CEP, à instância nacional de ética em pesquisa clínica e à autoridade sanitária sobre as descobertas que possam afetar adversamente a segurança do participante da pesquisa, comprometer a condução da pesquisa ou afetar aprovação concedida pelo CEP. Já nos incisos VIII e IX do artigo 26, também são objetos de consideração a permissão de monitoramento e auditoria da pesquisa pelo patrocinador, apresentação de relatórios e inspeções da vigilância sanitária.

(c) Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes

As previsões no Projeto de Lei 7082/2017 com relação à ampliação arbitrária do tamanho amostral da pesquisa se iniciam no artigo 3, inciso IV, o qual afirma que as pesquisas clínicas devem atender as exigências éticas e científicas aplicáveis às pesquisas com seres humanos, especialmente na condução de acordo com o protocolo aprovado pelo CEP responsável. O inciso I do artigo 25 também estipula como uma das responsabilidades do patrocinador a observância ao protocolo da pesquisa. E, de mesma forma, o artigo 26, inciso VI, também ressalta a responsabilidade de observância do protocolo de pesquisa por parte do investigador.

(d) Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento

O Projeto de Lei 7082/2017 também tem previsão aplicado ao indício de continuidade da pesquisa após os óbitos. No artigo 3º, inciso I, enfatiza-se que a pesquisa clínica deverá respeitar os direitos à dignidade, à segurança e ao bem-estar do participante da pesquisa, que deve prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade. Ademais, o artigo 21 dispõe que logo que constatada superioridade significativa da intervenção experimental sobre o produto de comparação ou placebo, o pesquisador responsável avaliará a necessidade de adequar ou suspender o estudo em curso, atendendo ao melhor interesse do participante da pesquisa. As normativas visam sempre proteger o participante da pesquisa diante de qualquer adversidade apresentada no decorrer da pesquisa, visando sempre zelar pelo bem-estar e pela segurança dos participantes da pesquisa. O PL pretende oferecer essas garantias de forma explícita, na forma dos incisos X e XII do artigo 26, onde consta a obrigação de comunicar prontamente ao patrocinador, à autoridade sanitária, à instância nacional

de ética em pesquisa clínica e ao CEP todos os eventos adversos graves ou inesperados.

(e) Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP

O Parágrafo Único do artigo 29 adverte o pesquisador para que o participante da pesquisa receba sempre o melhor tratamento ou procedimento que seria habitualmente realizado na prática clínica, não sendo privado das melhores alternativas disponíveis. No capítulo VIII, que trata sobre a publicidade, da transparência e do monitoramento da pesquisa clínica, o artigo 41 adverte que as reações ou eventos adversos ocorridos durante a pesquisa clínica são de comunicação obrigatória à instância nacional de ética em pesquisa clínica e ao CEP que tiver aprovado a pesquisa, o que abordaria bem a questão da notificação dos óbitos somente ter sido feitas após solicitação da CONEP. Ao analisar o Projeto de Lei n. 7082/2017, o artigo 25, incisos IX e X, afirmam ser responsabilidade do patrocinador da pesquisa a pronta notificação ao investigador, à instituição executora, ao CEP, à instância nacional de ética em pesquisa clínica e à autoridade sanitária sobre descobertas que possam afetar adversamente a segurança do participante da pesquisa, comprometer a condução da pesquisa ou afetar a aprovação concedida pelo CEP. Além de ser necessário a expedição de relatório sobre as reações adversas ao medicamento sob investigação, consideradas graves ou inesperadas, informando os investigadores, às instituições envolvidas, ao CEP, à instância nacional de ética em pesquisa e à autoridade sanitária. A iniciativa de informar todos os envolvidos na pesquisa também é reforçada no inciso X do artigo 26. E, o capítulo VII, que trata sobre a publicidade, da transparência e do monitoramento da pesquisa clínica, cita nos artigos 41 e 42 que as violações e as reações ou eventos adversos ocorridos durante a pesquisa são de comunicação obrigatória.

(f) O estudo ocorreu de forma multicêntrica, diversamente do protocolo aprovado

Diante da questão de o estudo ter ocorrido de forma multicêntrica, divergindo do previamente aprovado, o Projeto de Lei 7082/2017 em seu artigo 3, inciso IV, afirma a necessidade de que a pesquisa clínica seja conduzida de acordo com o protocolo aprovado, sendo essa uma das exigências éticas e científicas aplicáveis às pesquisas envolvendo seres humanos. O artigo 25, inciso I, também ressalta como

responsabilidade do patrocinador da pesquisa a observância ao protocolo e as boas práticas clínicas, assim como as exigências do regulamento. E, por fim, o artigo 26, inciso VI, traz como responsabilidade do pesquisador a condução da pesquisa em respeito com o protocolo aprovado pelo CEP.

(g) As modificações pautadas na solicitação de emenda, já estavam em curso

No indício referente às modificações solicitadas pelo pesquisador, por meio de emenda, que já estavam em curso, o projeto possui acolhimento nos artigos 3º, IV; que trata de enfatizar a importância da condução do estudo de acordo com o protocolo aprovado pelo CEP. De forma mais explícita, o artigo 16, parágrafo 1º; que informa que as alterações promovidas por meio de emenda só poderão ser implementadas após aprovação pelo CEP, havendo somente exceção no caso de envolver a segurança do participante para sua imediata aplicação. O artigo 26, III também cita a necessidade de submissão de documentação e emendas para aprovação do CEP.

(h) Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Diante do indício de que não foram apresentadas cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), há referência no artigo 13, inciso II, que trata do processo de análise ética da pesquisa clínica, afirmando que deverá ser instruído com o termo de consentimento livre e esclarecido e suas respectivas atualizações, em caso de eventuais emendas ao protocolo da pesquisa. Já o artigo 26, III, VII, determina a obrigação de submeter previamente as documentações que envolvem a pesquisa, inclusive emendas para a aprovação do CEP, e a necessidade de disponibilizar, quando solicitado, acesso direto aos registros e documentos da pesquisa para o monitor, o auditor, CEP, à instância nacional de ética em pesquisa clínica e a autoridade sanitária.

(i) Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas

Analisando o apontamento quanto à ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas, em seu artigo 3, inciso V, é exigido dentro da pesquisa clínica que exista garantia de competência e qualificação técnica e

acadêmica dos profissionais envolvidos na realização da pesquisa. E, nos incisos V e XI do artigo 25, são constituídas como responsabilidades do patrocinador a seleção dos investigadores e das instituições executoras da pesquisa, considerando a qualificação necessária para a condução e a supervisão da pesquisa, assim como a seleção e a capacitação dos monitores e auditores.

(j) Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental

Quanto à ausência detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental, existe uma previsão um pouco mais específica referente ao caso, no artigo 13, VIII, 4 do PL 7082/2017. Nesse ponto, é determinado que a pesquisa deverá ser instruída com a descrição e justificativa, quando tratar de novo medicamento ou nova indicação, da forma de administração, da dosagem, do regime de dosagem e do período de tratamento.

(k) Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público

Quanto às Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel, a previsão normativa correspondente se inicia no artigo 3, inciso IV do Projeto de Lei nº 7082/2017, que exige que a pesquisa clínica siga em concordância ao protocolo aprovado pelo CEP. Já o artigo 18, parágrafo 2, trata sobre o termo de consentimento livre e esclarecido, termo esse descrito como voluntário e condicionado à autorização expressa do participante ou de seu representante legal. O termo de consentimento livre e esclarecido deve ser atualizado e submetido à apreciação do CEP que tenha aprovado a pesquisa sempre que surgirem novas informações relevantes capazes de alterar a decisão do participante da pesquisa quanto à sua participação. E, os incisos III e VI do artigo 26 ressaltam que a responsabilidade de submeter a documentação da pesquisa, eventuais emendas e observar o protocolo previamente aprovado, cabe ao investigador.

(l) Prescrição de droga experimental sem aprovação ética específica

Referente à prescrição da inalação de hidroxicloroquina, medicação experimental cujo uso não acompanhou aprovação ética específica, conforme apontado pela CONEP, o artigo 3 inciso III do Projeto de Lei nº 7082/2017 diz que a pesquisa clínica deve atender às exigências éticas e científicas aplicáveis às pesquisas com seres humanos de maneira que o embasamento científico seja sólido dentro da descrição do protocolo. Além disso, o inciso VI do artigo 26, ressalta que o pesquisador deve observar o protocolo aprovado pelo CEP.

(m) Foi possível identificar o grupo placebo do grupo que utilizava o medicamento

Por fim, considerando a informação de que foi possível distinguir qual substância estava sendo administrada, o artigo 3, inciso VI do Projeto de Lei nº 7082/2017 ressalta que uma das exigências da pesquisa clínica envolvendo seres humanos é o respeito à observação dos procedimentos conforme aprovados.

#### **4.5.2. Mecanismos de monitoramento do Projeto de Lei nº 7082/2017**

Com relação aos mecanismos de monitoramento do PL 7082/2017 , o art.3º, Parágrafo único, inciso III, diz que as pesquisas deverão atender como exigência sua avaliação contínua de adequação ou suspensão do estudo em curso caso seja constatada a superioridade significativa de uma intervenção sobre a outra, e, no inciso III do art. 12º, é enfatizado que, durante a condução dos protocolos de pesquisa e o monitoramento das pesquisas em andamento por ele aprovadas, deve ser observado o intervalo adequado ao grau de risco envolvido e a periodicidade mínima anual.

No capítulo IV, que trata sobre a responsabilidade do patrocinador e do investigador, o inciso XII do art. 25 novamente enfatiza o monitoramento adequado da pesquisa, e no inciso XIV, parágrafo 2º, ainda é dado ao patrocinador a faculdade de constituir comitê independente de monitoramento para assessorar a condução e a avaliação periódica da pesquisa clínica, quando achar necessário. No mesmo capítulo, no inciso VIII e IX do art. 26º, permite-se o monitoramento e a auditoria da pesquisa pelo patrocinador, bem como as inspeções sanitárias, da instância nacional de ética em pesquisa clínica e do CEP que a tenha aprovado, além de apresentar relatórios parciais e os resumos escritos da pesquisa, anualmente, ou sempre que solicitado, ao CEP que tenha analisado o protocolo.

Todos esses aspectos pretendem garantir o monitoramento durante o decorrer das pesquisas por parte dos interessados que estão diretamente envolvidos com ela e com seus resultados, há um envolvimento inclusive do patrocinador na avaliação do curso dos estudos clínicos. O capítulo VIII, aborda especificamente o monitoramento da pesquisa clínica, o que é uma inovação do projeto sobre o assunto. Especificamente nos artigos 39 e 42 do capítulo VIII, é novamente informada a responsabilidade do investigador principal de enviar anualmente relatório sobre o andamento da pesquisa ao CEP que a tiver aprovado e ressalta que as violações do protocolo de pesquisa são de comunicação obrigatória à instância nacional de ética em pesquisa clínica e ao CEP que tiver aprovado a pesquisa. Mesmo contando com essa atenção, o monitoramento não pode ser delegado ao próprio pesquisador ou ao patrocinador.

O ensaio clínico que oferece subsídios para essa análise contava com um comitê independente, segundo informaram os pesquisadores à CONEP (Ministério da Saúde, 2021a).

É necessário haver um aparato legal e institucional para que o monitoramento seja efetivo, mecanismos esses que não são plenamente contemplados pelo normativo, como será discutido em seção adiante.

#### **4.5.3. Medidas derivadas do descumprimento do Projeto de Lei nº 7082/2017**

Por fim, e de forma inédita, o capítulo IX, que trata das disposições finais do projeto, atribui à condução da pesquisa clínica com seres humanos em desconformidade com o disposto em lei o status de infração ética e sujeita o infrator às sanções disciplinares previstas na legislação do conselho profissional ao qual for vinculado, sem excluir as devidas sanções penais e civis cabíveis nos casos de danos aos participantes.

No Projeto de Lei há previsão para efetiva punibilidade diante de infrações cometidas. Mesmo assim, o artigo 44 do PL somente enfatiza que o ato infracionário sofrerá sanções civis e penais conforme o seu cabimento, sem mais especificações.

O quadro 4 abaixo sumariza as informações sobre a previsão, monitoramento e medidas de descumprimentos aplicáveis aos indícios apontados pela CONEP, de acordo com o Projeto de Lei 7.082/2017.

Quadro 4 – Análise do Projeto de Lei 7082/2017 diante dos possíveis indícios de irregularidades

	Indícios de Irregularidades potencialmente cometidas durante o estudo “The Proxa-Rescue AndroCov Trial”	Previsão normativa no PL 7082/2017	Mecanismos de monitoramento no PL 7082/2017	Medidas derivadas do descumprimento do PL 7082/2017
(a)	Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis	Art. 3,I; Art.25,I, X; Art. 26,VI,X, XII do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(b)	As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas	Art. 12, IV;Art. 25, IX; Art. 26,III, VII, X; do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(c)	Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes	Art.3,IV,; Art.25,!;Art. 26, VI do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-	Art. 44 e 45do PL 7082/2017.

			Parágrafo 2; Art. 26, VIII, IX; Art. 39; Art. 42 do PL 7082/2017.	
(d)	Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento	Art. 3, I; Art. 21; Art. 26, X, XII; Art. 29, Parágrafo único; Art. 41 do PL 7082/2017.	Art. 3, Parágrafo único, III; Art. 12, III; Art. 25, XII, XIV- Parágrafo 2; Art. 26, VIII, IX; Art. 39; Art. 42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(e)	Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP	Art. 25, IX, X e Art. 26, X; Art. 41, Art. 42 do PL 7082/2017.	Art. 3, Parágrafo único, III; Art. 12, III; Art. 25, XII, XIV- Parágrafo 2; Art. 26, VIII, IX; Art. 39; Art. 42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(f)	O estudo era pra ser unicêntrico e ocorreu de forma multicentrica	Art. 3, IV,; Art. 25, I; Art. 26, VI do PL 7082/2017.	Art. 3, Parágrafo único, III; Art. 12, III; Art. 25, XII, XIV- Parágrafo 2; Art. 26, VIII, IX; Art. 39;	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.

			Art.42 do PL 7082/2017.	
(g)	As modificações solicitadas pelo pesquisador, por meio de emenda, já estavam em curso	Art.3,IV; Art. 16,Parágrafo 1;Art. 26, III do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(h)	Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	Art.13,II; Art.26, III,VII do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(i)	Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas	Art.3,V,Art. 25,V, XI do PL 7082/2017	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.

(j)	Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental	Art. 13, VIII, 4; do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(k)	Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público	Art.3,IV; Art.18, Parágrafo 2; Art. 26, III, VI do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.
(l)	Prescrição de droga experimental sem aprovação ética específica	Art.3,III; Art. 26, VI do PL 7082/2017.	Art.3, Parágrafo único,III; Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	Art. 44 e 45do PL 7082/2017.
(m)	Foi possível identificar o grupo placebo do grupo	Art.3,VII,Art. 19; do PL7082/2017	Art.3, Parágrafo único,III;	Art. 44 e 45 do PL 7082/2017.

	que utilizava o medicamento		Art.12,III; Art. 25, XII, XIV-Parágrafo 2;Art.26, VIII, IX; Art. 39; Art.42 do PL 7082/2017.	
--	-----------------------------	--	----------------------------------------------------------------------------------------------	--

#### 4.6. COMPARAÇÃO ENTRE OS NORMATIVOS APRESENTADOS

Primeiramente, podemos ressaltar que entre a Resolução 466/2012 e o PL 7082/2017, obtiveram-se perdas e ganhos de uma resolução para a outra, surgindo algumas lacunas e, naturalmente, necessidades de atualizações. A Resolução CNS 466/2012 apresenta como parte de seu respaldo um complexo normativo internacional, que também foi adotado na Resolução 196, porém, houve o acréscimo à Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, à Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos e à Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos.

Com relação à Resolução CNS 466/2012, ressalta-se que a Declaração de Helsinque, um referencial importante para a ética em pesquisa com seres humanos no País, é referenciada até sua versão de 2000, uma vez que a partir deste ano a Declaração passou a utilizar a flexibilização do uso de placebo e o não-compromisso dos patrocinadores com os participantes da pesquisa no período pós-estudo.

A Resolução passa a referenciar a DUBDH, um documento de grande valor dentro da ética em pesquisa, mas o faz com o ano errado 2004 e não 2005. Adicionalmente, a Resolução continua sendo muito mais orientada por uma perspectiva principialista do que pela DUBDH propriamente (Silva, 2021).

Dentro dos normativos nacionais, por se tratar de norma infraconstitucional, as resoluções se curvam à norma suprema, a Constituição Federal, que molda e conduz as legislações conforme seus princípios. Podemos enfatizar a soberania, o respeito à dignidade da pessoa humana, a garantia do desenvolvimento nacional, a erradicação da pobreza e redução das desigualdades sociais e regionais.

As resoluções são normas de teor mais específico sobre determinado assunto, e, devem buscar moldar e corrigir as brechas, falhas ou controvérsias que as normas mais abrangentes possam vir a deixar. Por isso, por mais utópico que pareçam as colocações e fundamentações constitucionais, é importante frisar o “óbvio” por motivos de segurança das pessoas e a ênfase de trazer a beneficência dos projetos como principal precursor.

A Resolução CNS 466/2012 poderia ter sido mais firme em alguns dos princípios apontados dentro da DUBDH, a exemplo do compartilhamento de benefícios e das questões relativas às práticas transnacionais envolvendo as pesquisas.

A norma anterior, a Resolução CNS 196/1996, trazia várias definições e conceitos, delimitando e nomeando considerações importantes dentro dos estudos, e, a Resolução CNS 466/2012 trouxe algumas mudanças, e adicionou alguns termos. De 16 termos, passamos a ter 25, os termos encontram-se no item II da Resolução CNS 466/2012 (Silva, 2021).

Um ponto importante de novidade dentro de uma resolução para a outra foi com relação ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), que na Resolução CNS 196/1996 era abordado como um documento obrigatório ao consentimento para a realização da pesquisa clínica. Na Resolução CNS 466/2012, o TCLE é definido como resultante de um processo de anuência. O documento é reconhecido como uma parte importante desse processo, mas a formalização da concordância pode registrada de formas diversas. O TCLE na Resolução CNS 466/2012 foi definido como:

[...] documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar (Ministério da Saúde, 2012).

Na Resolução CNS 466/2012, quando comparada com a Resolução 196/1996, foram retiradas as definições dos termos “comitês de ética em pesquisa-CEP; incapacidade; promotor; e sujeito da pesquisa”. Houve alteração nos termos “consentimento livre e esclarecido; dano associado ou decorrente da pesquisa; indenização; instituição de pesquisa; patrocinador; pesquisa; pesquisa envolvendo seres humanos; pesquisador responsável; protocolo de pesquisa; ressarcimento; risco da pesquisa; e vulnerabilidade”. Na alteração que diz respeito ao termo “dano associado ou decorrente da pesquisa”, acabou sendo retirada a necessidade de comprovar onexo causal do dano para ele ser comprovado, o que é extremamente benéfico ao participante da pesquisa. Inclusive o termo “sujeito da pesquisa” foi substituído por “participante da pesquisa”, tornando algo mais cordial e acolhedor para as pessoas que participam das pesquisas (Ministério da Saúde, 2012).

Uma das críticas que podemos ressaltar seria a possibilidade de remuneração dentro das pesquisas clínicas de fase I ou de bioequivalência, presente no item II.10 da Resolução CNS 466/2012, algo que na Resolução CNS 196/1996 era proibido. Enfatiza-se que a Constituição Federal de 1988 veda expressamente que sejam feitas comercializações envolvendo o corpo humano. Isso é considerado algo negativo

porque abre uma exceção dentro do processo regulatório, para que pessoas saudáveis, e na maioria das vezes pessoas com grande vulnerabilidade social, se submetam a todo esse processo somente para obter o benefício financeiro. Isso geraria uma indução indevida de participantes para participarem de todo o processo de testagens. A própria DUBDH desestimula esse tipo de incentivo para os participantes das pesquisas, uma das evidências de que a Declaração não embasa verdadeiramente a vigente regulamentação ética envolvendo pesquisas com seres humanos no País (Slomka et al., 2007).

Outro ponto sujeito a críticas seria a ampliação do conceito de patrocinador, que passou a abranger pessoa física ou jurídica, pública ou privada. Podendo essas pessoas apoiarem a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional (Ministério da Saúde, 2012). Essa ampliação acaba permitindo que instituições públicas em que se conduza determinada pesquisa, possa ser solidariamente responsáveis pelos danos que caberiam às verdadeiramente patrocinadoras indústrias farmacêuticas.

Ainda dentro da Resolução CNS 466/2012, a definição que foi dada ao conceito de “vulnerabilidade” foi bem vago, o que poderia ter sido melhor trabalhado e elaborado, visto que é um termo que envolve questões delicadas e profundas. Na normativa, o termo vulnerabilidade acaba se relacionando apenas à capacidade de consentir.

Com relação ao Projeto de Lei 7082/2017, uma das principais críticas, a princípio, seria com relação ao desmembramento do Sistema CEP/CONEP.

Outro aspecto relevante dentro do projeto é a flexibilização do uso do placebo e da obrigação de fornecimento de medicamento pós estudo, o que seriam pontos negativos por reduzirem a proteção dos participantes das pesquisas.

Como ponto positivo, o projeto de lei foi inédito no que diz respeito ao monitoramento das pesquisas clínicas, dedica o capítulo VIII ao desmembramento breve sobre o tema e trata também de questões envolvendo a publicidade e a transparência da pesquisa. O monitoramento, no entanto, acaba por ser delegado aos patrocinadores, pesquisadores e comitês independentes, enquanto não há na norma indicativos de que o aparato institucional do Sistema se torne mais robusto e capaz de efetivamente monitorar pesquisas de maior risco. O capítulo IX, abrange as disposições finais do projeto, porém, traz um notório diferencial, o apontamento das sanções envolvendo o descumprimento dos normativos apresentados. Os artigos 44

ao 46, no entanto, não apontam tipificação penal específica para os casos de descumprimento, alegando não haver prejuízo das sanções penais e civis cabíveis à cada caso (Câmara dos Deputados, 2017).

## 5 DISCUSSÃO

A Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARG) causada pelo vírus Sars-Cov 2, conhecida como Covid-19, se desenvolveu globalmente assumindo o caráter de uma pandemia. A crise em saúde pública experimentada teve dimensões inéditas. O vírus Sars-Cov 2 é um vírus novo, de rápida dispersão, com comprometimento de funções respiratórias, mas também neuronais e cardiovasculares. As sequelas da covid-19, que ainda não são plenamente conhecidas, incluem perda de capacidade respiratória e de memória, por exemplo, além efeitos neonatais adversos. A doença atinge de forma mais grave idosos e populações com comorbidades como diabetes e hipertensão, por exemplo (Khan, Liu, Xue, 2020). As medidas de prevenção e tratamento estão em desenvolvimento e ainda são necessárias mais pesquisas para conhecer melhor o vírus e sua patogênese, bem como suas dimensões epidemiológicas e seus efeitos psicológicos e sociais (Lamers, Haagmans, 2022).

Juntamente aos desafios em saúde pública, a pandemia apresentou repercussões éticas relacionadas tanto aos cuidados em saúde quanto à pesquisa clínica, resultantes cuja abrangência ainda não pôde ser mensurada completamente. A gestão política da crise em âmbito global variou entre ineficaz e irresponsável, salvas raras exceções.

A inexistência de formas efetivas de tratamento e prevenção foi usado como escusa para falta de rigor metodológico. As pesquisas sobre covid-19 apresentaram menores índices de qualidade metodológica quando comparadas a média dos ensaios clínicos globais. Este é um aspecto de dimensão ética importante. Inicialmente, o conhecimento adquirido guia processos de tomada de decisão clínica e coloca em risco os pacientes. Adicionalmente, a eticidade das pesquisas passa a ser bem questionável uma vez que expõe os participantes a risco sem proporcional possibilidade de trazer efetivos benefícios para estes e para a sociedade. Uma pesquisa malconduzida do ponto de vista metodológico, sem bases científicas adequadas é uma pesquisa eticamente injustificada (Glasziou, Sanders, Hoffmann, 2020; Jung, 2021).

Também moralmente condenáveis foi a disseminação proposital de desinformação, que prejudicou profundamente a gestão da crise sanitária e levou ao incremento do número de casos e de mortes, com destaques para países como o Brasil e Estados Unidos. No Brasil, assim como nos EUA, os impactos foram tão

grandes que alterando uma trajetória histórica, em função da pandemia, a expectativa de vida diminuiu (Castro et al., 2021).

O estresse social, o custo para a saúde mental da população em geral, e em especial de trabalhadores de entrega, idosos, pessoas com diagnósticos de distúrbios mentais e profissionais de saúde ainda demanda maiores estudos (Lima et al., 2022).

A necessidade de tomada de decisão terapêutica sem conhecimento científico estabelecido sobre a doença, bem como a necessidade de priorização de leitos e atenção intensiva em saúde impôs dilemas éticos aos Estados e às equipes de saúde. Esses todos são aspectos éticos relacionados à pandemia que demandarão ainda muitos estudos nos próximos anos (Sanchez et al., 2020).

Há ainda no campo dos dilemas bioéticos que não foram suficientemente debatidos a desigualdade e o desequilíbrio que marcaram a distribuição de riscos e benefícios da pesquisa clínica global sobre a covid-19. Os estudos multicêntricos recrutaram participantes, pessoal qualificado e recursos em saúde pública em diversos países do mundo, representando um custo adicional em momento de escassez de recursos nos países periféricos. No entanto, a distribuição posterior de vacinas não observou a reciprocidade desses esforços (Garrafa, Pyrrho, 2021). Ainda que o desenvolvimento tecnocientífico tenha tido êxito como resultado de um esforço global, as patentes fizeram com que houvesse uma distribuição de vacinas muito desigual pelo mundo (Ugalde et al., 2022). Na data de 12 de outubro de 2022, o site Our World in data, importante referência que consolidou estatísticas globais durante a pandemia, aponta que apenas 22,8% da população de países de baixa renda já recebeu ao menos uma dose de vacina contra a Covid-19, enquanto a taxa do planeta como um todo atingia 68,2% no período. Países como a República Democrática do Congo e Camarões ainda não chegavam a 6% da população com ao menos uma dose na data (Our World in data, 2022).

A pandemia desvelou a necessidade de reflexões éticas mais complexas. Os epidemiologistas já apontam que a intersecção entre o processo de urbanização e expansão de fronteiras agrícolas que avançam sobre a floresta colocam uma população vulnerável socialmente, que não tem acesso à saúde, em contato com patógenos desconhecidos expostos pela floresta degradada. Em um mundo globalizado, mazelas antes contidas geograficamente agora apresentam o risco de pandemias cada vez mais frequentes. É imperativo pensar a ciência e também a pesquisa, do ponto de vista ético, pesando essas relações. A distribuição de recursos,

em geral, mas também a de vacinas em específico, que exclui a população periférica do mundo da imunização, é injusta, acirra desigualdades e expõe o mundo inteiro ao surgimento de novas variantes (Garrafa, Pyrrho, 2021).

Do ponto de vista da ética em pesquisa, especificamente, a crise sanitária fez ressurgir críticas aos processos de revisão ética no Brasil e no mundo. Globalmente, emergiram críticas a antigos problemas como a falta de pessoal, falta de treinamento adequado, falta de condições adequadas de trabalho e excessiva carga de análises nos comitês de ética em pesquisa. Esses aspectos impactam os papéis a serem realizados pelos CEPs que incluem análise de protocolos éticos, monitoramento ético de pesquisas em curso, educação e suporte aos seus membros e à comunidade acadêmica (Tusino, Furfaro, 2022).

Novos aspectos também emergiram. A pandemia demandou análise acelerada dos protocolos de pesquisa. Houve uma grande incursão na pesquisa clínica de instituições sem a adequada infraestrutura ou expertise em execução desse tipo de estudos. Adicionalmente, o monitoramento populacional alçou abrangências inéditas, levantando preocupações com os possíveis usos futuros de medidas tão excepcionais e extensivas de vigilância. Ao desafio de um CEP independente lidar com as pressões apresentadas pela Big Pharma, agora também a Big tech se apresenta como o mais novo gigante a adentrar o panorama da ética em pesquisa (Tusino, Furfaro, 2022).

Essas críticas reacenderam a discussão em torna da necessidade de revisão dos processos de avaliação ética em pesquisa no mundo. Recentemente, foram reformuladas as regulações sobre o tema nos EUA e na Europa. De forma geral, no entanto, não se pode afirmar que os resultantes sejam motivados por um aumento da proteção dos participantes. Em ambas as localidades, há, pelo contrário, uma tendência de responder a demandas de desburocratização e aceleração do processo de análise, exemplificada pela centralização da aprovação dos protocolos de pesquisa multicêntrica em apenas um CEP, o que diminui a participação da comunidade especificamente envolvida no processo de revisão ética. Na Europa, por exemplo, estudos realizados de maneira transfronteiriça dentro da comunidade econômica agora precisam ser aprovados somente em um dos países membros. A nova regulação europeia, adicionalmente, separou a análise de aspectos metodológicos daquela referente à eticidade da pesquisa, dissociação que, além de não fazer sentido, é perigosa do ponto de vista de uma condução ética da pesquisa e da proteção aos participantes (Tusino, Furfaro, 2022).

Como conclusão de sua análise dos processos de revisão da regulamentação, Tusino e Furfaro (2022) apontam para a necessidade de mecanismos de controle social e participação da comunidade nos processos de análise ética, e para o enfoque ético no processo de obtenção do conhecimento como um todo, o que não pode excluir a avaliação dos procedimentos metodológicos.

Ambos são aspectos fundantes na tradição da regulamentação ética do País. É inegável que a pandemia e até mesmo os dez anos desde a edição da norma vigente no Brasil, a Resolução CNS 466/2012, nos apontam a necessidade da revisão dos regulamentos. O que se deve examinar, no entanto, é se essas mudanças apontam para um sistema que se renova em seu compromisso de proteção aos participantes e de atendimento aos interesses dos indivíduos participantes e da sociedade, ou se, ao contrário, as revisões pretendem apenas a desburocratização dos processos de análise e flexibilização das obrigações éticas dos pesquisadores (Salgueiro, Freitas, 2022).

Há riscos significativos no excepcionalismo e em mudanças regulatórias não refletidas e apressadas em resposta à crise sanitária. Historicamente, as graves violações éticas em pesquisa apresentaram como escusa a necessidade da expansão do conhecimento científico. Situações excepcionais, no entanto, levantam muitas incertezas e provocam uma especial propensão à diminuição da qualidade metodológica das pesquisas, exatamente o que ocorreu durante a pandemia segundo Jung e colaboradores (2022). Dessa forma, Solbakk e colaboradores (2021) recomendam apreço ao processo de construção histórica dos sistemas de acompanhamento ético e a observação atenta a princípios e procedimentos já consensuados como guias importantes para a conduta ética.

Aqui ganha relevância o conceito de Integridade Científica para designar práticas científicas que se dão pelo interesse no ganho em conhecimento, de forma aberta, transparente e auditável, imparcial e livre de vieses. A integridade na pesquisa implica reconhecimento fidedigno de autoria e o rigor metodológico, mas também pressupõe responsabilidade e obrigação de cuidado com os participantes. Trata-se de uma atitude de respeito e transparência para com a comunidade científica e a sociedade que ultrapassa a observação de meras obrigações regulatórias (Patrão Neves, 2018). Integridade é sinônimo de confiabilidade. É íntegra a pesquisa que é confiável, e essa credibilidade depende tanto da observação de critérios epistêmicos

e metodológicos, como também éticos (World Conference on Research Integrity, 2010).

A observação desses parâmetros não significa que os sistemas de avaliação ética não responderão à crise. Eles de fato o fizeram durante a pandemia. Significa apenas que mudanças expressivas e definitivas se farão por meio de debate e diálogo. Sobretudo, os resultantes dessas revisões precisam continuar a ser motivados por aquilo que justifica um sistema de regulação ética, que é justamente garantir que a produção de conhecimento se dê de forma a oferecer benefícios aos sujeitos e à sociedade, sempre protegendo os participantes. Nesse sentido, vale lembrar que desde a primeira tentativa de regulamentação ética ampla no País, a Resolução CNS 01/1988, o sistema sofre mudanças e aprimoramentos em diálogo com a comunidade acadêmica.

Na época, a revisão ética era muito atomizada e vários problemas eram apontados, como o fato de que, mesmo quando existiam nas instituições (porque essa e outras obrigatoriedades da Resolução de 1988 não foram plenamente acolhidas pela comunidade científica), comumente as análises dos comitês de ética não observavam adequadamente a regulamentação, além de contar com um número pequeno e pouco preparado de membros dos comitês. Em resposta a críticas da própria comunidade de pesquisadores, buscou-se um diálogo mais próximo a acadêmicos, inclusive da área de bioética, instituindo-se um grupo de trabalho para debater o tema. Fruto desse e de outros esforços no sentido de ampliação do debate, com a participação da Revista Bioética e da Sociedade Brasileira de Bioética, em 1996, é publicada a Resolução CNS 196/1996 (Salgueiro, Freitas, 2022).

A regulamentação de 1996 é um marco na história da ética em pesquisa no País. A norma institui o Sistema CEP/CONEP e, baseada no referencial teórico do principialismo, pela primeira vez orienta critérios práticos concretos para a organização e operacionalização da análise ética dos protocolos de pesquisa no País. Essa foi a origem de um dos mais amplos, capilarizados e robustos sistemas nacionais de revisão ética do mundo (Salgueiro, Freitas, 2022; Silva, 2021).

A Resolução CNS 196/1996 estabeleceu o vínculo dos CEP às instituições de pesquisa, sua formação multidisciplinar com participação de usuários. Também foi criado um órgão central a CONEP que coordenava o sistema, responsável pelo credenciava e qualificava a atuação dos CEPs, além de analisar temáticas especiais.

Foi criado também o Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa com seres Humanos, o SISNEP, que serviu de embrião para a atual Plataforma Brasil.

O Sistema inseriu o País no cenário da pesquisa clínica mundial, mas garantindo os interesses dos participantes. O uso de placebo somente em casos de inexistência de terapias comprovadas, a observação do oferecimento de medicação pós-experimental, a atenção ao consentimento e o controle social foram conquistas expressas na regulação (Freitas, Hossne, 2009).

Por outro lado, os críticos apontavam a necessidade de maior qualificação dos membros dos CEP, uma descentralização das temáticas especiais concentradas na CONEP, maior integração com a Anvisa e outros órgãos federais. Sem dúvida, no entanto, a demora na avaliação dos projetos era então a principal reclamação da comunidade de pesquisadores (Freitas, Hossne, 2009).

Em resposta a essas críticas e também a uma necessidade de revisão depois dos mais de 16 anos de vigência da Resolução 196/1996, foi publicada a Resolução CNS 466/2012.

Após uma consulta pública, realizada entre 12 de setembro e 10 de novembro de 2011, seguiu-se uma nova resolução. A versão final da Resolução CNS 466/2012 é datada da sua aprovação em Plenária do Conselho Nacional, em 12 de dezembro de 2012, mas só foi publicada no Diário Oficial em 13 de junho de 2013 (Porto, Cunha, Martins, 2014).

A Resolução CNS 466/2012 aponta como referencial ético a Declaração de Helsinque, em sua versão de 2000, marcando a posição do Sistema de Regulação Ética no País que não referendou a flexibilização do uso do placebo. Outra novidade foi a menção à Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos em seu preâmbulo, ainda que a esta seja atribuída data errada e que ela não tenha sido usada efetivamente como referencial ético (Silva, 2021).

Para Silva (2021), que dedicou uma tese de doutoramento a uma comparação entre a Resolução 196/1996 e a vigente norma, esta não traz avanços importantes em relação à norma anterior, exceção feita aos ganhos para a operacionalização dos CEPs e na compreensão sobre o processo que envolve o efetivo consentimento e suas formas de registro.

Porto, Cunha, Martins (2014) criticam adicionalmente o resultante final do texto da Resolução, que diverge do documento final consolidado a partir da consulta pública por parte do Encep (Encontro dos Comitês de Ética em Pesquisa) em 22 de dezembro

de 2012. O que essa divergência trouxe de mais significativo, segundo os autores, foi a admissibilidade de remuneração de participantes de pesquisa clínica em Fase I. O disposto contraria a tradição do País, que em seus normativos sempre compreendeu que o corpo humano não é mercadoria e que o indevido incentivo econômico à participação em pesquisa aumenta chances de exploração de vulnerabilidades sociais.

Para compreender tal mudança, é importante atentar para a distinção entre as motivações que levaram à edição de um novo regulamento sobre o tema no País. Enquanto havia um interesse de revisão de aspectos normativos para o fortalecimento do sistema e aumento da proteção aos participantes, associações relacionadas à indústria farmacêutica buscavam flexibilização nos mesmos aspectos, com a justificativa de que isso tornaria o Brasil mais atrativo para pesquisas internacionais (Porto, Cunha, Martins, 2014).

Porto, Cunha e Martins (2014) apontam que a versão final é diversa daquela consolidada pelos Encep, e as modificações, que não se sabe em que exato momento foram incluídas, promovem flexibilização nos mecanismos de proteção aos participantes e no controle social. A nova norma não menciona a composição e o número de membros dos CEP e da CONEP, ou a presença de representantes dos usuários e especialistas em bioética, deixando esses aspectos para regulamento. Os estudos clínicos internacionais deixam de ter como requisito sua aprovação ética nos países de origem, o que permite o duplo standard ético. Este leva, na prática, à migração de estudos que não seriam aceitáveis no centro a serem realizados na periferia. Os estudos clínicos multicêntricos com participação do governo (o que é maioria uma vez que a maior parte da pesquisa no País envolve universidades e instituições de pesquisa públicas de alguma forma) não precisam mais ser analisados pela CONEP. Passa a ser admitida a remuneração de participantes, em estudos de fase I e bioequivalência. É retirada a obrigatoriedade de imediata suspensão diante dos riscos e provimento do melhor protocolo a todos os participantes. Adicionalmente, o uso de dados e materiais biológicos para fins diversos das pesquisas originárias passa a ser permitido; e, nos casos em que há participação do governo como copatrocinador, é possível a expatriação de material genético e biológico.

Por todos esses aspectos, a resolução CNS 466/2012 representou um retrocesso moral na ética em pesquisa, enfraquecendo o Sistema e resultando em maior vulnerabilidade dos participantes (Porto, Cunha, Martins, 2014).

Durante a pandemia, ficou evidente a importância da robustez do sistema de regulação ética no País que respondeu às demandas de análise. No entanto, houve críticas à centralização inicial dos processos de análise na CONEP e à falta de transparência do processo. É bem verdade que foi montado especialmente para esse fim um observatório digital das pesquisas sobre Covid-19, mas os dados eram reduzidos (Salgueiro, Freitas, 2022) não permitiam que de fato se conhecesse o panorama da pesquisa, eventuais patrocinadores, conflitos de interesse, número de participantes, instituições participantes, procedimentos metodológicos como critérios de inclusão, uso de placebo, mascaramento, etc.

O ensaio clínico objeto de ofícios da CONEP examinados nessa dissertação é exemplo de uma situação em que o regulamento e o sistema mostram sua limitação para efetivamente acompanhar a condução dos estudos.

Dessa maneira justifica-se a análise da presente dissertação. Importa conhecer se as modificações que pretende trazer um novo marco regulatório sobre ética em pesquisa, representado pelo Projeto de Lei em tramitação no Congresso, tendem a fortalecer o Sistema em sua capacidade protetiva e promover melhorias na capacidade de monitoramento e acompanhamento ou se, ao contrário, levam a mais flexibilizações.

O atual Projeto de Lei 7.082/2017 recebe essa numeração quando passou a tramitar na Câmara. Originalmente, tratava-se do Projeto de Lei do Senado 200 de 2015, de autoria dos Senadores Ana Amélia Lemos, Waldemir Moka e Walter Pinheiro (Silva, 2021).

A justificativa apresentada para justificar o Projeto é a insegurança jurídica de um sistema que prevê duas instâncias de avaliação ética e o período excessivo de tramitação dos protocolos. Por esse motivo, as principais modificações inicialmente propostas são a existência de um órgão central normativo e instâncias locais que fariam a análise (Salgueiro, Freitas, 2022).

As justificativas, no entanto, são alvo de críticas. O tempo de avaliação, por exemplo, foi muito aprimorado. Se nos primórdios do Sistema, a tramitação de um protocolo pela CONEP levava 330 dias em média, em 2019, a média de tempo de análise na Comissão já era de 25 dias. Essa melhora no tempo se deveu a uma melhora na qualidade técnica dos avaliadores, mas também pelos sistemas de gestão de informação da Plataforma Brasil (Binsfeld, 2019).

Quanto à insegurança jurídica de um inteiro sistema que se sustenta em nível normativo inadequado, a crítica tem fundamento. O que não se pode perder de vista, no entanto, é a possibilidade de mobilizar essa justificativa para finalidades outras que não o benefício dos participantes (Binsfeld, 2019).

Para Salgueiro e Freitas (2022), o propósito principal da iniciativa legislativa, que já está pronta para ser votada em plenário, é responder a pressões que buscavam alinhar o País às novas diretrizes da Declaração de Helsinque, que flexibiliza o uso de placebo e as obrigatoriedades de oferecimento de medicação pós-experimento.

Do ponto de vista da análise empreendida nesse estudo, foram utilizados os indícios de infrações apontados em dois ofícios encaminhados pela CONEP ao Ministério Público, nº 829/2021/CONEP/SECNS/MS e nº 951/2021/CONEP/SECNS/MS, que tratavam sobre o estudo “The Proxa-Rescue AndroCov Trial”. Conforme já mencionado, se as infrações ocorreram não foi e não poderia ser objeto de análise da presente dissertação. O que se analisou foi se, frente aos indícios apontados, as normativas, vigente e o PL continham as previsões necessárias e suficientes para efetivamente dar todos os instrumentos necessários para a detecção de tais indícios de condutas inadequadas e agir de forma a coibi-las.

Serviram como critérios para a comparação os indícios contidos nos acima mencionados ofícios: (a) Alto índice de Eventos Adversos Graves (EAG), grau 5, com desfecho morte (óbitos) sem devida análise crítica da causa mortis ; (b) As documentações solicitadas para justificar os óbitos não foram apresentadas; (c) Ampliação arbitrária do tamanho amostral de 294 participantes para 645 participantes; (d) Apesar dos sucessivos óbitos, a pesquisa continuou com seu andamento; (e) Os óbitos somente foram reportados após solicitação da CONEP; (f) O estudo ocorreu de forma multicêntrica, diversamente do protocolo aprovado; (g) As modificações pautadas na solicitação de emenda, já estavam em curso; (h) Não foram apresentadas as cópias dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); (i) Ausência de treinamento da equipe de pesquisa em Boas Práticas Clínicas; (j) Ausência de descrição detalhada do ciclo de dispensação do medicamento experimental; (k) Divergências entre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pela CONEP, e o TCLE apresentado pelo Hospital Samel ao Ministério Público; (l) Prescrição de droga experimental sem aprovação ética específica; (m) Foi possível identificar o grupo placebo do grupo que utilizava o medicamento.

Os normativos foram avaliados quanto: à previsão normativa das práticas temáticas dos indícios; aos mecanismos de monitoramento para esses aspectos; e às medidas derivadas do não cumprimento das obrigações éticas.

Sucintamente, os dois normativos preveem os indícios apontados como critérios. Do ponto de vista do monitoramento, ambos normativos apresentam como mecanismos de monitoramento uma combinação entre os papéis dos colegiados de avaliação e dos pesquisadores. A Resolução CNS 466/2012 corresponsabiliza os agentes avaliativos pelas irregularidades éticas e conta com normativos auxiliares que estabelecem a apresentação de relatórios intermediários e finais. O PL 7.082/2017 enfoca especialmente no papel dos pesquisadores, prevendo inclusive um papel de comitês independentes de monitoramento.

Quanto às medidas diante do descumprimento dos normativos, a Resolução CNS 466/2012 não contém qualquer mecanismo derivado do descumprimento das obrigações. Na Resolução CNS 446 de 11 de agosto de 2011, que trata principalmente da composição e funcionamento da CONEP, o Conselho estabelece, no inciso VII, artigo 16 da Resolução, que é competência da Comissão apurar responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas e revisar aprovações. Também no inciso IX do mesmo artigo, a Resolução CNS 44/2011 atribui a competência de assessorar e informar outros órgãos quanto a questões relacionadas a ética em pesquisa. De alguma maneira, são essas previsões que sustentam as ações da Comissão no caso analisado, em que esta apurou e informou ao Ministério Público.

Já o Projeto de Lei menciona explicitamente o monitoramento e sanções. Quanto ao monitoramento, existe um capítulo específico sobre o tema que aborda as notificações compulsórias de eventos graves e os relatórios anuais. Além disso, trata de mecanismos de transparência com a publicização dos resultados do estudo. O capítulo IX, abrange as disposições finais do projeto, porém, traz um notório diferencial, o apontamento de sanções envolvendo o descumprimento dos normativos apresentados. Essas tratariam de sanções disciplinares nos conselhos profissionais e infrações sanitárias, nos casos em que não se observam as obrigações que vêm da necessidade de observação das exigências da ANVISA no processo de licenciamento de novas terapêuticas. Os artigos 44 ao 46 tratam das infrações, mas não apontam tipificação penal específica para os casos de descumprimento, além de ressaltar não haver prejuízo das sanções penais e civis cabíveis à cada caso (Câmara dos Deputados, 2017).

Ainda que abordem mais especificamente o monitoramento e sanções, o PL não apresenta ganhos no processo de monitoramento e coibição. Não prevê mecanismos mais efetivos daquilo que se exerce atualmente, nada muito além dos relatórios (no projeto, anuais) e obrigações de reportar eventos adversos.

A observação de um caso concreto auxilia a compreender que sequer a presença de um comitê independente pode ser considerado um mecanismo de monitoramento infalível. De fato, o ensaio clínico em pauta relatou contar com comitê de ética independente, o que não o afastou de deixar de reportar os eventos adversos, por exemplo, um dos motivos de ter sido alvo dos relatórios da CONEP. Da mesma forma, vincular sanções a conselhos profissionais ter alcance reduzido, uma vez que os conselhos poderiam ser questionados em suas competências em pesquisas de cunho interdisciplinar, além do risco de possível corporativismo que pode representar limitação à efetividade do mecanismo. Fora essa previsão, a infração relacionada ao registro sanitário é atualmente já prevista em normativa específica sobre o tema, assim como o não prejuízo a outras sanções penais e civis cabíveis. É até imaginável que os conselhos profissionais eventualmente atuem no monitoramento e sanções de forma efetiva, mas isso exigiria um arcabouço normativo e operativo, com pessoal capacitado.

Outra medida poderia incluir graus diversos de monitoramento de acordo com classificação de risco, por exemplo. Isso se a intenção é aquela de aumentar a capacidade de monitoramento, controle social e proteção ao participante.

Toda a análise comparativa realizada nesta dissertação foi realizada com o inteiro teor da primeira versão do PL 7.082/2017, conforme disponível no site da Câmara dos Deputados. A versão que será analisada pelo plenário, no entanto, é diversa, porque incorpora o fruto da análise das Comissões pelas quais o projeto passou, quais sejam a Comissão de Seguridade Social e Família – CSSF, Comissão de Ciência e Tecnologia, Comunicação e Informática – CCTI, e Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania – CCJ.

Após tramitação pela CSSF e pela CCTI, a apreciação pela CCJ concluiu pela constitucionalidade do Projeto e reforçou aspectos já apontados pelas comissões anteriores por meio de subemendas. O substitutivo aprovado foi aquele da CSSF, no qual a CCJ acrescentou subemendas (Câmara dos Deputados, 2021).

O Projeto original do Senado, o PLS 200 de 2015, criava uma Instituição Nacional de ética em pesquisa clínica integrante do Ministério da Saúde, sob a

coordenação da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE). A CCTI restitui tal função à CONEP, a permanecer vinculada ao MS (Câmara dos Deputados, 2021).

Na CCTI foi aprovado que o medicamento ou procedimento experimental seria comparado ao melhor tratamento realizado na prática clínica e garante acesso aos participantes, tanto do grupo controle quanto experimental, ao tratamento comprovado como de melhor eficácia dentre eles. A Comissão também incluiu a participação de usuário nos órgãos colegiados de avaliação ética (Câmara dos Deputados, 2021).

Na CCJ, foi objeto de atenção a participação de menores em pesquisa. A alteração da Comissão passou a requerer, além da autorização dos pais, já presente no projeto original, por meio da subemenda nº 4, que esse procedimento seja feito junto ao Ministério Público, órgão que tem como função intervir em processos que envolvam interesses de incapaz. Também por esse motivo, a comissão destacou a necessidade de envolvimento do MP nos casos de participantes indígenas. Tal previsão, de acordo com o parecer, visa proteger esses indivíduos sob tutela (Câmara dos Deputados, 2021). No entanto, tal necessidade é nova e acrescenta em exigências as pesquisas. O tratamento da saúde das crianças que envolvem procedimentos invasivos e outras decisões pertinentes aos cuidados performados pelos responsáveis não encontram a mesma demanda de chancela do Ministério público, por exemplo. A preocupação poderia sofrer modulação e ponderar o risco do estudo, por exemplo.

A pedido do Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas (INI/Fiocruz), introduzido pela subemenda nº 4, abre-se a possibilidade de instituições brasileiras assumirem integralmente a responsabilidade de danos causados por estudos, isentando parcial ou completamente os patrocinadores. O argumento é pela continuidade da participação do País em estudos internacionais (Câmara dos Deputados, 2021). No entanto, aliada a mudanças que permitem que a pesquisa não seja aprovada no país de origem, tal alteração não somente admite a realização de duplo standard ético, mas abre as portas para que o SUS arque com os custos, sem que haja obrigações de compartilhamento de benefícios para o sistema público de saúde brasileiro. A compilação das alterações que será avaliada em plenário prevê inclusive que o plano de medicação pós-experimental do pesquisador e patrocinador (para o qual não se prevê consulta ou consentimento do participante) estende-se como obrigação somente até a conclusão do ensaio, e por este motivo o protocolo a

ser analisado deve descrever a transferência dos pacientes para o atendimento adequado. Ou seja, cria-se a possibilidade de pesquisadores e patrocinadores comprometerem o orçamento público em saúde, sem mandato democrático para tal.

O projeto previa que a medicação de maior eficácia seria oferecida por tempo indeterminado, salvo poucas exceções. No entanto, no substitutivo da CSSF, passa a configurar que o pesquisador e patrocinadores que deverão avaliar a necessidade de continuidade de tratamento, se a doença é grave e ameaça o paciente, se há outras alternativas terapêuticas satisfatórias e se o fornecimento de tal medicamento não afeta a viabilidade desse e de outros ensaios clínicos (Câmara dos Deputados, 2021). O que se deflagra aqui é a evidência de que os participantes são meros instrumentos. Cessado o estudo, e adquirido o conhecimento desejado, os patrocinadores podem oferecer outros tratamentos que julgarem satisfatórios. Tal compreensão faz questionar se o medicamento e o próprio experimento se justificam, uma vez que sugere que outros tratamentos pré-existentes são igualmente satisfatórios.

De acordo com os art 41, 42 e 43 do substitutivo, o plano a ser justificado e apresentado à instância de avaliação ética pode inclusive oferecer o medicamento por prazo determinado de dois ou cinco anos de disponibilização no mercado, no último prazo com doenças raras, o que diverge da atual obrigação ética de assistir os participantes em suas necessidades.

O fornecimento pós-estudo da medicação experimental deixa assim de ser uma obrigação e passa a ser objeto de um programa a ser apresentado pelo pesquisador e patrocinador no momento da submissão à avaliação ética. Quando do término, a adequação do fornecimento é ainda objeto de avaliação do pesquisador que pode se escusar de fazê-lo caso a medicação já esteja disponível no mercado ou no sistema público de saúde. A justificativa para essas exceções oferecida pelo Relator na CCJ é de que a obrigação de fornecer cuidados em saúde não é do pesquisador, mas compartilhada por diversos atores, inclusive o Estado (Câmara dos Deputados, 2021).

Os estudos no País são em grande parte realizados no Sistema Único de Saúde, com fornecimento de pessoal, infraestrutura, insumos, exames e acompanhamento. E agora eventuais danos e até mesmo o fornecimento pós-estudo do medicamento podem se tornar obrigações das quais os patrocinadores podem ser desvinculados. O resultado é um risco de instrumentalizar os participantes e onerar o Sistema Único de Saúde. Há ainda que se pensar como essas onerações serão incorporadas sem as devidas previsões e autorizações no orçamento. Institutos de

pesquisa podem passar a autorizar desonerações para os patrocinadores sem os devidos planejamentos orçamentários para tal.

Uma vez que o PL 7.082/2017 prevê como obrigação do patrocinador demonstrar que possui os recursos adequados para a condução da pesquisa, a isenção de responsabilidade dos patrocinadores deveria demandar às instituições brasileiras que comprovem condições de custear isso, com provisões orçamentárias.

Atualmente, a Resolução CNS 466/2012 traz um rol de temáticas especiais a serem analisadas pela CONEP, rol este reduzido quando comparado à Resolução CNS 196/1996. Novos medicamentos, vacinas, procedimentos e ou novas indicações e vias de administração deixaram de ser prerrogativa da CONEP desde 2012. A função de avaliação ética do órgão central passa a ser residual no PL 7.082/2017. Não há menção de temáticas especiais sob seu cuidado. Em vez disso, o PL assume a diferença entre comitês de ética de acordo com o risco das pesquisas, exigindo que as pesquisas de alto risco sejam avaliadas somente por CEPs acreditados para esse fim. A classificação e os critérios de risco também são deixados para serem determinados em regulamento.

O substitutivo aprovado pela CSSF e emendado pela CCJ formaliza uma série de demandas de documentos para a análise ética. Adicionalmente explicita que as alterações devem ser solicitadas por meio de emendas e que só poderão ser realizadas mediante aprovação prévia (Câmara dos Deputados, 2021).

O substitutivo incluía a possibilidade de participação em pesquisa em regime de emergência com consentimento posterior no artigo 24 §6, o que posteriormente foi removido por parte da CCJ por ser considerado inconstitucional (Câmara dos Deputados, 2021).

No artigo 26, que permanece segundo redação original do PL, é admitida a remuneração de participantes saudáveis em estudos clínicos de fase I (Câmara dos Deputados, 2021), o que já havia sido admitido na Resolução CNS 466/2012.

Na versão que vai à plenária, o monitoramento da pesquisa é obrigação do pesquisador, que pode constituir comitê independente para esse fim (Brasil, 2021).

O substitutivo admite o reaproveitamento de materiais biológicos em outras pesquisas, desde que inicialmente consentida tal possibilidade (Câmara dos Deputados, 2021). O uso de consentimentos amplos e a não necessidade de novas aprovações éticas representa grave problema ético e expõe sujeitos a estigma e risco não previsíveis.

A versão emendada pela CCJ e que vai a plenário atenta ainda mais à autonomia dos participantes, uma vez que admite no parágrafo único do artigo 55 que o CEP poderia autorizar a dispensa da exigência de consentimento informado individual prévio, autorizando o uso futuro de dados e materiais biológicos para a realização de novas pesquisas, caso a pesquisa seja de relevante valor social ou não for viável ou exequível sem a dispensa (Câmara dos Deputados, 2021). Distancia-se de uma compreensão fundadora para os normativos e tratados sobre ética em pesquisa com seres humanos: é o participante de pesquisa, sua autonomia e o seu benefício o ponto central da eticidade da pesquisa.

Na CCJ foi acrescentada a possibilidade de enviar material biológico e dados a instituições estrangeiras sem aprovação específica, o que atenta ao mesmo tempo contra a soberania do sujeito e da nação. A garantia de que o participante é dono de seu material e pode a qualquer momento solicitá-lo de volta, prevista no normativo, se torna completamente inócua uma vez que o material já compõe outra pesquisa ou se localiza em outro país. Tais aspectos, inclusive, a transferência de material transnacionalmente ocorre como matéria importante para avaliação da CCTI. Deveria ser papel da CCJ julgar a constitucionalidade (altamente discutível) do uso desse material sem consentimento, o que contribui com a biopirataria e atenta contra o autonomia. Não parece ser papel da Comissão fazer essa inclusão. Cabe se questionar quais interesses articulam a inclusão de tão críticos aspectos fora da comissão de área.

Na emenda da CCJ, a CONEP passa a ser instância exclusiva de análise de matéria de interesse estratégico para o SUS (Câmara dos Deputados, 2021). Embora a relevância seja reconhecível, os interesses estratégicos do SUS são muito amplos, o que preocupa sobre a aplicabilidade e repercussões desse dispositivo.

Por proposta da CSSF, os ensaios clínicos, bem como as publicações dele derivadas seriam divulgadas em sítio eletrônico (Câmara dos Deputados, 2021). A publicização é importante instrumento de transparência e possibilita que a própria sociedade, especialmente a comunidade acadêmica atue auxiliando o monitoramento. Evidentemente, a efetividade de tal mecanismo depende do que preverá o regulamento específico e da riqueza de informações que serão fornecidas.

Durante a pandemia, o observatório da CONEP fornecia dados sobre os ensaios, mas a qualidade da informação era muito pobre, resumindo-se a pouco mais

do que o título da pesquisa, nome do pesquisador responsável e região do País em que se realizava a pesquisa (CONEP, 2022).

O site *clinical trials* registra de forma global os ensaios clínicos em curso. Ele conta com uma breve descrição do estudo; o número de participantes; o status do estudo; os patrocinadores; equipe responsável; as intervenções realizadas; a previsão de placebo; procedimentos metodológicos, como mascaramento e distribuição dos pacientes nos grupos; critérios de inclusão e exclusão; os resultados primários e secundários esperados; os locais onde se realiza o estudo; se o medicamento é aprovado pelo órgão regulador americano *Food and Drug Administrator*; o histórico detalhado de alteração do status da pesquisa; contato dos responsáveis para adicionais informações; os identificadores do ensaio, inclusive os números de aprovação em órgãos de avaliação ética; entre outros (National Library of Medicine, 2022).

Após alterações da CSFF, o PL em seu artigo 57 obriga os pesquisadores comunicarem eventos adversos para a CONEP e para a Anvisa, caso os produtos ainda não possuam registro sanitário (Câmara dos Deputados, 2019). A interrupção imediata, a investigação, o desmascaramento, não constam como obrigatórios.

O PL passa a tratar ainda de infrações éticas e sanções disciplinares dos Conselhos profissionais, além de infrações sanitárias, referentes a: não suspensão do estudo após avaliação de que há significativa superioridade de um dos tratamentos (controle ou experimental); o não atendimento dos danos à saúde dos participantes em decorrência da pesquisa; a participação de mulheres grávidas, fora nas pesquisas em que essa condição é indispensável; a pesquisa com substâncias sem registro sem prévia aprovação da Anvisa; e o não fornecimento do medicamento pós-ensaio até o término do ensaio e conforme avaliação justificada do pesquisador (Câmara dos Deputados-Brasil, 2019). Mesmo identificando o não cumprimento do protocolo como infração ética, deixar a critério do pesquisador a decisão sobre aquilo que antes era obrigação ética tem evidente possibilidade de conflito de interesses.

O PL, conforme dito, tramitou pela CCTI, pela CSSF onde recebeu um substitutivo e por último passou na CCJ, em que este foi emendado. Foi mantido até o substitutivo do CSSF a compreensão de que o uso de placebo só aceitável na ausência de melhor tratamento reconhecido. A emenda da CCJ, no entanto, faz uma modificação cujo efeito precisa ser analisado (Câmara dos Deputados, 2019). O caput do artigo sobre placebo permanece afirmando que o placebo só é aceitável quando

inexistem métodos comprovados de profilaxia e tratamento. No entanto, no parágrafo único, a emenda da CCJ troca o que constava no substitutivo

Em caso de uso de placebo combinado com outro método de profilaxia, diagnóstico ou tratamento, o participante da pesquisa não pode ser privado de receber o melhor tratamento ou no mínimo o preconizado pelos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou documento equivalente (Câmara dos Deputados, 2019),

por “(...) *não pode ser privado de receber o melhor tratamento disponível*” (Câmara dos Deputados, 2021), o que vincula o tratamento à disponibilidade.

Tal uso da disponibilidade como desculpa para a flexibilização para uso de placebo é alvo de extensa discussão na literatura e acabou prevalecendo na Declaração de Helsinque a partir de 2013. Até o momento o Brasil, em sua regulamentação, não subscrevia tal modificação e permanecia vedando o uso de placebo na existência de tratamento comprovadamente eficaz. Vale ressaltar que a versão inicial do PL trazia uma redação menos clara quanto a essa vedação (porque mencionava procedimento habitualmente realizado na prática), mas foi ajustada na CCTI e CSSF, que vedaram o uso do placebo, voltando a ser alvo de flexibilização pela CCJ. Mais uma vez a comissão parece fugir das atribuições de verificar constitucionalidade e cuidar dos cidadãos, para atuar de acordo com os interesses de flexibilização da proteção ao participante.

O sistema permanece sem mecanismos de monitoramento. O procedimento de monitoramento da pesquisa na versão que vai ao plenário cai sob responsabilidade do pesquisador, que pode delegar tal função a comitê independente (Câmara dos Deputados, 2021). Tal independência, que parece a princípio um importante mecanismo para evitar conflito de interesses, na prática não funciona.

No caso base para a presente dissertação, a CONEP relata ao Ministério Público a existência de um comitê independente que avaliava o estudo. Este julgou que os efeitos adversos graves envolvendo morte eram definitivamente não relacionados ao medicamento experimental e deixou o estudo seguir. A atuação de tal comitê independente se mostrou falha por diversos motivos, primeiro porque sua independência não era adequada, uma vez que tinha ligações com a patrocinadora do estudo. Segundo, porque pela regulamentação vigente, o estudo deveria ter sido interrompido e os eventos reportados. Nada disso ocorreu. Por último, para concluir que os eventos adversos não tinham a ver com o medicamento experimental, seria necessário conhecer qual medicamentos estavam sendo dispensados aos

participantes, o que implicava o desmascaramento. Esse procedimento, necessário em casos de eventos adversos, precisa ser feito mediante cuidados éticos especiais, uma vez que o procedimento duplo-cego visa evitar vieses de interpretação. Nesse caso, com a atuação do comitê independente, não foi possível conhecer, segundo a CONEP, quando o desmascaramento ocorreu. A presença de uma prescrição médica no relatório da CONEP ao Ministério Público é apresentada como indício que, além dos problemas acima citados, o mascaramento pode não ter sequer ocorrido concretamente (Ministério da Saúde 2021a; 2021b).

Após o projeto passar pelas comissões, se ampliou a consideração das causas de vulnerabilidade, que além da incapacidade de oferecer resistência, já reconhecida pela Resolução CNS 466/2012, passaram a incluir também a desigualdade como motivo de vulnerabilidade no PL. O foco, no entanto, persiste na capacidade de oferecer consentimento (Câmara dos Deputados, 2021). As considerações oferecidas pela DUBDH ofereceriam amplitude ao conceito de um normativo adequado à realidade periférica do País.

Outro ponto crítico é a interseção entre a vigilância sanitária e a ética em pesquisa. A Anvisa tem papel reconhecido na aprovação prévia de pesquisa com medicações que requerem registro sanitário. A CCJ, no entanto, adiciona rito sumário ao PL, ao prever em subemenda 15 que, caso a ANVISA não se manifeste no prazo de 30 dias, os estudos para subsidiar registro poderiam começar desde que aprovados pelo CEP (Câmara dos Deputados, 2021). Tal previsão representa alta potencialidade de risco aos participantes de pesquisa. O prazo é curto para a tramitação técnica de análises complexas necessárias ao começo de um estudo clínico com substância ainda não registrada no País e o início de administração em participantes de medicamentos sem a manifestação prévia da autoridade sanitária é altamente temerária.

A conclusão é que o Projeto de Lei, ainda mais depois de passar pelas Comissões, apesar de parecer mais explícito em várias questões operacionais, permanece na tendência já iniciada pela Resolução CNS 466/2012, aquela de flexibilização da proteção ao participante, caminhando no sentido contrário ao aprimoramento dos mecanismos de controle social e monitoramento.

A flexibilização é uma demanda já conhecida pelo Sistema Nacional de Avaliação Ética em Pesquisa desde seus primórdios. O argumento é que a desburocratização torna a pesquisa nacional mais competitiva, contribuindo para o

avanço tecnocientífico e para a entrega mais rápida de benefícios à sociedade. Em tempos de pandemia de Covid-19, a excepcionalidade da crise sanitária exponenciou tal demanda e serviu de pano de fundo para a realização de uma quantidade significativa de estudos de baixa qualidade metodológica, bem para a prescrição de terapêuticas sem respaldo científico. A excepcionalidade da crise foi escusa para a uma série de condutas inadequadas do ponto de vista científico e ético.

Bramstedt (2020), ainda no começo da pandemia, denunciou a carnificina representada pela enxurrada de artigos retirados e com o rótulo de “expression of concern”, maneira como os periódicos apontam ao leitor a necessidade de interpretação cautelosa diante da possibilidade de problemas de integridade científica com o estudo. A autora aponta que muitos dos erros e más-condutas que motivavam essas medidas editoriais não eram reportadas, mas entre as motivações expressas incluíam falsificação de dados, problemas metodológicos, problemas com a interpretação e conclusões diante dos achados, problemas com autoria, quebra de privacidade dos participantes, e a ausência de informações quanto a conflitos de interesse (Bramstedt, 2020). Durante a pandemia, a disseminação e impacto de artigos científicos de qualidade ruim também apresentam outra face de uma aceleração não criteriosa da produção e publicação científica, o que demanda reflexão e ação dos editores de periódicos (Khatter et al., 2021).

O aspecto metodológico revela aqui toda a sua relevância ética. O desenvolvimento de estudos de baixa qualidade científica durante a pandemia geraram pressão sobre o sistema de avaliação ética, mas também naquela de publicações científicas. Dentre as consequências relevantes podemos apontar: a dificuldade em encontrar suficientes participantes de pesquisa para estudos multicêntricos solidários e mais robustos; a exposição de pessoas a riscos em estudos inúteis, quando não, mal conduzidos e perigosos; uso de recursos de saúde e de pessoal escassos em tempo de crise em estudos sem a robustez necessária para ter chance reais chances de contribuição científica; geração de resultados científicos de baixa qualidade que orientaram condutas clínicas inadequadas; sobrecarga nos sistemas de avaliação ética e de publicação, o que ocupou então sua capacidade de sustentar ciência de boa qualidade e que, em longo prazo, pode comprometer sua credibilidade diante da sociedade (Hellmann, Homedes, 2022).

Para Hellmann e Homedes (2022), há uma lição a ser aprendida com a pandemia, algo que pode ajudar em nossas capacidades de resposta a eventuais

crises futuras. O Sistema Nacional de Avaliação Ética em Pesquisa precisa de melhorias. O que é necessário, e isso ficou evidente com a pandemia, no entanto, não é uma análise afoita que contribui com a queda da qualidade científica e metodológica das pesquisas clínicas (Bramstedt, 2020; Khatter et al., 2021; Jung et al., 2022; Glasziou, Sanders, Hoffmann, 2020), mas um maior comprometimento com o cuidado ético, especialmente em tempos de crise, valorizando essa que foi uma dura lição aprendida com a história (Solbakk et al., 2021).

As conclusões que se tiram da pandemia é que a melhor ciência, é a ciência mais ética e atenta. A ciência e a ética em pesquisa são conquistas civilizatórias que construímos enquanto humanos para lidarmos com a incerteza. Em momentos incertos, é delas que precisamos:

A necessidade urgente de responder a uma pandemia, longe de servir como desculpa para conduzir pesquisas de baixa qualidade científica e ética, aumenta a responsabilidade dos envolvidos na pesquisa. Afinal, mesmo em caso de emergência, a ciência e a ética devem orientar as ações necessárias para reduzir as incertezas tomada de decisões e para evitar o uso de seres humanos como cobaias (Hellmann, Homedes, 2022, p.14).

## 6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas clínicas são um importante instrumento para a aquisição de conhecimento com fins de melhorar a saúde e qualidade de vida da população. A condição para que elas realmente o façam, porém, é sua qualidade científica-metodológica e ética. Essa compreensão é o que move uma ampla rede de sistemas de avaliação ética, mais ou menos institucionalizados, por todo o mundo.

O Sistema Nacional de Avaliação Ética em Pesquisa Nacional, o Sistema CEP/CONEP é um dos sistemas mais robustos do mundo e isso é resultado de aprimoramentos, feitos em diálogo com a comunidade científica, ao longo de mais de trinta anos.

Certamente ainda há aspectos a serem melhorados. A crise sanitária criada pela pandemia de Covid-19 deu destaque a alguns desses pontos, como a necessidade de um monitoramento mais efetivo dos estudos aprovados. As revisões das normativas, no entanto, devem levar em conta o processo histórico de criação do Sistema e as circunstâncias e valores que o geraram.

Os valores fundantes do controle social e da proteção dos participantes de pesquisa, principalmente daqueles vulneráveis, devem conduzir essa busca por melhorias. Estas devem ser direcionadas ao fortalecimento do Sistema e ao envolvimento e conscientização crescente da comunidade acadêmica de que na integridade científica, as qualidades ética, epistêmica e metodológica são indissociáveis.

A análise comparativa depreendida nesta dissertação, que usou indícios de irregularidades de um caso de estudo interrompido pela CONEP durante a pandemia, mostra que não houve avanços nos mecanismos de monitoramento previstos no Projeto de Lei sobre o tema, que se encontra em tramitação. Os protocolos de pesquisa, tanto segundo a regulamentação ética vigente quanto o projeto de lei sobre a temática, são avaliados previamente e em relatórios intermediários e finais. O cumprimento dos protocolos conforme aprovados e das obrigações éticas dos pesquisadores só é medido quando os pesquisadores apresentam os relatórios intermediários (anuais no caso do PL) e finais. Na realidade, porém, como visto no caso em pauta, as negligências quanto à obrigação de reportar eventos adversos no curso do estudo não são perceptíveis até momento posterior, a não ser que algo contribua para os problemas virem a público. Esse fato sugere a adoção de medidas

de monitoramento e acompanhamento mais atentas, proporcionais aos riscos da pesquisa.

A hierarquia normativa da regulamentação vigente, realizada por meio de Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, colegiado do Sistema Único de Saúde, não é adequada por não ter força de lei sobre o assunto. Esse aspecto é desanimador frente à importância que as pesquisas clínicas têm dentro da vida em sociedade, pois é extremamente desafiador defender a vida humana e resguardar os valores éticos diante de uma inconsistente base legal.

Já, o Projeto de Lei apresenta nível normativo adequado e apresenta medidas derivadas de descumprimento. Estas, no entanto, parecem limitadas em sua efetividade, em função da atribuição das sanções aos conselhos profissionais, ou à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (em casos específicos de infração sanitária), além da menção a sanções penais e cíveis não especificadas. Para além do aspecto das sanções, o PL é em geral representa retrocesso em muitos aspectos éticos importantes.

O Projeto inicialmente descolava a avaliação ética do sistema do controle social em saúde, e propunha o desmonte da atual instância coordenadora, a CONEP, com a criação de comitês de ética independentes. Esses foram aspectos revistos nas Comissões da Câmara, por onde passou o projeto. Assim, o controle social e a participação do usuário, ainda que haja previsão para serem detalhados em regulamento, constam da versão a ser analisada em Plenário.

São mais preocupantes, no entanto, as alterações adicionadas nas na CCJ. Embora o PL tenha se afastado do desmantelamento do Sistema e revisto flexibilizações em seu percurso pelas Comissões da Câmara, a atuação da CCJ teve resultados ambíguos. A Comissão, por um lado, retirou a menção de participação de participantes sem consentimento em função de emergência, em função da evidente inconstitucionalidade do procedimento. No entanto, a mesma Comissão incluiu a possibilidade de remessa transfronteiriça de materiais genéticos e biológicos sem consentimento explícito, o que é ao mesmo tempo um risco de biopirataria e atenta contra a autonomia dos participantes. A comissão, última a analisar o PL antes de ser enviado ao Plenário, por emendas à redação resultante da tramitação anterior, aprovou a flexibilização da utilização de placebos, consequência do condicionamento da medicação pós-experimental à melhor terapia disponível, buscando fazer valer as últimas alterações da Declaração de Helsinque no País. A medicação pós-

experimental também deixa de ser uma obrigação e passa a ser objeto de um plano, a ser avaliado pelo CEP (que passaria a não ter respaldo para condicionar a aprovação do protocolo a oferta do medicamento, uma vez que tal obrigação não é apresentada como requisito inegociável no normativo) e reavaliado pelo pesquisador ao fim do estudo.

Adicionalmente, o PL na forma que segue para o Plenário estabelece que os protocolos de estudo clínico com fins de registro passam a ter 30 dias para serem analisados pela ANVISA. Findo o prazo, na ausência da manifestação da agência, ficam autorizados os procedimentos clínicos.

Após a análise comparativa e a discussão sobre a versão final a ser analisada pelo Congresso, o que fica claro é que as modificações não se dão no sentido de melhorar a proteção aos participantes e fortalecer o Sistema. Ao contrário, se acentua a tendência de diminuição das medidas de proteção ao participante em nome do interesse do ramo da pesquisa farmacêutica. A flexibilização, já presente na alteração da Resolução CNS 466/2012 que, em contraste com Resolução CNS/MS 196/1996, permite a remuneração de participantes de pesquisa em fase I e estudos de bioequivalência, acentua-se marcadamente no PL 7.082/2017, inclusive na versão encaminhada ao Plenário.

Conforme observado durante a pandemia, a flexibilização da atenção ética em prol de uma aceleração do expediente científico não contribui com o progresso, como se costuma argumentar. Ao contrário, a qualidade ética e epistêmica dos estudos cai muito. Os recursos são dispersos e os riscos assumidos pelos participantes não se justificam diante da não contribuição com o avanço do conhecimento.

A relação entre a qualidade metodológica e ética das pesquisas e a repercussão dela na confiança que a sociedade deposita na ciência se substanciam na integridade e credibilidade científicas. Para tanto, é necessária a observação de critérios epistêmicos e metodológicos, mas também éticos.

A melhor compreensão dos casos em que os estudos tenham sido interrompidos em razão de indícios de problemas éticos é importante para o aprimoramento e fortalecimento do Sistema.

Resultante desta análise, a percepção é que qualquer revisão do Sistema deve ter sempre em conta a centralidade da proteção ao participante. Dessa maneira, os seguintes aspectos precisam ser melhor desenvolvidos na revisão do Sistema: a excepcionalidade do uso do placebo, restrito às situações em que não exista

alternativa cientificamente consagrada; qualificação e dedicação adequadas dos membros de CEP, incluindo a possibilidade de remuneração ou garantia de reconhecimento das horas de trabalho na jornada; previsão de mecanismos de monitoramento proporcionais ao risco das pesquisas, com maiores prerrogativas e recursos para o acompanhamento efetivo por parte dos CEP ; a obrigação de interrupção, desvelamento, análise e comunicação obrigatória em casos de Eventos Adversos Graves; a manutenção de obrigações indelegáveis de pesquisadores e patrocinadores para com os sujeitos de pesquisa; medidas derivadas de descumprimento explícitas e proporcionais que atinjam pesquisadores, patrocinadores e também periódicos que não verifiquem apropriadamente as obrigações morais e regulatórias.

O rigor científico e ético nas pesquisas são condições indispensáveis para que as pesquisas clínicas contribuam para o avanço do conhecimento, principalmente diante de incertezas, bem como para uma ciência que conte com a confiança da sociedade. A bioética possui um papel vital para o fluxo saudável e positivo da ciência frente à vida humana.

## REFERÊNCIAS

Albuquerque A, Barboza HH. Remuneração dos participantes de pesquisas clínicas: considerações à luz da Constituição. *Revista Bioética* 2016; 4(1): 29-36.

Amorim KPC. Ética em pesquisa no sistema CEP-CONEP brasileiro: reflexões necessárias. *Ciência & Saúde Coletiva* 2019; 24(3): 1033-1040.

Applied Biology Inc. Proxalutamide treatment for hospitalized COVID-19 patients clinical trials, 2021. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04728802. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04728802> [acesso em 20 de junho de 2022].

Beauchamp T. The principles approach. *The Hastings Center Report* 1993; 23(6): S9.

Beecher HK. Ethics and clinical research. *New England Journal Medicine* 1966; 274(24): 1354-60.

Binsfeld PC. Sistema Nacional de Ética de Pesquisas com Seres Humanos. *Cadernos de Ética em Pesquisa* 2019; 1(1):17-30.

Bramstedt KA. The carnage of substandard research during the COVID-19 pandemic: a call for quality. *Journal of Medical Ethics* 2020; 46:803-807.

Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil. Brasília: Senado Federal; 1988.

Cadegiani F A, Zimerman R A, Fonseca D N, et al. Final results of a randomized, placebo-controlled, two-arm, parallel clinical trial of proxalutamide for hospitalized covid-19 patients: a multiregional, joint analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV trial. *Cureus* 2021c; 13(12): e20691.

Cadegiani FA, McCoy J, Gustavo Wambier C, Vaño-Galván S, Shapiro J, Tosti A, et al. Proxalutamide significantly accelerates viral clearance and reduces time to clinical remission in patients with mild to moderate COVID-19: results from a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Cureus* 2021a; 13(2): e13492.

Cadegiani FA, Zimerman RA, Fonseca DN, Correia MN, Barros RN, et al. Proxalutamide Reduction of Mortality Rate in Hospitalized COVID-19 Patients Depends on Treatment Duration – an Exploratory Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *MedRxiv* 2021b. Doi: 1101/2021.06.28.21259661 Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.28.21259661v2> [acesso em 05 de novembro de 2022]

Caffo O, Messina M, Veccia A, Kinspergher S, Maines F, Messina C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in patients with prostate cancer: a critical review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2021; 167: 103491.

Câmara dos Deputados (Brasil). Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania. Parecer do relator Deputado Aureo Ribeiro sobre o Projeto de Lei nº 7.082, DE 2017. Brasília, DF: Câmara dos Deputados, 02 de junho de 2021. Disponível em:

[https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra?codteor=2022384](https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2022384) [acesso em 05 de novembro 2022].

Câmara dos Deputados (Brasil). Comissão de Seguridade Social e Família. Substitutivo do PL 7.082/2017 adotado pela Comissão. 2019. Disponível em: [https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra?codteor=1770829&filename=SBT-A+1+CSSF+%3D%3E+PL+7082/2017](https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1770829&filename=SBT-A+1+CSSF+%3D%3E+PL+7082/2017) [acesso em 17 de outubro de 2022].

Câmara dos Deputados (Brasil). Projeto de Lei nº 7082/2017. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. Câmara dos Deputados; 2017. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189> [acesso em 25 de novembro de 2021].

Castillo CM. Educación pública, bioética de intervención, narración y pandemia por covid-19. *Interritórios* 2022; 8(16): 94-113.

Castro MC, Gurzenda S, Turra CM, Kim S, Andrasfay T, Goldman N. Reduction in life expectancy in Brazil after COVID-19. *Nature Medicine* 2021; 27 (9):1629–1635.

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP. Observatório da Plataforma Brasil. 2022. Disponível em: <https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/> [acesso em 05 de novembro 2022].

Corpometria Institute. The south proxa-rescue androCoV trial against COVID-19 *Clinical Trials*; 2021. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05126628. Disponível em: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05126628?term=NCT05126628&draw=2&rank=1> [acesso em 20 de junho de 2022].

Council For International Organizations of Medical Sciences - CIOMS. *International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans*. Geneva: CIOMS; 2016. Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf> [acesso em 01 de novembro de 2022].

Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. CIOMS, 1993. Disponível em: <https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-biomedical-research-involving-human-subjects/> [acesso em 01 de novembro de 2022].

Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS. *International ethical guidelines for epidemiological studies*. CIOMS, 1991. Disponível em: <https://cioms.ch/publications/product/1991-international-guidelines-for-ethical-review-of-epidemiological-studies/> [acesso em 01 de novembro de 2022].

Department of Health, Education, and Welfare – DHEW (USA). *THE Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research*. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research; 1979. Disponível em: [https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c\\_FINAL.pdf](https://www.hhs.gov/ohrp/sites/default/files/the-belmont-report-508c_FINAL.pdf) [acesso em 05 de novembro de 2022].

Escorel S, Nascimento DR, Edler FC. As origens da reforma sanitária e do SUS. In: Lima NT, Gerschman S, Edler FC (org). Saúde e democracia: história e perspectivas do SUS. Rio de Janeiro, Fiocruz; 2005. p.59-81.

Estigara A. Consentimento livre e esclarecido na pesquisa envolvendo seres humanos. A distância entre o "dever ser" e o "ser". Revista Jus Navigandi 2006; 11(144). Disponível em: <https://jus.com.br/artigos/8803> [acesso em 20 de junho de 2022].

Evans JH. A sociological account of the growth of principlism. Hastings Center Report 2000; 30(5): 31-39.

Freitas CBD, Hossne WS. O papel dos comitês de ética em pesquisa na proteção do ser humano. Revista Bioética 2009; 10(2): 129-146.

Frontiers Editorial Office. Retraction: proxalutamide reduces the rate of hospitalization for COVID-19 male outpatients: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. Frontiers in medicine 2022; 9: 964099.

Garrafa V, Martorell L, Nascimento WF. Críticas ao principlismo em bioética: perspectivas desde o norte e desde o sul. Saúde & Sociedade 2016; 25(2): 442-451.

Garrafa V, Pessini L. Bioética: poder e justiça. São Paulo: Ed. Loyola; 2003.

Garrafa V, Prado MM. Mudanças na Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. Cadernos de Saúde Pública 2001; 17(6): 1489-1496.

Garrafa V, Pyrrho M. Bioética, cooperação internacional, solidariedade e compartilhamento de benefícios: do HIV/AIDS à COVID-19. Caderno Ibero Americanos de Direito Sanitário 2021; 10(3): 101-126.

Garrafa V, Pyrrho M. Bioética, cooperação internacional, solidariedade e compartilhamento de benefícios: do HIV/AIDS à COVID-19. Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário 2021; 10(3): 101-126.

Garrafa V. Bioética das Situações Persistentes e das Situações Emergentes. Fragmentos de Cultura 1996; 6(21): 51-52.

Garrafa V. Historical-critical analysis of the construction and repercussions of the Declaration on Bioethics and Human Rights of UNESCO. Revista Redbioética 2018; 1(17): 25-40.

Gedeborg R, Lindhagen L, Loeb S, Styrke J, Garmo H, Stattin P. Androgen deprivation therapy, comorbidity, cancer stage and mortality from COVID-19 in men with prostate cancer. Scandinavian Journal of Urology 2022; 56(2): 104-111.

Ghosh SK. The evolution of epistemological methodologies in anatomy: from antiquity to modern times. Anatomical Record 2022; 305(4): 803-817.

Glasziou PP, Sanders S, Hoffmann T. Waste in covid-19 research. British Medical Journal 2020; 369(8247): m1847.

Gross M. Immortalised bodies. *Current Biology* 2022; 32(7): R295-R298.

Hellmann F, Homedes N. Uma pesquisa clínica não ética e a politização da pandemia da COVID-19 no Brasil: o caso da Prevent Senior Developing World Bioethics 2022; 1-14.

Hellmann F, Verdi M, Schlemper Júnior B, Garrafa V. The revised Declaration of Helsinki: cosmetic changes do not protect participants in poor countries. *Journal of the Royal Society of Medicine* 2016; 109(10): 367.

Hellmann F. O 50º Aniversário da Declaração de Helsinki e as críticas questionáveis de bioeticistas do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos da América. *Revista Brasileira de Bioética* 2014; 10 (1-4):23-34.

Jonsen AR. A Chronicle of ethical events 1940s to 1980s. In: \_\_\_\_\_. *A short history of medical ethics*. New York/Oxford: Oxford University Press, 2008. p.99-114.

Jung RG, Di Santo P, Clifford C et al. Methodological quality of COVID-19 clinical research. *Nature Communications* 2021; 12: 943.

Kant I. *Die Grundlegung zur Metaphysik der Sitten*. Verlag J. F. Hartknoch, Riga 1785. (Edição portuguesa *Fundamentação da Metafísica dos Costumes*. Lisboa: Edições 70; 1992).

Khan S, Liu J and Xue M. Transmission of SARS-CoV-2, required developments in research and associated public health concerns. *Frontiers in Medicine* 2020; 7:310.

Khatter A, Naughton M, Dambha-Miller H, Redmond P. Is rapid scientific publication also high quality? Bibliometric analysis of highly disseminated COVID-19 research papers. *Learned Publishing* 2021; 34(4): 568-577.

Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nature Reviews Microbiology* 2022; 20: 270–284.

Lima AFS, Silva EBF, Guimarães MN, Comassetto I, Santos RM. Dilemas éticos durante a pandemia de covid-19. *Revista Bioética* 2022; 30(1): 19-26.

Lima DF. Perspectivas da Ética em pesquisa: o repensar para o futuro do sistema normatizador brasileiro. *Cadernos UniFOA* 2021; 16(45): 89-95.

McCoy J, Goren A, Cadebiani FA, Vaño-Galván S, Kovacevic M, Situm M, et al. Proxalutamide reduces the rate of hospitalization for COVID-19 male outpatients: a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *Frontiers in medicine* 2021; 8: 668698.

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução CNS/MS nº 466/2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos Conselho Nacional de Saúde; 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. [acesso em 16 de novembro de 2018].

Ministério da Saúde (Brasil). Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. CONEP; 2022. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comissoes-cns/conep/> [acesso em 6 de março de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Manual operacional para comitês de ética em pesquisa. Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. 4. ed. rev. atual. Brasília: Editora MS; 2007.

Ministério da Saúde (Brasil). Norma operacional nº 001/2013. Aprova as normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde; 2013. Disponível em: [http://www.conselho.saude.gov.br/Web\\_comissoes/conep/aquivos/CNS%20%20Norma%20Operacional%20001%20-%20conep%20finalizada%2030-09.pdf](http://www.conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/CNS%20%20Norma%20Operacional%20001%20-%20conep%20finalizada%2030-09.pdf) [acesso em 15 de março de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Ofício n.829/2021/CONEP/SECNS/MS "Proxa-Rescue AndroCoV Trial". Sistema Eletrônico de Informação; 2021a. Disponível em: [https://sei.saude.gov.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=97ocument\\_conferir&codigo\\_verificador=0022580072&codigo\\_crc=18158CBC&hash\\_download=97ec9380511f1a1922ea2f639d3667261aad900d28626f6693321eb7d51d82b0aa33d8ac66d2747bf75add37faa161f8ec728c634a6423888fd937142451a20f&visualizacao=1&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=97ocument_conferir&codigo_verificador=0022580072&codigo_crc=18158CBC&hash_download=97ec9380511f1a1922ea2f639d3667261aad900d28626f6693321eb7d51d82b0aa33d8ac66d2747bf75add37faa161f8ec728c634a6423888fd937142451a20f&visualizacao=1&id_orgao_acesso_externo=0) [acesso em 25 de novembro de 2021].

Ministério da Saúde (Brasil). Ofício n.951/2021/CONEP/SECNS/MS. Sistema Eletrônico de Informação; 2021b. Disponível em: [https://sei.saude.gov.br/sip/login.php?sigla\\_orgao\\_sistema=MS&sigla\\_sistema=SEI&infra\\_url=L3NlaS9jb250cm9sYWRvci5waHA/YWNhcz1kb2N1bWVudG9faW1wcmlltaXJfd2ViJmFjYW9fb3JpZ2VtPWFydm9yZV92aXN1YWxpemFyJmlkX2RvY3VtZW50bz0yNTU5ODI3OSZpbmZyYV9zaS4uLg==](https://sei.saude.gov.br/sip/login.php?sigla_orgao_sistema=MS&sigla_sistema=SEI&infra_url=L3NlaS9jb250cm9sYWRvci5waHA/YWNhcz1kb2N1bWVudG9faW1wcmlltaXJfd2ViJmFjYW9fb3JpZ2VtPWFydm9yZV92aXN1YWxpemFyJmlkX2RvY3VtZW50bz0yNTU5ODI3OSZpbmZyYV9zaS4uLg==) [acesso em 25 de novembro de 2021].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução 001/1988. Aprova as Normas de Pesquisa em Saúde. Estabelece aspectos éticos em pesquisa em seres humanos. Revoga a portaria 16 de 27.11.81, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos que instituiu o termo de consentimento de risco (TCR). Conselho Nacional de Saúde, 1988. Disponível em: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fconselho.saude.gov.br%2Fresolucoes%2F1988%2FReso01.doc&wdOrigin=BROWSELINK> [acesso em 05 de novembro 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução 175/1995. Aprova recomposição diferenciada nos valores dos procedimentos das tabelas SIA/SUS SIH/SUS e nos valores dos tetos dos Estados e Municípios. Determina a convocação extraordinária da Comissão Intergestores Tripartite - CIT para formular proposta aprovada acima. Recomenda que a Tripartite use critérios como referência para elaboração da referida proposta. Conselho Nacional de Saúde, 1995. Disponível em: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fconselho.saude.gov.br%2Fresolucoes%2F1995%2FReso175.DOC&wdOrigin=BROWSELINK> [acesso em 05 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução CNS nº 506/2016. Referente ao processo de acreditação de comitês de ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema

CEP/CONEP. Conselho Nacional de Saúde; 2016a. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo\\_n\\_506\\_-\\_2016\\_-\\_Acreditao\\_CEP.pdf](http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo_n_506_-_2016_-_Acreditao_CEP.pdf). [acesso em 01 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução CNS/MS nº 196/1996. Esta Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, os quatro referenciais básicos da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça, entre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Conselho Nacional de Saúde; 1996. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_96.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm) [acesso em 03 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução CNS/MS nº 407/2008. Aprova o Regimento Interno do Conselho Nacional de Saúde. Conselho Nacional de Saúde; 2008. Disponível em: [https://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regimento\\_alterado\\_14042011.pdf](https://conselho.saude.gov.br/apresentacao/regimento_alterado_14042011.pdf) [acesso em 3 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução CNS/MS nº 647/2020. Dispõe sobre as regras referentes à regulamentação do processo de designação e atuação dos membros de CEP indicados por entidades do controle social. Conselho Nacional de Saúde; 2020. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes-cns/resolucoes-2020/1422-resolucao-n-647-de-12-de-outubro-de-2020> [acesso em 3 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 240/1997. Ética na pesquisa envolvendo seres humanos. Conselho Nacional de Saúde; 1997a. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_97.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm) [acesso em 05 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 251/1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Conselho Nacional de Saúde; 1997b. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_97.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_97.htm) [acesso em 05 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 292/1999. Pesquisa com cooperação estrangeira. Conselho Nacional de Saúde; 1999. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_99.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_99.htm) [acesso em 05 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 301/2000. Defesa dos princípios da Declaração de Helsinque. Conselho Nacional de Saúde; 2000. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso\\_00.htm](http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_00.htm) [acesso em 05 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 446, de 11 de agosto de 2011. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Conselho Nacional de Saúde; 2011. Disponível em: [http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo\\_n\\_446\\_-\\_2011\\_-\\_Sobre\\_composio\\_da\\_CONEP.pdf](http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo_n_446_-_2011_-_Sobre_composio_da_CONEP.pdf) [acesso em 03 de novembro de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Resolução nº 510/2016. Determina diretrizes éticas específicas para as ciências humanas e sociais (CHS). Conselho Nacional de Saúde; 2016b. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf> [acesso em 12 de maio de 2022].

Ministério da Saúde (Brasil). Sistema CEP/CONEP. Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil. CONEP; 2022. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/comites-de-etica-em-pesquisa-conep?view=default>. [acesso em 15 de março de 2022].

Namba ET. Manual de bioética e biodireito. 2. ed. São Paulo: Atlas, 2015.

National Library of Medicine. Clinical Trials Gov Background. 2022. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-site/background> [acesso em 17 de outubro de 2022].

Nuremberg Military Tribunals. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law. Número. 10. volume II. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office; 1949. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/24066735.pdf>. [acesso em 16 de junho de 2021].

Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> [acesso em 12 de outubro de 2022].

Patrão Neves M.C. On (scientific) integrity: conceptual clarification. *Medicine, Health Care and Philosophy* 2018; 21(2): 181–187.

Porto D, Cunha T, Martins GZ. Bioética na pesquisa clínica: uma crítica à Resolução CNS 466/12. *Programa de Atualização em Clínica Médica* 2014; 12(1): 9-26.

Reich WT. *Encyclopedia of Bioethics*. New York: MacMillan; 1995.

Salgueiro JB, Freitas CBD. Regulamentação ética da pesquisa no Brasil: papel do controle social. *Revista Bioética* 2022; 30(2): 234-246.

Samel. Coletiva: Resultados finais da pesquisa do uso da proxalutamida em pacientes com Covid-19. [vídeo internet]. Youtube; 11 de março de 2021. Disponível em: <https://www.youtube.com/watch?v=TVUTj7BPH6g> [acesso em 19 de junho de 2022].

Sanches MA, Cunha TR, Siqueira SS, Siqueira JE. Bioethical perspectives on decision-making in times of pandemic. *Revista Bioética* 2020; 28(3):410-417.

Schmidt AL, Tucker MD, Bakouny Z, Labaki C, Hsu CY, Shyr Y, et al. Association between androgen deprivation therapy and mortality among patients with prostate cancer and COVID-19. *JAMA Network Open* 2021; 4: e2134330.

Shah NJ, Patel VG, Zhong X, Pina L, Hawley JE, Lin E, et al. The impact of androgen deprivation therapy on COVID-19 illness in men with prostate cancer. *JNCI Cancer Spectrum* 2022; 6(3): pkac035.

Silva DAC. O Sistema de regulação ética em pesquisas com seres humanos no Brasil: uma análise histórico-crítica das origens ao período pandêmico [tese de doutorado]. Brasília: Universidade de Brasília; 2021. 148 p.

Slomka J, McCurdy S, Ratliff EA, Timpson S, Williams ML. Perceptions of financial payment for research participation among African- American drugs users in HIV studies. *Journal of General Internal Medicine* 2007; 22 (10): 1403-1409.

Solbakk JH, Bentzen HB, Holm S, Heggstad AKT, Hofmann B, Robertsen A, Alnæs AH, Cox S, Pedersen R, Bernabe R. Back to WHAT? The role of research ethics in pandemic times. *Medicine, Health Care and Philosophy* 2021; 24: 3-20.

Tusino S, Furfaro M. Rethinking the role of Research Ethics Committees in the light of Regulation (EU) No 536/2014 on clinical trials and the COVID-19 pandemic. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2022; 88(1): 40- 46.

Ugalde A, Hellmann F, Homedes N. Desigualdad en el acceso a las vacunas: el fracaso de la respuesta mundial a la pandemia de COVID-19. *Salud Colectiva* 2022; 18: e4190.

United Nations - UN. International Covenant on Civil and Political Rights, 1966. Disponível em: <https://www.ohchr.org/sites/default/files/ccpr.pdf> [acesso em 05 de novembro de 2022].

United Nations - UN. Universal declaration of human rights. 1948. Disponível em: <http://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/> [acesso em 15 de março de 2022].

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization - Unesco. Statement on COVID-19: ethical considerations from a global perspective. International Bioethics Committee (IBC), World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST); 2020. Disponível em: <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000373115> [acesso em 3 de junho de 2022].

United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (Unesco). Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. Tradução brasileira por Tapajós A, Prado MM, Garrafa V. Brasília: Cátedra Unesco de Bioética; 2005.

Veloso SCS, Cunha TR, Garrafa V. Controle ético de pesquisas cujos resultados tenham alto risco para a saúde da população. *Saúde em Debate* 2016; 40(110): 234-243

World Conference on Research Integrity. Singapore Statement. 2010 Disponível em: <http://www.singaporestatement.org/statement.html> [acesso em 05 de novembro de 2022].

World Medical Association - WMA. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding doctors in clinical research. Helsinki: [s.n.]; 1964. Disponível em: <https://www.wma.net/wp-content/uploads/2018/07/DoH-Jun1964.pdf> [acesso em 16 de junho de 2021].

World Medical Association - WMA. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding doctors in clinical research. Helsinki: [s.n.]; 2013. Disponível em: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> [acesso em 03 de novembro de 2022].