

# Pesquisa clínica sob a ótica da integridade

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó<sup>1</sup>, Anelise Crippa<sup>2</sup>, Andressa Daron Giordani<sup>3</sup>, Natália Moreira Vieira<sup>4</sup>, Carlos Isaia Filho<sup>5</sup>

## Resumo

Toda publicação advinda de pesquisa científica exige respeito aos padrões de ética que caracterizam a adequada conduta do investigador, o que se traduz em integridade na pesquisa. Porém, há distinta modalidade de pesquisa, conhecida como “pesquisa clínica”, que vem buscando atuar de maneira íntegra visando fortalecer a base de seu agir em prol da sociedade em geral. A caracterização dos envolvidos e sua função ideal e real no cenário moderno foi o objetivo deste trabalho. A busca e descoberta de novas drogas beneficiarão toda coletividade, se as políticas de saúde pública forem eficazes, normatizando o acesso da população a essas descobertas. A integridade na pesquisa, portanto, precisa ampliar seus horizontes para abarcar também a pesquisa clínica, cujos partícipes devem ser orientados e cobrados quanto à boa prática nas diversas etapas de desenvolvimento do estudo, o que permitirá íntegra e exitosa investigação.

**Palavras-chave:** Ética em pesquisa. Ensaio clínico. Legislação como assunto. Direitos humanos.

## Resumen

### La investigación clínica desde la perspectiva de la integridad

Toda publicación resultante de la investigación científica debe respetar las normas éticas que caracterizan la adecuada conducta del investigador, lo cual se traduce en integridad en la investigación. Sin embargo, hay una modalidad distinta de investigación, conocida como “investigación clínica”, que busca actuar de manera íntegra con el fin de fortalecer la base de su accionar para la sociedad en general. El objetivo de este trabajo fue la caracterización de los involucrados y su función ideal y real en el escenario moderno. La búsqueda y el descubrimiento de nuevas drogas beneficiarán a toda la colectividad, si las políticas de salud pública lograran ser eficaces, regulando el acceso de la población a estos descubrimientos. La integridad en la investigación, por lo tanto, necesita ampliar sus horizontes para abarcar también la investigación clínica, cuyos participantes deben estar orientados y advertidos en cuanto a la buena práctica en las diversas etapas de desarrollo del estudio, lo que permitirá una investigación íntegra y exitosa.

**Palabras clave:** Ética en investigación. Ensayo clínico. Legislación como asunto. Derechos humanos.

## Abstract

### Clinical research from the perspective of integrity

All publications resulting from scientific research require compliance to ethical standards that characterize investigators' appropriate conduct, which translates into integrity in research. However, there is a distinct research modality known as “clinical research”, which has been seeking to act with integrity in order to strengthen the basis of its activities carried out for the benefit of society as a whole. The purpose of this work was to identify the people involved in this process as well as their intended and actual role in the modern scenario. The search for and the discovery of new drugs will benefit the entire community, provided that public health policies are efficient – thereby standardizing people's access to those discoveries. Therefore, the concept of integrity in research must expand its horizons in order to also encompass clinical research, in which participants must be guided and charged to apply good practices in the various stages of research development, which will allow for comprehensive and successful research.

**Keywords:** Ethics research. Clinical trial. Legislation as topic. Human rights.

---

1. **Doutora** agsfeijo@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 2. **Doutora** anecrippa@gmail.com – Faculdade Cenecista de Osório (Facos), Osório/RS 3. **Graduada** andressa@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 4. **Mestre** natalia@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 5. **Doutor** isaia@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre/RS, Brasil.

## Correspondência

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó – Rua Padre Chagas, 66, conjunto 704, Moinhos de Vento CEP 90570-080. Porto Alegre/RS, Brasil.

Declararam não haver conflito de interesse.

Toda publicação advinda de pesquisa científica exige respeito aos chamados “padrões de ética” que devem caracterizar a adequada conduta do investigador. A veracidade dos dados e sua não fragmentação, assim como o cuidado com a correta indicação dos autores, a ausência de benefício aos pesquisadores, a falta de plágio ou autoplágio, entre outros tantos, são fatores que estabelecem os limites eticamente corretos para que a pesquisa seja considerada íntegra<sup>1</sup>.

A falta de veracidade dos dados caracteriza-se pela manipulação fraudulenta, objetivando conseguir resultados mais convincentes e, conseqüentemente, mais interessantes, criando maior chance de publicação dos achados em revista de impacto. A divisão de investigação única em várias publicações, a chamada “fragmentação da pesquisa”, é outra conduta que vem sendo criticada e rechaçada pela comunidade científica<sup>2</sup>.

Outra questão pertinente ao tema “integridade na pesquisa” é a adequada identificação dos autores. Lembram Garcia e colaboradores<sup>3</sup> que o fato de ser autor de artigo ou similar pressupõe, mais do que direito legal, direito moral deste sobre o trabalho, o qual deve ser respeitado. Trabalhar de forma colaborativa em investigação pode caracterizar coautoria quando ocorre compartilhamento de recursos físicos e intelectuais, devendo ser rigorosamente reconhecida<sup>4</sup>. Há casos, entretanto, em que a autoria contempla o nome de pessoas que não participaram da investigação, ou omite as que, de maneira ou outra, contribuíram para a pesquisa<sup>5</sup>, caracterizando sério problema de cunho ético.

Órgãos como o International Committee of Medical Journal Editors, visando minimizar essa má conduta, já vêm estabelecendo critérios sobre autoria de publicações, objetivando orientar autores e editores sobre esse importante quesito. Para ser considerado autor, o pesquisador precisa: 1) ter contribuído substancialmente para elaboração e planejamento da investigação e coleta ou análise e interpretação dos achados; 2) ter redigido o artigo ou efetuado revisão crítica importante; 3) ter aprovado sua versão final<sup>6</sup>.

É de igual modo imprescindível que qualquer conflito de interesse – ou seja, quando existe alguma relação do interesse do investigador com a investigação por ele realizada ou com a instituição ou patrocinador que a apoiam – seja sempre mencionado<sup>7</sup>. Também se refere a conflito de interesse o que é pautado nos códigos deontológicos profissionais, os quais precisam ser respeitados pelas diferentes categorias<sup>8</sup>. Esse conflito de interesse,

se não for devidamente mencionado, certamente atrapalhará a investigação realizada, gerando desconfiância da sociedade para com os resultados obtidos e divulgados<sup>9</sup>.

Hank ten Have<sup>10</sup> sustenta que a primeira resposta a esse problema seria a transparência. Afirma o autor que a solução de autorrelato ao conflito de interesses é extremamente limitada, pois sendo voluntária dependerá da boa vontade dos pesquisadores em relatar a situação, não havendo sanções pelo fato de não o fazerem<sup>10</sup>. A dúvida pública sobre os interesses dos pesquisadores, priorizados em detrimento do que a sociedade pede e precisa, traz à tona a questão da justiça em relação aos benefícios auferidos por quem pesquisa<sup>11</sup>. Na investigação de novos fármacos, essa questão precisa ser bem clarificada, pois a sociedade muito questiona o interesse financeiro da indústria.

Plágio é o mais comum dos problemas de integridade na pesquisa na sociedade científica. As diversas e cada vez mais disponíveis ferramentas tecnológicas permitem acesso a trabalhos de terceiros sem a devida referência aos autores. Trata-se de cópia parcial ou total de textos escritos por outrem, havendo, como ressalta Sanchez<sup>12</sup>, indevida apropriação de ideias de outras pessoas sem referência à fonte adequada nem correto crédito ao autor da publicação.

Outro procedimento, também considerado inadequado, é o que se chama “autoplágio”. Seria a reprodução tida como inédita de algo que foi anteriormente escrito pelo próprio autor e produzido em outras publicações<sup>13</sup>. Há editoras que aceitam publicar livros que incluam alguns capítulos que reproduzam algo que o mesmo autor tenha publicado anteriormente, mas é necessário que este fato seja bem salientado para não configurar autoplágio, mas sim a reprodução das mesmas ideias ou conclusões em outra forma de publicação. Nesse caso, o autor deve referenciar a publicação original do trecho reproduzido.

As situações descritas evidenciam atitudes eticamente incorretas cuja ocorrência se tenta minimizar desde a formação do pesquisador enquanto aluno por muitas universidades internacionais e nacionais. A busca pela integridade na pesquisa é a tônica na comunidade científica.

Porém, há distinta modalidade de pesquisa, conhecida como pesquisa clínica, que vem buscando atuar de maneira íntegra visando fortalecer a base de seu agir em prol da sociedade em geral. Cada investigador precisa atuar dentro de rígidos critérios

metodológicos, e sua identificação, assim como sua função ideal e real nesse cenário, é assunto de inquestionável importância, mas ainda pouco abordado no Brasil, justificando esta publicação.

## Abordando a pesquisa clínica

### O que é pesquisa clínica?

O termo “pesquisa clínica”, tão corriqueiramente utilizado na área da saúde e no meio farmacêutico, na realidade carece de conceito formal legal ou científico. Documentos nacionais importantes procuram caracterizar a pesquisa, sem, no entanto, especificar o ensaio clínico. A Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, por exemplo, considera a pesquisa *processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico*<sup>14</sup>. Clarifica ainda a pesquisa envolvendo seres humanos como investigação individual ou coletiva que engloba manejo de dados, materiais biológicos ou informações dos participantes<sup>14</sup>.

O documento conhecido como “Good clinical practice” (GCP)<sup>15</sup>, de 1996, garante segurança, direitos e bem-estar dos participantes de estudos, estabelecendo padrão internacional de excelência ética e científica. Orienta que os termos “ensaio clínico” e “estudo clínico” são sinônimos, mas não alude à terminologia específica de pesquisa clínica. Ensaio clínico é conotado no documento *Boas práticas clínicas: Documento das Américas*, proposto na IV Conferência Pan-Americana para Harmonização da Regulamentação Farmacêutica, em março de 2005, como *estudo sistemático de medicamentos e/ou especialidades medicinais em voluntários humanos que seguem estritamente as diretrizes do método científico*<sup>16</sup>.

Na realidade, percebe-se que a pesquisa clínica vem sendo utilizada como sinônimo de ensaio clínico, e assim a utilizaremos no decorrer desta apresentação.

### Para que serve a pesquisa clínica?

Os objetivos da pesquisa clínica, segundo o *Documento das Américas*<sup>16</sup>, seriam buscar conhecer ou efetivamente confirmar efeitos e identificar eventos adversos do produto investigado, assim como determinar sua eficácia e segurança mediante estudo da farmacocinética de seus ingredientes ativos em ensaios controlados. Esses ensaios precisam ser conduzidos em seres humanos para que, confirmadas

sua eficácia e segurança, o produto possa ter seu registro autorizado pelos órgãos competentes e, assim, ser efetivada sua comercialização como novo fármaco ou nova indicação.

Entra aqui o conhecido princípio da precaução, pois adequado uso e previsível consequência da ciência e tecnologia aparecem, também neste contexto, como forma de nortear atitudes eticamente adequadas, evitando abusos como muitas vezes acontecem e são noticiados pela imprensa escrita, falada e televisionada<sup>17</sup>.

Como salienta Bergel<sup>18</sup>, hodiernamente não se pode falar de direito à saúde ou à vida sem abordar o direito ao acesso a medicamentos. O tema “acesso a medicamentos” é bastante amplo e traz em seu bojo condições especiais: nível adequado de informação do usuário, medicamentos ofertados a custo plausível, droga disponível a tempo de exercer sua função terapêutica, fármacos de qualidade pesquisados de acordo com normativas rígidas que garantam segurança e eficácia.

Para alcançar esses objetivos, é necessária solidez científica e ética na condução dos referidos ensaios clínicos. Essa solidez passa também pela guarda dos dados obtidos na investigação, os quais poderão ser confirmados a qualquer momento por agências regulatórias<sup>16</sup>.

É importante salientar que o medicamento resulta da união de informação e contexto em relação a produto específico<sup>19</sup>. Humet<sup>20</sup> também defende que medicamento é bem essencial, pois auxilia no controle de muitas doenças infecciosas, no combate a dor e outras enfermidades, melhorando a qualidade de vida dos indivíduos.

Portanto, ao se falar de pesquisa objetivando a produção de medicamento a ser disponibilizado a determinada sociedade, estamos na realidade falando de política, pois o acesso a esse medicamento deve sempre ser discutido no âmbito da saúde coletiva. A *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*<sup>21</sup> já se posiciona defendendo o acesso a todo medicamento considerado essencial.

## Documentos que norteiam a pesquisa clínica

### Código de Nuremberg

Após o término da 2ª Guerra Mundial, as atrocidades cometidas contra seres humanos fizeram com que as grandes nações propusessem no Tribunal Militar Internacional de Nuremberg, em 1946, o famoso *Código de Nuremberg*<sup>22</sup>. O documento

estabelecia normas básicas de pesquisa em seres humanos, enfatizando o consentimento voluntário e valorizando a autonomia no que tangia a investigação científica. Objetivava, então, a cessação do que os países chamaram de crimes hediondos contra a humanidade ocorridos na época do Holocausto.

O documento frisava que o consentimento voluntário do sujeito era absolutamente essencial para sua participação em qualquer investigação, e salientava a importância da análise de riscos e benefícios de qualquer pesquisa a ser realizada com seres humanos. Além disso, exigia que o consentimento para participar da pesquisa fosse fornecido por pessoas com capacidade legal para fazê-lo, protegendo, desta maneira, os indivíduos vulneráveis. Plantava-se, com esse documento, a semente do cuidado com a vulnerabilidade, assim como o respeito ao participante de pesquisa na área da ciência.

### Declaração de Helsinki

A *Declaração de Helsinki*<sup>23</sup> é documento elaborado pela Associação Médica Mundial, em 1964, em Helsinki, Finlândia. Essa declaração é, na verdade, o primeiro e inédito esforço da comunidade médica mundial para estabelecer critérios imprescindíveis a serem seguidos na investigação biomédica. Partindo dos princípios estabelecidos no *Código de Nuremberg*, a *Declaração* se tornou padrão internacional de conduta nessa área. Encontra-se nesse documento ênfase à prioridade do bem-estar humano sobre a ciência e a sociedade, assim como a ressalva sobre a importância do consentimento livre a ser dado pelos participantes de pesquisa.

Na área da pesquisa clínica, na qual ensaios multicêntricos internacionais são comuns, esses padrões de conduta auxiliam na uniformização de etapas a serem seguidas a partir de protocolo. Ainda hoje a *Declaração de Helsinki* é considerada *o mais influente conjunto de princípios que regem a pesquisa médica envolvendo participantes humanos*<sup>24</sup> e conta com sete revisões, pois certos aspectos exigiram adaptações ao contexto atual, em que mudanças sociais, culturais e até padrões de pesquisa sofreram transformações.

É importante salientar que o Brasil não é mais signatário da *Declaração de Helsinki*, pois nossos representantes divergem veementemente da maneira como o documento apresenta critérios tanto para acesso ao produto em análise após o estudo como para o uso de placebo<sup>25</sup>.

Quanto ao acesso ao medicamento pesquisado após finalização do ensaio clínico, há controvérsias na

comunidade científica. Dainesi e Goldbaum<sup>26</sup> defendem que a responsabilidade pelo fornecimento da droga investigada após a pesquisa deve ser analisada caso a caso, pois ao término desse tipo de investigação o medicamento testado ainda é experimental e deve passar por avaliações de segurança e eficácia. A *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*<sup>21</sup>, em seu artigo 15, salienta que benefícios advindos da pesquisa científica devem ser compartilhados com a sociedade, destacando a importância desse compartilhamento com os países em desenvolvimento. Entretanto, esse documento fala em benefícios de forma geral e não se pode, neste momento da pesquisa clínica, dissociar risco de benefício.

A medicação experimental usada prematuramente pode trazer riscos ainda não conhecidos e não completamente estudados<sup>27</sup>. Existem estudos como o de Sofaer e colaboradores<sup>24</sup>, que, apresentando pesquisa clínica realizada com participantes dos Estados Unidos (EUA), trouxeram a quase unanimidade da opinião dos respondentes sobre a obrigação de os investigadores fornecerem informações sobre resultados da pesquisa após o término do estudo. Mas não houve consenso sobre a disponibilidade da droga testada ao final da investigação clínica.

O *duplo standard* é outro ponto nevrálgico na relação entre Brasil e *Helsinki*. É conhecida a exigência de testar medicamento experimental com placebo quando não houver droga eficaz equivalente no mercado. Acontece, como é ressaltado por Schüklenk e Hare<sup>28</sup>, que, sob o prisma da ética, estudo só poderia ser considerado eticamente correto se todos os participantes tivessem acesso ao medicamento-teste ou a equivalente já comercializado, pois o risco seria igualmente dividido entre todos os participantes.

Porém, o registro de medicamentos de referência varia entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, e portanto nem sempre participantes oriundos destes últimos terão acesso à droga considerada padrão-ouro. Sendo assim, pesquisas semelhantes podem ser desenhadas de forma distinta em diferentes países (medicamento-teste × medicamento de referência e medicamento-teste × placebo), o que vem sendo considerado injusto por muitos.

### Relatório Belmont

A existência da *Declaração de Helsinki* não foi suficiente para coibir abusos na pesquisa envolvendo seres humanos, como a investigação sobre sífilis ocorrida em Tuskegee, Alabama (EUA)<sup>29</sup>. A identificação dessas ações eticamente inadequadas em território estadunidense instigou o Congresso

americano a nomear comissão oficial para determinar os princípios que deveriam nortear a pesquisa no país, originando o chamado *Relatório Belmont*<sup>30</sup>.

Divulgado em 1978, esse relatório salientava três princípios básicos que deveriam ser levados em conta quando se tratasse de pesquisa com seres humanos<sup>15</sup>: 1) respeito, que englobava tanto o respeito à autonomia da pessoa como o cuidado com aqueles que tinham sua autonomia diminuída; 2) beneficência, que defendia não causar danos e minimizar riscos, maximizando benefícios; e 3) justiça, que defendia tratamento igual para todos. Conforme Clotet e Feijó<sup>17</sup>, esse documento propunha novo método de reflexão e ação a partir de princípios. Isso viria a influenciar novas linhas de argumentação e conduta futura, assim como novos documentos em relação à pesquisa envolvendo seres humanos.

### Guia de boas práticas clínicas

Os princípios éticos destacados no *Relatório Belmont* – respeito à autonomia, beneficência e justiça – serviram de base, com a *Declaração de Helsinki*, para a proposição de documento que nortearia a pesquisa clínica em território americano, o conhecido GCP<sup>15</sup>. Esse conjunto de normas foi reconhecido e adotado pela Organização Mundial da Saúde, a partir de 1995, como recomendação formal aos países filiados. E, em 1996, a partir da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e editoração do “Manual tripartite harmonizado” da ICH<sup>15</sup>, marco na evolução da pesquisa clínica, oficializou-se padrão único de condutas tanto para os Estados Unidos como para União Europeia e Japão<sup>31</sup>.

A adesão ao GCP é universalmente aceita como requisito fundamental para a investigação científica envolvendo seres humanos<sup>31</sup>. Objetiva-se com as boas práticas clínicas zelar pela segurança e integridade das pessoas que vão se envolver na investigação como participantes de pesquisa, assim como buscar obter excelentes resultados que gerem contribuição real aos indivíduos e à sociedade<sup>32</sup>.

### Documento das Américas

Esse documento foi proposto por países do continente americano que não fizeram parte da ICH onde foi proposto o GCP, mas que sentiam necessidade de estabelecer princípios éticos e científicos universalmente aceitos em seus territórios, também a partir da *Declaração de Helsinki*<sup>16</sup>. Teve como objetivo propor manuais de boas práticas clínicas que deveriam nortear tanto agências regulatórias como pesquisadores, comitês de ética e demais órgãos ou indivíduos envolvidos em ensaios clínicos.

### Resolução CNS 466/2012

Revogando a Resolução CNS 196/1996<sup>33</sup>, que estabeleceu diretrizes nacionais para pesquisa envolvendo seres humanos e criou a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), o mesmo CNS promulgou a Resolução CNS 466/2012<sup>14</sup>. Esse documento salienta o reconhecimento e a afirmação da dignidade, liberdade e autonomia do ser humano e fundamenta seus princípios na Constituição Federal do Brasil<sup>34</sup> e em conhecidos documentos internacionais. São eles, por exemplo, *Código de Nuremberg*<sup>22</sup>, *Declaração Universal dos Direitos Humanos*<sup>35</sup>, *Pacto Internacional sobre Direitos Econômicos, Sociais e Culturais*<sup>36</sup>, *Pacto Internacional sobre os Direitos Cívicos e Políticos*<sup>37</sup>, *Declaração Universal sobre o Genoma Humano*<sup>38</sup>, *Declaração Internacional sobre Dados Genéticos Humanos*<sup>39</sup> e *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*<sup>21</sup>. Nota-se que aqui não é citada a *Declaração de Helsinki*<sup>23</sup>, já que o Brasil, como vimos, não é mais signatário.

A Resolução incorpora alguns termos importantes para a pesquisa clínica, como assentimento livre e esclarecido – consentimento de participante criança, adolescente ou legalmente incapaz – e benefício da pesquisa – *proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante da pesquisa*<sup>14</sup>. Adverte no item III.3, alínea d, que é necessário *assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes*<sup>14</sup>.

Este é ponto discordante entre o Brasil e os signatários da *Declaração de Helsinki*<sup>23</sup>. A Conep sempre exigiu a manutenção do acesso a medicamento-teste, comprovado o benefício ao paciente, como regra geral, conforme preconiza a Resolução CNS 466/2012<sup>14</sup>. Essa posição foi ao encontro do proposto pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que defendeu, já em reunião realizada em 2009, o fornecimento do produto-teste como extensão de estudo. Garantia assim o acompanhamento do participante pelo protocolo e o fornecimento da medicação utilizada no estudo original, mantendo, pela sua ótica, o controle da pesquisa e atentando à segurança dos indivíduos envolvidos<sup>26</sup>.

### Investigadores

Usualmente, o médico se torna investigador ou subinvestigador de pesquisa clínica, sendo aceitos odontólogos quando o protocolo abarca sua área de

atuação. O investigador principal também é médico ou dentista, pois esta é a prática usual. Porém, os documentos que norteiam a pesquisa clínica não são claros quanto a este quesito.

O GCP<sup>15</sup> é bastante amplo neste ponto e afirma que o investigador deve ter qualificação acadêmica, treinamento e experiência para responder pelo desenvolvimento do estudo, atendendo às qualificações exigidas pelas normas regulatórias. Não especifica formação acadêmica nem exige que pessoas formadas exclusivamente em medicina sejam pesquisadores principais.

O mesmo acontece com o *Documento das Américas*<sup>16</sup>. A Resolução CNS 466/2012<sup>14</sup> também é genérica quanto a este aspecto e afirma apenas, em seu item II.16, que o pesquisador responsável (e não o médico) é o indivíduo que se responsabiliza pela coordenação da pesquisa e torna-se corresponsável pela integridade e pelo bem-estar dos participantes da pesquisa.

Voltando ao GCP, o guia só se refere à profissão de médico ou odontólogo no item 4.3.1, o qual orienta que o médico investigador ou o subinvestigador qualificado deve ser aquele quem responderá pelas decisões médicas do estudo. Salienta que odontólogos também devem ser responsáveis por pesquisas clínicas ligadas à sua área. Pode-se perceber ambiguidade aqui: a prática pede e até exige a figura do médico (ou odontólogo) como investigador principal na pesquisa clínica, mas as normas não afirmam isso, parecendo aceitar que pessoa com outra formação exerça esse papel. Este ponto pede definição mais específica nos documentos regulatórios, pois a prática deve seguir as orientações formais e nunca se guiar apenas pela conduta considerada habitual.

Patrocinador é definido como o responsável pela implementação e manutenção das garantias e controle de qualidade, a fim de assegurar correta condução do estudo clínico de acordo com o protocolo, o GCP e as normas regulatórias vigentes. A elaboração e documentação dos dados advindos da investigação são funções do patrocinador do estudo<sup>15,35</sup>, assim como a escolha dos centros de pesquisa e a elaboração e estabelecimento de acordos com eles, garantindo seu irrestrito acesso a todos os dados da pesquisa. Além disso, o patrocinador deve garantir a adesão aos protocolos pelos diversos investigadores, assegurado por monitorias e registrado em relatórios específicos.

Pela definição de nossa Resolução CNS 466/2012, patrocinador é *pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante*

*ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional*<sup>14</sup>. O patrocinador é o parceiro que, via de regra, visa lucro com a investigação, mas que deve respeitar os limites éticos, assim como a eficácia do produto. Para que isto ocorra, conta com a figura do monitor, que auxilia na condução eticamente adequada do estudo, verificando a precisão dos dados e certificando os direitos e bem-estar dos participantes<sup>15,40</sup>.

As organizações representativas de pesquisa clínica (ORPC) são entidades às quais o patrocinador delega ou com quem divide as responsabilidades de zelar pelo bom andamento da pesquisa clínica<sup>16</sup>. Essas organizações podem elaborar o projeto de pesquisa, recrutar sujeitos, monitorar a investigação ou coletar dados, bastando apenas a definição prévia das suas competências em contrato firmado com o patrocinador.

Aparece no Brasil a orientação para formação de colegiados interdisciplinares, com *munus* público, de caráter consultivo, deliberativo e educativo com o intuito de defender os interesses dos participantes de pesquisa. Esse tipo de órgão, comitês de ética em pesquisa (CEP), foi criado pela Resolução CNS 196/1996<sup>33</sup>, que antecedeu a vigente Resolução CNS 466/2012, e tem a função de aprovar e acompanhar as várias etapas das pesquisas envolvendo seres humanos em território brasileiro.

Já a Conep, segundo a Resolução CNS 466/2012, é definida como *instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS*<sup>14</sup>. Há que se observar que se encontra nesse documento grande preocupação em enfatizar o estreito vínculo dos CEP com a Conep, formando o chamado Sistema CEP/Conep.

A Anvisa é a autarquia, criada pela Lei 9.782/1999, que tem a função precípua de proteger a saúde da população brasileira por meio do *controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insuamos e das tecnologias a eles relacionados*<sup>41</sup>. Nos ensaios clínicos, cabe à Anvisa avaliar tanto o protocolo como sua execução para liberação ou não do registro do produto investigado, assim como renovação desse registro.

Conforme a Resolução CNS 466/2012<sup>14</sup>, participante de pesquisa é aquele que, de forma voluntária e esclarecida, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(is) legal(is), aceita participar de pesquisa, incluindo ensaios clínicos. Note-se que

o documento traz pela primeira vez o termo “participante de pesquisa” em substituição ao termo “sujeito de pesquisa”, preconizado na Resolução CNS 196/1996. Esta participação, entretanto, deve ser gratuita, podendo haver exceção em estudos de Fase I ou de bioequivalência.

### Como se insere a integridade na pesquisa clínica?

A pesquisa clínica, como se pode constatar, é realizada por diversos partícipes, cada qual com sua responsabilidade específica. Na realidade, a integridade na pesquisa clínica será o somatório da conduta íntegra de todos que participam na sua elaboração e consecução. Para isto, alguns aspectos devem ser destacados ou até modificados para que se tenha segurança quanto a essa boa conduta a ser adotada por todos.

É imprescindível que o pesquisador principal, assim como sua equipe, tenha conhecimento e domínio do protocolo de pesquisa mediante sua análise minuciosa e prévia. Isso porque, na ânsia de iniciar ensaio clínico, muitos critérios de inclusão e exclusão podem ser negligenciados, tornando-se sério problema para a integridade da investigação. O pesquisador só poderá aceitar ser responsável por pesquisa se efetivamente puder acompanhar todas as suas etapas.

Sua disponibilidade em assumir toda a responsabilidade do estudo até seu término, não aceitando fraudar a pesquisa ao assiná-la sem efetivamente acompanhá-la, é atitude íntegra e exigida pelas boas práticas. Esse ponto já está frisado no novo adendo ao GCP<sup>42</sup> publicado em junho de 2015. É importante salientar que o primeiro aval ético do ensaio clínico deve ser dado pelo investigador principal, não sendo admissível que essa responsabilidade seja transferida apenas aos CEP institucionais.

Atualmente, todas as atividades a serem desenvolvidas em determinado estudo devem ser previstas em orçamento e definidas com antecedência, como já prevê o GCP. O pesquisador responsável deve repassar o valor de determinado procedimento a quem efetivamente o executou, e não aceitar que pessoas ligadas acadêmica ou funcionalmente a ele, como bolsistas ou estagiários, as executem de forma gratuita como tarefas inerentes à função.

O orçamento, inclusive, é aprovado pelo CEP institucional e qualquer pessoa da equipe deve ter acesso ao documento.

Também cabe ao pesquisador, juntamente com o coordenador do estudo, o cuidado com o processo de consentimento livre e esclarecido, que deve estar registrado nos documentos-fonte. Esse consentimento deve ser renovado a cada visita, pois o processo de anuência não pode se restringir a simples assinatura de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) na primeira visita do participante ao centro.

Existe a tendência de entender a assinatura do TCLE como manto de proteção dos participantes de pesquisa e dos demais partícipes do processo, o que descaracteriza a real importância do consentimento informado. Quanto a esse aspecto, Hossne questiona de forma bastante perspicaz: *a obtenção do termo de consentimento torna eticamente aceitável proposta eticamente inaceitável?*<sup>43</sup>. Aqui se nota a importância do processo de consentimento, e não da simples assinatura de documento. Esse é ponto extremamente importante em qualquer investigação, incluindo pesquisa clínica.

O patrocinador é, certamente, o maior interessado nos resultados de investigação clínica, pois a renovação de registro ou a inserção de novo medicamento no mercado significa lucro para ele. Mas cuidados éticos devem ser priorizados. Em primeiro lugar, o patrocinador deve ter em mente vantagens sociais (melhor posologia, melhor custo ao paciente), além das financeiras. Em segundo lugar, deve ser o responsável pela implementação e manutenção dos sistemas de garantia e controle de qualidade para assegurar adequada condução, geração e documentação dos dados, de acordo com protocolo, GCP<sup>15</sup> e normas regulatórias aplicáveis.

Para que isso seja possível, deve-se inculcar maior preocupação nos patrocinadores para evitar distintas interpretações na análise de protocolo por diferentes centros (no caso de pesquisas multicêntricas), o que, em geral, acontece, pois as usuais visitas de iniciação não cumprem esse quesito.

A pluralidade de hábitos, costumes e culturas em nosso país ou entre distintos países contribui para acentuar estas diferentes interpretações. O programa de capacitação e harmonização entre centros de pesquisa de estudos multicêntricos aparece como tentativa de sanar essa dificuldade, que se reflete em *problemas de recrutamento, de falhas de inclusão, perdas de seguimento e inconsistência de dados, colocando em risco o desenvolvimento e os resultados do estudo*<sup>44</sup>.

A escolha dos centros é outra tarefa que deve ser realizada com muito cuidado pelo patrocinador,

com critérios claros e transparentes, dando respaldo à análise crítica e exigente do monitor, que procederá a visita de qualificação dos centros. Esse aval é imprescindível para a escolha adequada e eticamente correta dos locais onde será desenvolvida a investigação. Esse mesmo cuidado deve ser aplicado na escolha do centro coordenador, assim como na escolha de ORPC, caso o patrocinador opte por essa contratação.

Embora documentos como o GCP<sup>15</sup> aceitem a intermediação das ORPC, nos EUA existem críticas a essas organizações. Alguns autores, como ten Have<sup>10</sup>, salientam como aspecto negativo do cenário da pesquisa clínica americana a contratação (e o alto custo) dessas ORPC. Diz o autor<sup>10</sup> que essas organizações montaram verdadeira indústria de ensaios clínicos, fortalecendo o modelo da “terceirização” e da imagem da pesquisa clínica como negócio. Os órgãos controladores nacionais precisam atentar-se ao papel que as ORPC brasileiras vêm desempenhando no cenário da pesquisa clínica.

A veracidade dos dados é outro fator de extrema relevância. Serão esses dados a subsidiar o aceite da eficácia da nova droga por parte do patrocinador e dos agentes regulatórios. Infelizmente, fabricação ou falsificação de dados vem acontecendo na pesquisa em geral. Autores como Steneck<sup>45</sup> chamam a atenção à necessidade de autodisciplina do profissional (e não maior número de regulamentações) como maneira de minimizar a má conduta.

Na realidade, essa vertente apela à escala de valores do pesquisador, para sua lei moral interna, como norteadora da conduta adequada no que tangue à investigação, que também se aplica aos ensaios clínicos. Aqui entra a ação de monitoramento como tarefa extremamente importante para auxiliar na verificação dos dados. Embora o GCP<sup>15</sup> se manifeste afirmando ser necessário o monitoramento de todas as fases de ensaio clínico, não especifica a natureza e a dimensão desse monitoramento. O monitor pode fazer esse trabalho de forma presencial, centrando-se nas páginas que possuem maior chance de apresentar erros, mas também pode recorrer ao monitoramento remoto com o intuito de verificar, especialmente em grandes bancos de dados, vieses, fraudes e equipamentos mal calibrados, trazendo importantes informações ao patrocinador<sup>46</sup>.

A Anvisa é responsável pela sistematização da análise dos protocolos de ensaios clínicos após a análise e aprovação dos CEP, realizada concomitantemente com a Conep, sempre que necessário<sup>47</sup>. Porém, a Anvisa precisa de centros de pesquisa comprometidos com esses ensaios clínicos para garantir

qualidade, eficácia e segurança dos estudos. A Agência, portanto, poderia organizar cadastro nacional de centros de pesquisa qualificados, que passariam por auditorias periódicas para certificar a qualidade exigida pela autarquia.

Outro importante partícipe na manutenção da integridade no estudo clínico é o CEP. Quando foi oficializada a Resolução CNS 196/1996, várias instituições nacionais tiveram dificuldade em implementar e ofertar infraestrutura adequada aos CEP que se formavam<sup>48</sup>. Atualmente, a Resolução CNS 466/2012, no item X.1, subitem 3.b, e falando das competências dos CEP, afirma que o comitê deve *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*<sup>14</sup>.

Essa responsabilidade de acompanhamento do CEP, infelizmente, restringe-se, normalmente, ao recebimento e, talvez, à análise desses relatórios. Observa-se, no entanto, que nossa norma oficial prevê e dá espaço a estratégias de monitoramento dos centros. Aos ensaios clínicos, talvez mais do que à pesquisa básica, o risco é intrínseco ao processo, pois se trata da análise de novas intervenções. Essas pesquisas poderiam ser analisadas mais de perto pelos CEP, estabelecendo vínculo mais forte com os pesquisadores.

A parceria também é destacada no item VII da Resolução CNS 466/2012, no qual o documento estabelece oficialmente o sistema CEP/Conep, enfatizando o caráter cooperativo do trabalho<sup>49</sup>. A legislação dá liberdade para a utilização de mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, a fim de montar sistema que permita verdadeiro trabalho cooperativo, visando a proteção dos participantes de pesquisa de forma coordenada e descentralizada.

### Considerações finais

Os ensaios clínicos vêm sendo considerados importante fator agregador à economia dos países que deles participam (por meio de geração de emprego e desenvolvimento científico e tecnológico), assim como à ciência (pelas informações científicas) e à saúde pública (benefícios aos participantes e à população)<sup>50</sup>. Não se pode, por isso, olvidar dos princípios éticos quando da sua consecução.

Pode-se afirmar, então, que a pesquisa clínica se insere (ou deveria se inserir) nesse contexto: a busca da melhoria da qualidade de vida da



sociedade a partir, também, do desenvolvimento de drogas específicas pesquisadas com rígidos padrões tanto por parte dos investigadores quanto por parte da indústria e fiscalizadas por órgãos oficiais específicos. Uma das molas propulsoras desse tipo de investigação é a busca e descoberta de novas drogas que beneficiarão toda a coletividade.

Não se pode negar que a sociedade se beneficiará com essas investigações se as políticas de saúde pública forem realmente eficazes,

normalizando e socializando o acesso da população a essas descobertas<sup>51</sup>.

Por isso, a integridade na pesquisa, tão falada hodiernamente nas universidades, precisa ampliar seus horizontes para abarcar também a pesquisa clínica. Todos os partícipes desse tipo de investigação precisam ser orientados e cobrados quanto à boa prática nas diversas etapas de seu desenvolvimento, o que permitirá a chegada a íntegros e exitosos estudos.

## Referências

1. Shinkai RS. Integridade na pesquisa e ética na publicação. *Sci Med*. 2011;21(1):2-3.
2. Brasil. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Relatório da Comissão de Integridade de Pesquisa do CNPq [Internet]. Brasília: CNPq; 2011 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1PeyLNu>
3. Garcia CC, Martrucelli CRN, Rossillo MMF, Denardin OVP. Autoria em artigos científicos: os novos desafios. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2010 [acesso 1º nov 2016];25(4):559-67. Disponível: <http://bit.ly/2ArlDRL>
4. Vanz SAS. As redes de colaboração científica no Brasil (2004-2006) [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
5. Domingues E. Autoria em tempos de "produtivismo acadêmico". *Psicol Estud* [Internet]. 2013 [acesso 1º nov 2016];18(2):195-8. Disponível: <http://bit.ly/2AqQvRG>
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [Internet]. [s.l.]: ICMJE; dez 2016 [acesso 20 ago 2017]. Disponível: <http://bit.ly/1ToLU4m>
7. Camanho GL. Editorial: conflito de interesse. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2009 [acesso 1º nov 2016];44(2):1. Disponível: <http://bit.ly/2AE9bAq>
8. Chamon W, Melo Jr LAS, Paranhos Jr A. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2010 [acesso 2 nov 2016];73(2):107-9. Disponível: <http://bit.ly/2ADv6rO>
9. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica. *Rev. bioét. (Impr.)*. 2010;18(1):75-91.
10. ten Have H. Pesquisa médica: como recuperar a confiança. *Medicina CFM: Revista de Humanidades Médicas*. 2014;(5):48-55.
11. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito?. 4ª ed. Rio de Janeiro: Record; 2009.
12. Sanchez OP, Innarelli PB. Desonestidade acadêmica, plágio e ética. *GV Executivo* [Internet]. 2012 [acesso 1º out 2016];11(1):46-9. Disponível: <http://bit.ly/2AOmUp8>
13. Sauthier M, Almeida Filho AJ, Matheus MP, Fonseca PML. Fraude e plágio em pesquisa e na ciência: motivos e repercussões. Referência [Internet]. 2011 [acesso 29 out 2016];3(3):47-55. Disponível: <http://bit.ly/2AII1xN>
14. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. 2013 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1mTMIS3>
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1). 10 jun 1996.
16. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: OMS; 2005 [acesso 2 nov 2016]. 88 p. Disponível: <http://bit.ly/2zJdM0I>
17. Clotet J, Feijó A. Bioética: uma visão panorâmica. In: Clotet J, Feijó AGS, Oliveira MG, coordenadores. *Bioética: uma visão panorâmica*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2005. p. 9-20.
18. Bergel SD. El derecho de acceso a los medicamentos: su reconocimiento y las barreras puestas a su ejercicio. In: Casado M, Luna F, coordenadoras. *Cuestiones de bioética en y desde Latinoamérica*. Navarra: Civitas; 2012. p. 333-48.
19. Rossi F. Enfermedades de alto impacto social, enfermedades olvidadas, medicamentos de alto costo y ARV. In: Bermúdez J, Oliveira MA, Esher A. *Acceso a medicamentos: derecho fundamental, papel del estado*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004. p. 193.
20. Humet C. Responsabilidade social e saúde. In: Casado M. *Sobre a dignidade e os princípios: análise da declaração universal sobre bioética e direitos humanos*. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2013. p. 425-38.

21. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração universal sobre bioética e direitos humanos [Internet]. Paris: OMS; 2006 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1TRJFa9>
22. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals [Internet]. Washington: US Government Printing Office; 1949 [acesso 2 nov 2016]. v. 2, p. 181-2. Disponível: <http://bit.ly/2BFtoUt>
23. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial: princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos [Internet]. Fortaleza: WMA; 2013 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2kgnPpS>
24. Sofaer N, Thiessen C, Goold SD, Ballou J, Getz KA, Koski G *et al.* Subjects' views of obligations to ensure post-trial access to drugs, care, and information: qualitative results from the experiences of participants in clinical trials (EPIC) study. *J Med Ethics* [Internet]. 2009 [acesso 29 out 2016];35(3):183-8. Disponível: <http://bit.ly/2At1oD8>
25. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Análise técnica da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sobre o Projeto de Lei nº 200/2015 [Internet]. 2015 [acesso 16 jun 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2jlvWgM>
26. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(6):710-6.
27. Dainesi SM. Como fazer valer a máxima da ética médica *primum non nocere* ao oferecer continuidade de tratamento com drogas experimentais a pacientes de pesquisa clínica? *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(3):237-8.
28. Schüklenk U, Hare D. Questões éticas na pesquisa internacional e em estudos multicêntricos. *RECIIS.* 2008;2(1 Suppl):S19-30.
29. Brandt AM. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study. *Hastings Cent Rep.* 1978;8:21-9
30. US Government. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principals and guidelines for the protection of human subjects of research [Internet]. 1979 [acesso 2 nov 2016];4-6. Disponível: <http://bit.ly/2uvrnZO>
31. Laranjeira LN, Marcílio CS, Guimarães HP, Avezum Á. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(2):121-3.
32. Zucchetti C, Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. *Rev HCPA.* 2012;32(3):340-7.
33. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 196 versão 2012 [Internet]. 2012 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2ieEDe3>
34. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília; 5 out 1988 [acesso 5 dez 2017]. Disponível: <http://bit.ly/1bJYIGL>
35. Organização das Nações Unidas. Declaração Universal dos Direitos Humanos [Internet]. 1948 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://uni.cf/2sXdl3e>
36. Brasil. Decreto nº 591, de 6 de julho de 1992. Atos internacionais. Pacto internacional sobre direitos econômicos, sociais e culturais. Promulgação [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília, 7 jul 1992 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2AGqQHU>
37. Organização das Nações Unidas. Pacto internacional sobre os direitos civis e políticos [Internet]. 1966 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2zsQSxH>.
38. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração universal sobre o genoma humano e os direitos humanos: da teoria à prática [Internet]. Paris: Unesco; 1997 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2oNe3x4>
39. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração internacional sobre os dados genéticos humanos [Internet]. Paris: Unesco; 2004 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2oDqgUt>
40. Cesar MB, Laranjeira LN, Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. Processos de iniciação em pesquisa clínica: responsabilidades do investigador e do patrocinador. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(2):100-3.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Institucional [Internet]. 2016 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2AnEuit>
42. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. 2015 [acesso 2 nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1L4YIA2>
43. Hossne WS. Dos referenciais da bioética: a vulnerabilidade. *Bioethikos.* 2009;3(1):41-51. p. 48.
44. Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Saúde Reprodutiva Carlos Isaia Filho. Programa de capacitação e harmonização de centros de pesquisa para estudos multicêntricos [Internet]. Porto Alegre: CSRCIF; 2014 [acesso 2 nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2kiZsJq>
45. Steneck NH. Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2006 [acesso 2 nov 2016];12:53-74. Disponível: <http://bit.ly/2idz8MB>
46. Olsen R, Bihlet AR, Kalakou F, Andersen JR. The impact of clinical trial monitoring approaches on data integrity and cost: a review of current literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(4):399-412.
47. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar.* 2006;8(48):17-26.

48. Kipper DJ. Ética na pesquisa envolvendo seres humanos. In: Casado M, Luna F, coordenadoras. Cuestiones de bioética en y desde Latinoamérica. Navarra: Civitas; 2012. p. 349-70.
49. Nova PCR. What changes in research ethics in Brazil: Resolution no. 466/12 of the National Health Council. Einstein [Internet]. 2014 [acesso 1º nov 2016];12(1):vii-x. Disponível: <http://bit.ly/2icTB44>
50. Silva CF, Ventura M, Castro CGSO. Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos. Rev. bioét. (Impr.) [Internet]. 2016 [acesso 1º nov 2016];24(2):292-303. Disponível: <http://bit.ly/2kinapl>
51. Bergel SD. Diez años de la declaración universal sobre bioética y derechos humanos. Rev. bioét. (Impr.) [Internet]. 2015 [acesso 29 out 2016];23(3):446-55. Disponível: <http://bit.ly/2iLgkYS>

#### Participação dos autores

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó foi responsável pela concepção, pesquisa e revisão bibliográfica, bem como pela redação do texto original. Anelise Crippa, Andressa Daron Giordani e Natália Moreira Vieira auxiliaram na revisão bibliográfica e fizeram análise crítica do conteúdo. Carlos Isaia Filho participou na orientação do tema, análise crítica do conteúdo e revisão final do texto. Todos os autores aprovaram a versão final deste artigo.

Recebido: 4.11.2016

Revisado: 1º. 9.2017

Aprovado: 9.10.2017