

UNIVERSIDADE DO VALE DO RIO DOS SINOS  
CIÊNCIAS JURÍDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIREITO  
NÍVEL MESTRADO

**CAROLINA FERNÁNDEZ FERNANDES**

**DIREITO DE ACESSO E DEVER DE FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS  
PÓS-PESQUISA CLÍNICA: UMA AVALIAÇÃO JURÍDICA E BIOÉTICA**

SÃO LEOPOLDO  
2011.

**CAROLINA FERNÁNDEZ FERNANDES**

**DIREITO DE ACESSO E DEVER DE FORNECIMENTO DE MEDICAMENTOS  
PÓS-PESQUISA CLÍNICA: UMA AVALIAÇÃO JURÍDICA E BIOÉTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Direito da Área das Ciências Jurídicas da Universidade do Vale do Rio dos Sinos, para obtenção do título de Mestre em Direito.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo Santiago Culleton

SÃO LEOPOLDO

2011

F363d Fernandes, Carolina Fernández

Direito de acesso e dever de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa clínica: uma avaliação jurídica e bioética / por Carolina Fernández Fernandes, 2011.  
122 f.

Dissertação (Mestrado) — Universidade do Vale do Rio dos Sinos, Programa de Pós-Graduação em Direito, 2011.  
“Orientação: Prof. Dr. Alfredo Santiago Culleton, Ciências Jurídicas”.

1. Direito humanos – Pesquisas clínicas. 2. Direitos humanos – Bioética. 3. Bioética – Perspectiva jurídica. 4. Perspectiva jurídica – Medicamentos experimentais. I. Título.

CDU 340.68

Catálogo na Publicação:  
Bibliotecária: Carla Inês Costa dos Santos - CRB 10/973

## AGRADECIMENTOS

Venho formulando meus agradecimentos desde o dia em que iniciei a escrita da dissertação. Ou melhor, antes disso, quando ainda trabalhava no aperfeiçoamento do meu tema. Acreditava ser, talvez, a tarefa mais fácil dentre todo o trabalho, mas ao iniciar dei-me conta de que talvez fosse a tarefa mais difícil. Não porque o ato de agradecimento seja uma tarefa difícil, mas porque lembrar e citar em agradecimento todas aquelas pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento deste estudo faz-me temer o esquecimento. E principalmente, porque ao longo do mestrado diversas pessoas participaram da minha vida, caminharam ao meu lado ou simplesmente cruzaram meu caminho, presenciando ou participando de pequenos ou de grandes momentos. De qualquer forma, cada uma delas merece um agradecimento. Então antes de agradecer pontualmente, agradeço de forma geral a todas aquelas pessoas que em algum momento e de alguma forma, contribuíram para a elaboração deste trabalho, pois tenho a consciência de que sozinha não teria conseguido.

Em torno de um mês antes de entregar a dissertação, quando ainda estava empenhada no processo de escrita, resolvi me isolar no campo e, ao andar a cavalo, sofri um acidente e quebrei o braço. Durante os 45 dias em que estive engessada recebi a atenção e a dedicação de muitas pessoas e ofertas de ajuda surpreendentes. Meus colegas do mestrado, que se encontravam na mesma fase de escrita que eu se ofereceram para me ajudar a concluir a dissertação, ainda que para sentar-se ao meu lado e digitar por mim. Mesmo que tenha agradecido a cada oferta de ajuda no momento em que era feita, não tive a oportunidade de dizer a emoção que cada palavra me causou. É nesses momentos de fragilidade e dificuldade que compreendemos a importância de um amigo em nossas vidas.

Durante todo o período em que estive imobilizada, apesar da irritação pela dependência e impotência, fui obrigada a trabalhar a humildade e a paciência, o que me trouxe amadurecimento, acima de tudo. Obrigada Mãe, Dinda, e vó Lúbia; manas Jú e Aninha; primas amadas Natália, Marianinha e Maricota; amigas Ana Paula e Manu: pelos banhos, curativos, consolos e distração. Obrigada Junior, pelas caronas, pelas horas na sala de espera do médico e pelo carinho desmedido que supera as palavras e o tempo.

Agradeço, aos professores do Programa de Pós-Graduação em Direito da Unisinos, porque de cada um deles extrai algum conhecimento, e também às funcionárias da Secretaria do PPGD, Vera Loebens e Heloísa Rodrigues, por toda assistência, respaldo e ajuda. Mas agradeço em especial ao meu orientador, Prof. Dr. Alfredo Culleton pela confiança em mim depositada e pela liberdade de trabalho que me conferiu. Sua postura me proporcionou os principais elementos para o amadurecimento desta dissertação.

Agradeço à Professora Sandra Regina Martini Vial, com quem aprendi, principalmente, que a família é e sempre deve ser a nossa principal preocupação. E que o sucesso de um profissional depende diretamente de ser uma única pessoa, aquela que não teme expor sua condição humana de dúvidas, de temor e de fragilidade. Pois sendo mais do que mestre de seus alunos, mas um pouco de amiga e de mãe, despertou-me a coragem, recarregou-me as forças e estimulou-me a crescer.

Agradeço aos amigos conquistados ao longo dos dois anos de mestrado, colegas que se tornaram fundamentais em minha vida, especialmente Ana Paula Atz, Rafaela Giongo, Ana Carolina Sefrin, Simone Martins, Gabrielle Kölling, Leonardo Subtil e Ariel Koch Gomes. Colegas que por vezes esqueceram suas próprias dificuldades para auxiliar na dificuldade dos outros, formando uma turma solidária e preocupada. Com cada um de vocês aprendi algo diferente, como a tolerância, o respeito às diferenças, o desprendimento, o esforço e principalmente o companheirismo, nos bons e maus momentos. Agradeço a vocês certa do sucesso que os espera.

Agradeço ao Prof. Dr. José Roberto Goldim, pela iniciação na pesquisa, pela ajuda na elaboração do tema, do projeto e da dissertação; por disponibilizar-me toda a estrutura necessária ao desenvolvimento do estudo e por todo o auxílio que me prestou, principalmente pelas tardes de trabalho que me dedicou. Agradeço, igualmente, a todos os colegas do LAPEBEC - Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na Ciência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, equipe que me ensinou o verdadeiro significado da interdisciplinaridade, e a lição de que mesmo a insignificância dos meus conhecimentos pode importar ao conhecimento de outros.

Agradeço à minha mãe e a meu pai. Mãe, tu que estiveste ao meu lado em todos os momentos, suportando minhas crises de insegurança, de medo, de indecisão, de mau-humor, sempre com paciência, amor, carinho e compreensão. Pelas leituras interessadas de meus textos, ainda que o tema nada signifique pra ti. Mas principalmente, pelas noites e madrugadas que sentaste ao meu lado em silêncio apenas para me fazer companhia enquanto

eu escrevia. Não há no mundo recompensa para a tua dedicação. Pai, meu exemplo e ideal de integridade, moralidade e profissionalismo; pelo apoio irrestrito e pela confiança que sempre depositas em mim. Por apostar mais na minha carreira do que na tua própria vida, por acreditar que posso ser mais do que eu mesma planejo e por me incentivar a ser cada vez melhor. É o brilho do teu olhar para as minhas vitórias que me faz seguir em frente.

Agradeço a ti, Marcinha. Mais do que tia, amiga; mais do que amiga, orientadora; mais do que orientadora, mestre; mais do que mestre, exemplo. Tu és para mim um exemplo de superação e de determinação. Exemplo de mulher corajosa, que ao fazer uma escolha, ainda que perceba seu erro, resigna-se e segue em frente até cumprir seu objetivo, pois “mais do que saber entrar, é preciso saber sair”. Minhas conquistas acadêmicas eu devo a ti.

Agradeço a toda a minha família, aquela de sangue e aquela de coração: às minhas avós pelo exemplo de força e superação; às minhas irmãs, por tornarem minha vida cheia de significado e alegria; às minhas tias, tios e primas, em especial à Natália, pelo apoio constante, pela torcida interessada e pelo carinho descomprometido; aos meus dindos pelo amor incondicional e o aconchego do lar. Enfim, a todos e por tudo: a existência de vocês é o motivo da minha.

Agradeço, ainda, aos meus amigos, em especial ao Junior, Manoela, Larissa e Júlia, por todo o carinho proporcionado, pela compreensão das ausências, pelas ligações, e até mesmo pelas cobranças. Ter vocês em minha vida faz de mim alguém melhor. Agradeço também a uma grande amiga, Mercedes, verdadeiro referencial de luta, de coragem, de vontade de viver, de lealdade e de entrega. Mulher que me ensinou que para amar não existem medidas, e que por mais dolorosas que possam ser algumas passagens da vida, sempre vale a pena viver.

Agradeço à minha amiga e sócia, Cristina Benedetti, por estar ao meu lado antes, durante e depois de todo este processo; por ser uma amiga fiel, ou mais do que amiga, uma irmã; por ter confiado em mim como à poucos e principalmente por ter me ensinado que a diferença não importa quando se tem amor.

Finalmente, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e ao Programa de Pós-Graduação em Direito da à Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, pela bolsa de estudos que me foi concedida e por ter acreditado em minha capacidade para o desenvolvimento deste trabalho.

Ninguém é tão grande que não possa aprender,  
nem tão pequeno que não possa ensinar.

(Píndaro de Beozia)

## RESUMO

O presente trabalho tem por objetivo estudar, por uma perspectiva jurídica e bioética, o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, e o dever de fornecimento. O problema ora enfrentado parte do momento em que a pesquisa é concluída, quando o patrocinador do estudo contabiliza e recolhe a medicação experimental remanescente, cessando o fornecimento do produto aos sujeitos de pesquisa, que, conseqüentemente, tem o tratamento paralisado. No caso destes sujeitos de pesquisa terem apresentado um quadro de melhora clínica ou terem auferido benefícios em razão do tratamento experimental, a suspensão do tratamento pode significar a ocorrência de danos à pessoa. Portanto, assevera-se que os sujeitos de pesquisa, em razão de sua participação no estudo, sucedida pelo alcance de benefícios com o tratamento experimental, detém o direito de acesso ao medicamento estudado em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica. Partindo-se da constatação de que a relação de pesquisa dá origem a uma relação jurídica negocial tipicamente contratual entre os sujeitos de pesquisa, o patrocinador do estudo, o pesquisador responsável e a instituição de pesquisa, o dever de fornecimento de medicação em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica constitui-se como uma obrigação *post pactum finitum* fundamentada na existência dos deveres pós-contratuais de solidariedade, proteção e lealdade, resultantes da boa-fé objetiva contratual.

Palavras-chave: pesquisa clínica; medicamentos experimentais; dever de fornecimento; sujeitos de pesquisa; termo de consentimento livre e esclarecido; negócio jurídico; obrigação *post pactum finitum*.

## RESÚMEN

El presente trabajo tiene por objetivo estudiar, por una perspectiva jurídica y bioética, el derecho de acceso a medicamentos en fase de post investigación clínica farmacológica, y el deber de fornecimiento. El problema que se enfrenta parte del momento en que la investigación se ve concluída, cuando el patrocinador de la investigación contabiliza y recoge la medicación experimental remanente, interrumpiendo el fornecimiento del producto a los sujetos de investigación, que, consiguiente, tienen paralizado el tratamiento. En caso de estos sujetos de investigación presentaren un cuadro de mejoría clínica o que tengan auferido beneficios en razón del tratamiento experimental, la suspensión del tratamiento puede significar la ocurrencia de daños a la persona. Para tanto, se asegura que los sujetos de investigación, por ocasión de su participación en el estudio, sucedida por el alcance de beneficios con el tratamiento experimental, detienen el derecho de acceso al medicamento estudiado en fase de post-investigación clínica farmacológica. Partiendo de la constatación de que la relación de investigación dá origen a una relación jurídica negocial típicamente contractual entre los sujetos de investigación, el patrocinador del estudio, el investigador responsable y la institución de investigación, el deber de fornecimiento de la medicación en la fase de post investigación clínica farmacológica constituyese como una obligación *post pactum finitum* fundamentada en la existencia de deberes post contractuales de solidaridad, protección y lealdad, resultantes de la buena-fé objetiva contractual.

Palabras-clave: investigación clínica; medicamentos experimentales; deber de fornecimiento; sujetos de investigación; termo de consentimiento libre y esclarecido; negocio jurídico; obligación *post pactum finitum*.

**LISTA DE SIGLAS**

AMM – Associação Médica Mundial

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CCB – Código Civil Brasileiro

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CIOMS – Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CNS – Conselho Nacional de Saúde

DoH – Declaração de Helsinki

FDA – Food and Drug Administration

MS – Ministério da Saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

LOS – Lei Orgânica do SUS

PCLE – Processo de Consentimento Livre e Esclarecido

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PMDCE – Política de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>11</b>
<b>I OS ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS NO BRASIL: ASPECTOS JURÍDICOS.....</b>	<b>17</b>
<b>1. PROTOCOLOS DE ENSAIOS CLÍNICOS, MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS E PESQUISAS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS: DELIMITAÇÕES CONCEITUAIS .....</b>	<b>17</b>
1.1 Ensaio Clínico Com Medicamentos Experimentais: Conceitos e Pressupostos Essenciais..	17
1.1.1 Conceitos .....	20
1.1.2 Pressupostos.....	27
1.1.3 Princípios .....	32
1.2 Constatação empírica: deveres e direitos comumente relacionados nos contratos de pesquisa clínica com medicamentos experimentais .....	41
1.2.1 Os sujeitos envolvidos na relação, seus direitos e seus deveres .....	41
1.2.2 As cláusulas contratuais mais frequentes nos protocolos de pesquisa clínica com medicamentos experimentais: dos deveres principais aos deveres acessórios .....	45
<b>2. RELAÇÃO JURÍDICA DOS SUJEITOS ENVOLVIDOS NAS PESQUISAS CLÍNICAS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS .....</b>	<b>50</b>
2.1. A relevância do consentimento livre e esclarecido .....	51
2.1.1. O TCLE como instrumento de formalização da vontade negocial .....	54
2.1.2. Particularidades jurídicas da relação negocial estabelecida.....	57
2.2. O dever de informar e o direito de ser informado: implicações jurídicas e bioéticas.....	60
2.2.1. O consentimento informado: apenas um documento? .....	64
<b>II PARTE A responsabilidade dos sujeitos envolvidos em pesquisas clínicas com medicamentos experimentais: aspectos jurídicos e bioéticos.....</b>	<b>69</b>
<b>1 A limitação de acesso a medicamentos experimentais: fase pós-pesquisa clínica .....</b>	<b>69</b>
1.1 O agir prudente e a ética da responsabilidade de Hans Jonas .....	71
1.2 Os riscos conhecidos e possíveis benefícios e o monitoramento dos eventos adversos.....	78
1.2.1 Comitês de Ética em Pesquisa .....	78
1.2.2 Eventos adversos e risco em pesquisa .....	82
1.3 Estudo e montagem das categorias de análise a partir da constatação empírica: os medicamentos de acordo com a fase de pesquisa, ao uso e a prevalência da doença na população. ....	85
<b>2 Deveres do patrocinador do estudo .....</b>	<b>88</b>
2.1. O dever de fornecimento .....	90
2.2. Expressão do dever de fornecimento de medicamento pós-pesquisa clínica farmacológica ...	96
2.2.1. Estágios de Acesso e Uso do Fármaco .....	96
2.2.1.1. Estágio 1 de acesso .....	99
2.2.1.2. Estágio 2 de acesso .....	101
2.2.1.3. Estágio 3 de acesso .....	102
2.3. A participação estatal nas pesquisas clínicas farmacológicas .....	105
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>109</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>115</b>

## INTRODUÇÃO

O tema escolhido para ser desenvolvido neste trabalho, o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica e o dever de fornecimento, traduz uma preocupação com a adequação ética das condutas dos sujeitos envolvidos em cenários de pesquisas clínicas. O bem estar dos sujeitos de pesquisa antes, durante e após sua participação neste tipo de estudos, apesar de ser objeto de regulamentação ética e normativa em nível nacional e internacional, é um tema que ainda merece ser explorado por sua complexidade e importância.

O que se propõe com o desenvolvimento deste trabalho é justificar ética e juridicamente a existência do dever de fornecimento de medicamento pesquisado, em fase de pós-pesquisa farmacológica. Para tanto, assevera-se que os sujeitos de pesquisa, em razão de sua participação no estudo, sucedida pelo alcance de benefícios com o tratamento experimental, detém o direito de acesso ao medicamento estudado em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica.

Assim entendido, o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica eclode com a participação de um indivíduo em pesquisa clínica com medicamentos experimentais, na qualidade de sujeito de pesquisa; justifica-se sempre que o paciente, sujeito de pesquisa, puder auferir com o tratamento experimental, benefícios que justifiquem os riscos envolvidos em sua participação; e fundamenta-se na relação de confiança criada entre as partes envolvidas em cenários de pesquisa clínica farmacológica e no dever de proteção para com o sujeito de pesquisa.

Por sua vez, o dever de fornecimento de medicamentos a sujeitos de pesquisa em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica origina-se na obrigação de distribuir os benefícios após

o encerramento da pesquisa. Este dever principia com o encerramento do estudo, quando *a priori* o sujeito de pesquisa passa a não ter mais acesso à medicação pesquisada e somente se encerra quando cessa a necessidade de acesso pelo sujeito de pesquisa.

O acesso a medicamentos pode ocorrer tradicionalmente de duas formas: na assistência, desde que seu uso esteja autorizado previamente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA; e na pesquisa, enquanto sujeito de pesquisa, em estudos clínicos aprovados pelos Comitês de Ética em Pesquisa e, em alguns casos, também pela CONEP, em razão de pesquisas que tenham por objetivo testar a segurança, tolerância ou eficácia de medicamentos que ainda não estão autorizados para comercialização pela agência reguladora, no caso do Brasil pela ANVISA.

Em geral, as pesquisas clínicas<sup>1</sup> envolvendo seres humanos seguem diretrizes e procedimentos específicos. Da análise das resoluções 196/96<sup>2</sup> e 251/97<sup>3</sup> do Conselho Nacional de Saúde, e ainda, do Manual de Boas Práticas Clínicas do MERCOSUL<sup>4</sup>, extraí-se que os estudos que envolvem novas drogas podem ser classificados em duas etapas: a pré-clínica (realizada em modelos celulares e animais) e a clínica (realizada em seres humanos).

Os dados que justificarão a necessidade de envolvimento de seres humanos em protocolos de pesquisa são gerados a partir dos resultados obtidos na etapa da pesquisa pré-clínica<sup>5</sup>. Estes resultados deverão apontar a relevância das descobertas, bem como quais as possíveis aplicações terapêuticas do medicamento e, ainda, prever alguns dos riscos decorrentes do uso da medicação.

As pesquisas clínicas farmacológicas são comumente caracterizadas por se desenvolverem por meio de 4 fases que, de forma sucessiva e escalonada e, com níveis crescentes de complexidade e exposição dos sujeitos à medicação experimental, se definem pelos níveis de descobertas sobre os efeitos da nova droga, pelos objetivos específicos de cada estudo, pelo delineamento previsto a ser utilizado e pelo número de participantes e

---

<sup>1</sup> “Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(s) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.” (EMEA, 1997) Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acessado em 10/10/2008.

<sup>2</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>3</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97 – Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>4</sup> MERCOSUL GMC. Boas Práticas Clínicas, 1996.

<sup>5</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97 – Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

características dos mesmos<sup>6</sup>. Neste tipo de estudo a participação de seres humanos como sujeitos de pesquisa é fundamental, podendo envolver indivíduos sadios ou portadores da característica específica para qual o medicamento está sendo testado.

No caso das pesquisas clínicas farmacológicas envolverem a participação de indivíduos portadores das características específicas de indicação do medicamento, pode ocorrer destes sujeitos apresentarem melhoras e benefícios aparentes durante a sua participação no respectivo estudo em razão do tratamento experimental. Com o final da pesquisa e a retirada do medicamento experimental poderão ocorrer danos à pessoa, tais como regressão do estado clínico. O acesso ao medicamento pesquisado passa a ser o meio de se garantir a integridade do sujeito de pesquisa e a proteção de sua saúde e dignidade.

O dever de fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa farmacológica é, assim, um dever que se estende para além da aprovação do medicamento para comercialização pela ANVISA, e não se limita apenas ao patrocinador do estudo. A expressão do dever de fornecimento do produto se dá pelo estágio de acesso e uso do fármaco. Enquanto que o uso se refere a ser contínuo ou não contínuo, o estágio de acesso se refere ao momento em que o dever de fornecimento se manifesta. O primeiro estágio de acesso se dá no período compreendido entre o fim da pesquisa clínica farmacológica, ou seja, após a fase 3, e a aprovação e liberação da medicação para comercialização pela ANVISA. O segundo estágio de acesso fica compreendido entre o início da comercialização da medicação com a proteção da patente e se estende até a quebra da patente, momento em que se inicia o estágio 3 de acesso, que por sua vez prolonga-se pelo tempo que durar a indicação terapêutica para tratamento.

Para analisar especificamente a expressão do dever de fornecimento de medicação em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, foram construídas categorias de análise com base na fase de pesquisa em que se encontra o estudo do medicamento, o momento da participação dos sujeitos da pesquisa, a avaliação da relação risco/benefício, da relação custo/risco/benefício, da prevalência da doença ou estado associado à prescrição de uso deste fármaco, e o tipo de uso ser contínuo ou não contínuo.

Do cruzamento destas informações identificaram-se 72 cenários de acesso e fornecimento de medicação em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, sendo que destes 72 cenários, 54 são distintos, apresentando características e indicações próprias. Do

---

<sup>6</sup> Como os resultados se dão de forma sucessiva e escalonada, a fase subsequente dependerá dos resultados obtidos na fase anterior para ser iniciada.

cruzamento dos 72 cenários com os três estágios de acesso identificaram-se 216 situações de fornecimento, com 5 possíveis desfechos, de acordo ao quadro abaixo.

72 cenários x 3 estágios de acesso e uso do medicamento		
216 situações de acesso e fornecimento		
5 desfechos possíveis		
Fases I, II e III de pesquisa	Fornecimento contra-indicado	R>b (risco supera o benefício)
Estágio 1 de acesso e uso	Responsabilidade do Patrocinador pelo fornecimento	Impossibilidade de acesso – único fornecedor
Estágio 2 de acesso e uso	Responsabilidade do detentor da patente pelo fornecimento	Proteção da patente – privilégio social pela invenção
Estágio 3 de acesso e uso	Responsabilidade dos fabricantes do produto pelo fornecimento	Compartilhamento do ônus – relação de possibilidade x existência do produto
Estágios 2 e 3 de acesso e uso	Necessidade de analisar a relação custo/benefício de fornecimento	Prevalência da doença na população: sujeitos de pesquisa equivalem aos consumidores – ausência de mercado

Quadro 1 – Caracterização de cenários e características associadas ao direito de acesso e ao dever de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa clínica.

Fonte: Autor

O primeiro desfecho possível refere-se à fase de pesquisa em que se encontra o estudo do medicamento, podendo ser a fase I, II ou III. Em qualquer uma destas fases, sempre que os riscos superarem os benefícios envolvidos, o fornecimento do medicamento é contra-indicado.

Os outros 4 desfechos (2, 3, 4 e 5) relacionam-se ao estágio de acesso e uso do fármaco: o desfecho 2 manifesta-se no estágio 1 de acesso e uso do medicamento, quando identifica-se o dever de fornecimento por parte do patrocinador do estudo; o desfecho 3 manifesta-se no estágio 2 de acesso e uso do medicamento, quando identifica-se o dever de fornecimento por parte do detentor da patente do medicamento; o desfecho 4 revela-se no

estágio 3 de acesso, quando o dever de fornecimento passa a ser dos fabricantes do produto, após a liberação da patente do medicamento; e por último, o desfecho 5 revela-se nos estágios 2 e 3 de acesso e uso do fármaco, quando ainda que haja indicação para fornecimento do medicamento, surge a necessidade de se analisar a relação custo/benefício do fornecimento, a fim de não inviabilizar a comercialização do produto.

O desenvolvimento das hipóteses de acesso e fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, por meio da montagem das categorias de análise, decisivas para o aperfeiçoamento deste estudo, foi possível pela colaboração do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), por meio do Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética na ciência – LAPEBEC, que possibilitou a coleta dos dados constantes dos contratos de pesquisas clínicas farmacológicas, fundamentais à sua conclusão. Esta coleta foi realizada como parte do projeto de pesquisa Avaliação de Projetos de Pesquisa: Aspectos Éticos, Metodológicos e Legais, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA (CEP/HCPA).

Igualmente, foi na mesma instituição que surgiu o interesse pelo desenvolvimento da pesquisa acerca do direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica e o dever de fornecimento, interesse despertado pela prática da pesquisa no Laboratório de Pesquisa em Bioética e Ética da Ciência – LAPEBEC, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mas foi o ingresso no curso de Mestrado do Programa de Pós Graduação em Direito da Universidade do Vale do Rio dos Sinos – UNISINOS, que possibilitou seu desenvolvimento, em virtude do acolhimento da instituição e o aporte financeiro da CAPES.

O trabalho adéqua-se à linha de pesquisa Sociedade, Novos Direitos e Transnacionalização do programa de Mestrado em Direito Público, por abordar um tema que envolve a interface entre diferentes áreas do conhecimento, como o direito, a medicina, a farmácia e a filosofia.

A abordagem metodológica utilizada no trabalho é a bioética e dedutiva, já que se partiu do levantamento de bibliografia referente ao tema em diversas áreas do conhecimento, da análise da legislação nacional e internacional direta ou indiretamente relacionada para a confirmação ou refutação das hipóteses formuladas no projeto da dissertação, o que só foi possível mediante a interface de conhecimentos adquiridos nas diferentes áreas pesquisadas. Quanto à técnica de pesquisa, optou-se por utilizar a qualitativa, por ser a técnica adequada à revisão bibliográfica e a análise de documentos e contratos.

Os objetivos propostos foram alcançados por meio da conjugação de dois diferentes métodos, o que é possível no trabalho qualitativo. A investigação histórica foi utilizada para resgatar a normatização no Brasil acerca das pesquisas clínicas, especificamente a farmacológica e, também, buscar as origens da regulamentação da atividade em âmbito internacional, enquanto que o método estruturalista propiciou estudar o problema concretamente, por meio da relação de diversos conceitos e teorias de diversas disciplinas, formando uma unidade de análise capaz de responder o problema enfrentado<sup>7</sup>.

Para desenvolver o tema proposto esta dissertação foi estruturada em duas partes, cada uma com dois capítulos. A primeira parte trata dos aspectos jurídicos das pesquisas clínicas farmacológicas. Em seu primeiro capítulo foram traçados seus conceitos, pressupostos e princípios, além da interpretação e descrição dos dados coletados em contratos de pesquisa clínica firmados durante o ano de 2009 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. No segundo capítulo o foco foi a identificação da relação jurídica dos sujeitos envolvidos em pesquisas clínicas farmacológicas, como uma relação jurídica negocial e a análise da relevância do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como instrumento da formalização da vontade negocial das partes.

A segunda parte da dissertação aborda os aspectos jurídicos e bioéticos associados à responsabilidade dos sujeitos envolvidos nas pesquisas clínicas farmacológicas. Para tanto, o primeiro capítulo destina-se a justificar a limitação do acesso a medicamentos experimentais apenas a ex-sujeitos de pesquisa, na fase da pré-comercialização, com base no agir prudente e na ética da responsabilidade de Hans Jonas, além de uma análise dos riscos e benefícios envolvidos na execução de uma pesquisa clínica farmacológica e notas acerca do monitoramento dos eventos adversos. É neste capítulo, também, que aparece a montagem e a explicação das categorias de análise para acesso e fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, de acordo à fase de pesquisa, ao tipo de uso, à prevalência da doença na população e na relação custo/benefício.

No segundo capítulo são especificados os aspectos concernentes ao dever de fornecimento, identificando-se a quem cabe o dever, em que momento se expressa e o tempo pelo qual perdura, a partir da montagem das categorias de análise constantes do primeiro capítulo. Por último identifica-se a participação estatal nas pesquisas clínicas farmacológicas, a fim de destacar a importância da criação e investimento em políticas públicas de saúde sobre medicamentos.

---

<sup>7</sup> BAQUERO, Marcello. A pesquisa quantitativa nas Ciências Sociais. Porto Alegre: UFRGS, 2009.

## **I OS ENSAIOS CLÍNICOS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS NO BRASIL: ASPECTOS JURÍDICOS**

### **1. PROTOCOLOS DE ENSAIOS CLÍNICOS, MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS E PESQUISAS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS: DELIMITAÇÕES CONCEITUAIS**

*“A ética não é um creme amorfo que amiúde se estende na torta da ciência. É o lugar privilegiado de uma harmonia entre o homem de hoje e seu fantasma de amanhã; o regulador de nossos desejos delirantes de ser o que nos tornaremos.”*

*Jacques Testart*

#### **1.1 Ensaio Clínico Com Medicamentos Experimentais: Conceitos e Pressupostos Essenciais**

A Constituição da República Federativa do Brasil normatiza como um de seus fundamentos a proteção da dignidade da pessoa humana<sup>8,9</sup>, garantindo, ainda, a todos os

---

<sup>8</sup> CRFB - Artigo 1º, inciso III da CF de 1988: “A República Federativa do Brasil, formada pela união indissolúvel dos Estados e Municípios e do Distrito Federal, constitui-se em Estado Democrático de Direito e tem como fundamentos: III - a dignidade da pessoa humana;”.

<sup>9</sup> Acerca da insuficiência da mera posituação do princípio da dignidade da pessoa humana conclui Vicente Barreto dizendo que “o cerne dos direitos humanos, o princípio da dignidade humana, em um sistema positivo do direito, dissociado de valores morais, que procure unicamente na *lei nacional* a previsibilidade e a solução para todos os conflitos sociais, não seria suficiente para protegê-los diante das diversas violações cometidas. Isso porque as brutalidades perpetradas durante o século XX foram reguladas em leis, que compunham os

brasileiros e estrangeiros residentes no País o Direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade<sup>10</sup>. Assegura, ainda, como um dos direitos sociais, a saúde<sup>11</sup>, sendo um dever do Estado na mesma proporção em que é direito de todos<sup>12</sup>.

A garantia do direito à saúde pressupõe a criação de políticas sociais e econômicas<sup>13</sup> por parte do Estado. Tais políticas incluem a criação de normas para proteção de todos os interesses que se refiram à proteção da saúde<sup>14</sup>, inclusive por meio de regulamentações, fiscalização e controle das relações públicas e privadas que envolvam ações e serviços de saúde<sup>15</sup>.

Os estudos clínicos com medicamentos experimentais são um dos meios pelo qual se pode garantir o direito de acesso à saúde, já que são ações de relevância pública que dizem respeito diretamente à saúde e ao desenvolvimento científico. São, portanto, de importante necessidade, e ocupam hoje um significativo espaço na economia mundial<sup>16</sup>.

O desenvolvimento de novas medicações, mais pontuais ao tratamento de doenças e menos agressivas ao organismo humano, importa na melhora da qualidade de vida da população no âmbito do atendimento clínico e no aumento da expectativa de vida das pessoas que os utilizam.

Indiscutivelmente, medicamentos são produtos essenciais a diversas pessoas, por esta razão a importância do desenvolvimento de pesquisas que busquem aprimorar medicamentos propriamente ditos; ou seja, aperfeiçoando seus efeitos, evidenciando suas características e

---

ordenamentos jurídicos vigentes dos Estados totalitários. Basta lembrar que os nazistas, acusados de crimes contra a humanidade, tinham como argumento de defesa a justificativa de que os seus atos resultaram do estrito cumprimento da lei, sendo os acusados apenas peças na engrenagem estatal, criada pela ordem positiva do 3º Reich.” BARRETO, Vicente de Paulo. Direitos Humanos, Democracia e Globalização *in* 20 anos de Constituição: Os direitos Humanos entre a Norma e a Política. Org. Lenio Luiz Streck, Vicente de Paulo Barreto e Alfredo Santiago Culleton. São Leopoldo: Oikos, 2009.

<sup>10</sup> CRFB – Artigo 5º Todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade, nos termos seguintes:

<sup>11</sup> CRFB - Art. 6º São direitos sociais a educação, a saúde, a alimentação, o trabalho, a moradia, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância, a assistência aos desamparados, na forma desta Constituição.

<sup>12</sup> CRFB – Art. 196. A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

<sup>13</sup> *Idem Ibidem*.

<sup>14</sup> CEZAR, Denise Oliveira. Obrigação de Fornecimento do Medicamento após a Conclusão de Pesquisa. Tese de doutorado defendida pelo Programa de Pós-Graduação em Direito da Faculdade de Direito da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: 2009. Pg. 39.

<sup>15</sup> CRFB – Art. 197. São de relevância pública as ações e serviços de saúde, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle, devendo sua execução ser feita diretamente ou através de terceiros e, também, por pessoa física ou jurídica de direito privado.

<sup>16</sup> SCHERER, Frederic M. La nueva estructura de la industria farmacêutica, em los medicamentos ante las nuevas realidades económicas. Compiladores Félix Lobo e Germán Velásquez. Madrid: Civitas, 1997.

mensurando o raio de alcance de sua ação. É este, talvez, o maior desafio para a indústria farmacêutica. Entretanto, para que essas novas medicações sejam desenvolvidas e possam oferecer níveis de segurança e de eficácia aceitáveis, é necessária a realização de experimentos, testes, avaliações dos riscos agregados e dos desconhecidos, a fim de verificar a segurança do medicamento, e garantir o controle público, através, por exemplo, do exercício normativo e regulamentar em defesa da saúde pública<sup>17</sup>.

É fato que ter em mente que novos fármacos não são necessariamente sinônimo de avanço terapêutico, já que nem todo fármaco oferece sempre um resultado positivo, fazendo-se imperioso realização de ensaios clínicos organizados e abrangentes, tanto do ponto de vista geográfico, como do ponto de vista populacional<sup>18</sup>. Os ensaios clínicos com novos fármacos são fundamentais para o desenvolvimento científico, e por isso é que devem, os ensaios clínicos, seguir marcos legais e éticos que visem prioritariamente a proteção dos seres humanos envolvidos, devendo, igualmente, sofrer um controle efetivo em seu desenvolvimento por parte do poder público<sup>19</sup>.

A humanidade deve salvaguardar os Direitos Humanos como valores absolutos em relação à realização de pesquisas científicas envolvendo seres humanos, assim como de expectativas de uso assistencial, com o objetivo de inibir abusos, aqui incluído o cuidado e respeito aos animais e a natureza.<sup>20</sup>

Desta forma, faz-se relevante compreender o processo de desenvolvimento dos estudos clínicos com medicamentos experimentais é fundamental. Sabe-se que estes estudos são fundamentais para que se possam alcançar, satisfatoriamente, o controle público de novos

---

<sup>17</sup> BARROS, José Augusto Cabral de. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Brasília: UNESCO, 2004. Pg. 13-14.

<sup>18</sup> *Ibid.*, p. 14.

<sup>19</sup> Acerca do tema refere CEZAR, que “Com a criação das patentes e conseqüente garantia de fruição econômica da descoberta de um novo medicamento, o investimento na indústria farmacêutica orientou a investigação científica, com poucas exceções, para a política de “probar cualquier frasco a tu alcance en el estante”, que foi causadora de danos e demonstrou a necessidade de especial controle do desenvolvimento e comercialização dos medicamentos.”. CEZAR, *Op. Cit.*, p. 40.

<sup>20</sup> Fernandes, M. S. *Uma abordagem jurídica e bioética sobre as patentes relacionadas às células-tronco humanas*. Tese de Doutorado, defendida pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Direito da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008, p. 171.

fármacos. Passamos, então, ao conhecimento do processo e do cenário que envolve os ensaios clínicos de medicamentos experimentais.

### 1.1.1 Conceitos

Os ensaios clínicos com medicamentos experimentais são pesquisas que envolvem a participação de seres humanos, com o objetivo de testar a segurança, tolerância ou eficácia, de medicamentos que ainda não estão autorizados para comercialização pela ANVISA<sup>21</sup>. Por envolverem a participação de seres humanos como sujeitos de pesquisa, os ensaios clínicos são objetos de regulamentação nacional e internacional, seja por meio de portarias, resoluções ou diretrizes éticas<sup>22</sup>.

Em virtude dos ensaios clínicos com medicamentos experimentais provocarem, para sua execução, a interface entre diversas áreas de conhecimento, como por exemplo, o Direito, a Medicina, a Farmacologia, explicar como se desenvolvem os ensaios clínicos com medicamentos experimentais no Brasil é uma tarefa que ultrapassa a simples descrição de seus conceitos e processo de desenvolvimento, já que depende também de uma análise normativa e de diretrizes éticas nacionais e internacionais<sup>23,24</sup>. Entretanto, para que esta análise possa ser feita, alguns conceitos basilares devem ser traçados.

---

<sup>21</sup> A ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária foi instituída pela Lei 9782/99, e tem por uma de suas finalidades a promoção da proteção da saúde da população.

<sup>22</sup> À título meramente exemplificativo, já que os marcos regulatórios serão explorados no decorrer do trabalho, citam-se apenas alguns dos principais documentos que regulam a atividade de pesquisa com novos fármacos: Código de Nuremberg; Declaração de Helsinkí; Boas Práticas Clínicas (a nível internacional), e Resolução CNS 251/97; Resolução CNS 01/88; Resolução CNS 196/96; Lei 6360/76; Lei 9782/99 (a nível nacional). Ressalta-se, entretanto, que todas estas Resoluções nacionais foram incorporadas pelo Regulamento do Sistema Único de Saúde – SUS, de n.º 2048/2009, que tem como previsão para entrada em vigor o ano de 2012.

<sup>23</sup> O Brasil é signatário dos três principais documentos internacionais que regulamentam pesquisas com seres humanos: Código de Nuremberg - NMT. Nuremberg Military Tribunals, 1949. Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals. Control Council Law 1949;10(2):181-182.; Declaração de Helsinkí - WMA. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1997. Declaration of Helsinkí: Recommendation guiding physicians in biomedical research involving humans subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acesso em: 8/03/10. e Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos - CIOMS. Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. **Diretrizes Éticas Internacionais para a pesquisa Biomédica em Seres Humanos**. São Paulo: Edições Loyola, 2004.

<sup>24</sup> Em um primeiro momento pode causar estranheza aos leitores da área jurídica um tópico meramente descritivo destinado especificamente a explicar conceitos técnicos acerca de protocolos de ensaios clínicos com

A definição de ensaio clínico, utilizada pela ANVISA é:

Qualquer investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto(s) e/ou identificar reações adversas ao produto(os) em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia.<sup>25</sup>

Os ensaios clínicos com medicamentos experimentais são aqueles que têm por objetivo testar a eficácia ou segurança de um medicamento em fase final de pesquisa ou também, no caso dos medicamentos já comercializados para uma determinada finalidade, testá-la para outra. Por esta razão, os medicamentos em teste, geralmente, não são registrados no órgão fiscalizador respectivo, como é o caso no Brasil e ANVISA. No caso dos medicamentos já comercializados para uma finalidade, os ensaios clínicos têm por objetivo testar o uso de outra modalidade e ou indicações do medicamento, por exemplo para alterar as doses distintas daquelas para qual se obteve a liberação ou mesmo alterar o escopo de abrangência<sup>26</sup>.

Contudo, o ensaio clínico somente ocorre a partir do encerramento da etapa<sup>27</sup>, denominada de ensaio pré-clínico, realizada em modelos celulares e animais<sup>28</sup>. Esta etapa é de suma importância ao desenvolvimento da pesquisa, já que é nesta etapa que os dados serão coletados e analisados, justificando ou não a necessidade de envolvimento de seres humanos em protocolos de pesquisa<sup>29</sup>.

---

medicamentos experimentais. Entretanto, esta opção, pode-se denominar de metodológica, justifica-se pela importância que estas explicações preliminares terão para o alcance dos objetivos propostos.

<sup>25</sup> Brasil ANVISA. Pesquisa Clínica: considerações e definições para pesquisa clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em 12/05/2010.

<sup>26</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>27</sup> “As pesquisas clínicas deverão ser precedidas por estudos pré-clínicos, podendo-se começar as pesquisas em Farmacologia Clínica no momento em que os resultados de tais estudos permitam inferir que os riscos para a saúde das pessoas envolvidas sejam previsíveis e não significativos.” Princípios Gerais. MERCOSUL GMC. Resolução 129/96 - Boas Práticas Clínicas, 1996.

<sup>28</sup> Ver quadro 1.

<sup>29</sup> Brasil ANVISA. Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em: 14 mai. 2010.

O envolvimento de seres humanos em pesquisa não pode e não deve ser uma escolha indiscriminada, mas sim deve ser a última alternativa. Neste sentido dispõe o documento, denominado Boas Práticas Clínicas, entre os seus princípios gerais, preceituando que em ensaios clínicos que envolvam a participação de seres humanos, o bem estar e a integridade física e psicológica dos sujeitos de pesquisa deve prevalecer ao interesse da ciência e da comunidade. Aliás, o benefício do sujeito de pesquisa deve ser o interesse primário de qualquer estudo<sup>30,31,32</sup>.

Igualmente, é central a preocupação com a proteção da dignidade do sujeito de pesquisa em diretrizes éticas, resoluções, leis ou mesmo declarações internacionais, à exemplo da Declaração de Helsinki que em seu item 11, determina, entre outros deveres, que o médico pesquisador deve-se obrigar a proteger a vida, a saúde e a dignidade do sujeito envolvido no estudo<sup>33</sup>.

A importância dos ensaios pré-clínicos concentra-se na obtenção de dados significativos – tanto aqueles relacionados a quantidade e características dos sujeitos de pesquisa como aqueles relacionados a qualidade da coleta de dados. A análise destes dados serão os indicadores para auferir resultados que tenham relevância científica, isto é, que possam avaliar as possibilidades do escopo terapêutico que os medicamentos possam ter, como também prevenir alguns dos riscos associados ao uso de medicamentos<sup>34,35,36</sup>.

Desta forma, somente findo o ensaio pré-clínico, pode-se dar continuidade à pesquisa, agora com o envolvimento e participação de seres humanos. O ensaio clínico é comumente

---

<sup>30</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993.

<sup>31</sup> THOMPSON, D. Understanding conflicts of interest. *New England Journal of Medicine*, v. 329, n. 8, p. 573-576, 1993. O autor coloca que o interesse primário deve sempre subsistir aos interesses secundários, sempre que houver um conflito de interesses, p. 573.

<sup>32</sup> “5. Em pesquisa médica em humanos, considerações relacionadas ao bem-estar dos humanos têm precedência sobre os interesses da ciência e da sociedade.” AMM. Associação Médica Mundial, 1964-2000. Declaração de Helsinki VI. Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989), 48a. Sommerset West/África do Sul (1996) e 52a. Edimburgo/Escócia (out/2000).

Disponível em: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>. Acesso em: 14 mai. 2010.

<sup>33</sup> Versão VII, item 11. “It is the duty of physicians who participate in medical research to protect the life, health, dignity, integrity, right to self-determination, privacy, and confidentiality of personal information of research subjects.” WMA. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2008. Declaration of Helsinki: Recommendation guiding physicians in biomedical research involving humans subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acesso em:

<sup>34</sup> Item III.3, b. BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>35</sup> Brasil CNS. Resolução CNS 01/88 – Normas de Pesquisa em Saúde. Diário Oficial da União 1988.

<sup>36</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993

desenvolvido em 4 fases sucessivas e escalonadas<sup>37,38</sup>. Assim, a exposição dos sujeitos de pesquisa à ação do medicamento é feita em níveis crescentes de complexidade, que se definem pelos níveis de descobertas sobre os efeitos da medicação, pelos objetivos específicos de cada estudo, pelo delineamento previsto a ser utilizado e pelo número de participantes e características dos mesmos<sup>39,40</sup>.

Em razão do ensaio clínico, ou pesquisa clínica, associar “pesquisa propriamente dita com assistência a pacientes”, é que advém a importância de serem observadas as fases de pesquisa, para que o pesquisador possa, com a maior segurança possível, repassar ao sujeito as informações conhecidas a respeito do estudo, como os prováveis riscos e benefícios<sup>41,42</sup>.

A fase 1 é a primeira etapa do desenvolvimento de um ensaio clínico<sup>43,44,45</sup>. Desta fase participa um pequeno grupo de pessoas (de 20 a 100 indivíduos), geralmente sadias<sup>46</sup>, podendo ainda, ser realizada em um grupo específico de acordo com a doença portada. A proposta aqui é “estabelecer uma evolução preliminar da segurança e da tolerabilidade”<sup>47</sup>. Assim, por meio dos resultados desta fase é que se poderá estabelecer a faixa de variação de doses a serem administradas nas fases 2 e 3<sup>48</sup>.

---

<sup>37</sup> *Ibidem*

<sup>38</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>39</sup> Como os resultados se dão de forma sucessiva e escalonada, a fase subsequente dependerá dos resultados obtidos na fase anterior para ser iniciada.

<sup>40</sup> Brasil ANVISA. Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em: 14 mai. 2010.

<sup>41</sup> Fernandes, M. S. *Op. Cit.*, p. 170.

<sup>42</sup> Aqui o termo risco é utilizado na acepção de ADAMS, para quem o termo se refere ao futuro, sem qualquer existência objetiva, já que envolve a incerteza, podendo a ciência oferecer-lhe informações úteis, como é o caso da utilização de medicamentos experimentais. Ressalta-se, ainda, que a análise do risco será feita em outra oportunidade neste trabalho. ADAMS, John. Risco. Trad. Lenita Rimoli Esteves. São Paulo: Ed. Senac São Paulo, 2009.

<sup>43</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993

<sup>44</sup> Item II.2, a. BRASIL. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>45</sup> As descrições a seguir colocadas foram formuladas com base no artigo GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. Revista HCPA, Seção de Bioética, 2007;27(1)

<sup>46</sup> Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em: 14 mai. 2010.

<sup>47</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. Revista HCPA, Seção de Bioética, 2007;27(1)

<sup>48</sup> MERCOSUL GMC. Resolução 129/96 - Boas Práticas Clínicas, 1996.

Fase	Características
Etapa Pré-clínica	<b>Estudos em células e animais</b>
Etapa Clínica: Fase I	<b>Estudos não-cegos e não-controlados em um número reduzido de voluntários para testar a segurança</b>
Etapa Clínica: Fase II	<b>Ensaio de pequeno porte randomizados, controlados e cegos para testar a tolerância e a diferença de intensidade ou dose da intervenção em desfechos substitutos</b>
Etapa Clínica: Fase III	<b>Ensaio de maior porte randomizados, controlados e cegos para testar o efeito da terapia nos desfechos clínicos</b>
Etapa Clínica: Fase IV	<b>Ensaio maiores ou estudos observacionais conduzidos após a aprovação da terapia pelo órgão regulador para estimar a incidência de efeitos colaterais graves e avaliar outros usos terapêuticos</b>

Quadro 2 – Fases da pesquisa clínica

Fonte: Fernandes, M. S. *Uma abordagem jurídica e bioética sobre as patentes relacionadas às células-tronco humanas*. Porto Alegre: PPG em Direito/UFRGS, 2008. p. 170.

A fase 2, ou estudo terapêutico piloto, tem como objetivo avaliar a eficácia terapêutica e a segurança da medicação experimental como novo produto farmacêutico, demonstrando a efetividade e a segurança a curto prazo. A participação de seres humanos ainda se dá de forma reduzida (de 100 a 200 indivíduos)<sup>49</sup>, geralmente por sujeitos portadores de uma patologia específica<sup>50</sup>.

O tipo de estudo desenvolvido na fase 2 tem também como objetivo determinar a dosagem a ser ministrada aos sujeitos de pesquisa no estudo de fase 3. Assim, este modo de estudo pode ser utilizado tanto para avaliar novos medicamentos quanto para testar indicações de medicamentos já liberados para outros usos. Os parâmetros estabelecidos nesta fase possibilitarão identificar alguns efeitos adversos e estabelecer a relação dano-benefício da pesquisa<sup>51</sup>.

<sup>49</sup> Brasil ANVISA. Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em: 14 mai. 2010.

<sup>50</sup> *Ibid.*

<sup>51</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. *Revista HCPA, Seção de Bioética*, 2007;27(1)

Por sua vez, a fase 3 ou estudo terapêutico ampliado, como é nominado, tem como objetivo avaliar a relevância clínica e significância estatística do medicamento experimental. São estes dados que justificam a indicação da droga para um grupo específico de pacientes, por isso, a fase 3 de estudo, via de regra, deverá acontecer somente se os estudos de fase 1 e 2 demonstrarem os riscos associados à substância, o efeito terapêutico potencial e a segurança da aplicação do medicamento estudado, principalmente porque se desenvolve com a participação de grandes grupos de sujeitos (mínimo de 800 indivíduos, aproximadamente)<sup>52,53</sup>.

Independentemente da fase de estudo em que a pesquisa clínica farmacológica se encontre, deverá ser monitorado pelo Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados, que dentre outras tarefas, monitora e avalia a ocorrência de eventos adversos e a evolução de riscos e benefícios. É o monitoramento pelo CMSD que garante a assistência contínua aos sujeitos de pesquisa, e provê, se necessário, serviços médicos gratuitos, assim como atendimento específico em caso de ocorrência de danos à pessoa<sup>54</sup>.

Na fase 3 poderá haver a possibilidade do uso de placebo<sup>55</sup> em grupo, a fim de realizar um estudo comparativo<sup>56</sup>. A partir da análise destes resultados, poder-se-á gerar informações sobre os efeitos colaterais ou adversos, que serão utilizados nas instruções quando do uso assistencial da nova droga<sup>57</sup>.

Em contrapartida, o estudo clínico de fase 4, denominado de Estudo de Vigilância de Pós-comercialização, via de regra, é realizado depois da comercialização do medicamento, o qual fora indicado para outras finalidades terapêuticas autorizadas em bula. O ponto central desta fase é confirmar a eficácia terapêutica do medicamento em grandes grupos de pacientes<sup>58</sup>.

É também na fase 4 que é feito o controle de incidência dos eventos adversos previstos, bem como o monitoramento de outros eventos possíveis ou prováveis, que ainda

---

<sup>52</sup> Brasil ANVISA. Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm> Acesso em: 14 mai. 2010.

<sup>53</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993

<sup>54</sup> *Ibid.*

<sup>55</sup> Chama-se placebo uma substância inerte ou inativa ou uma dissimulação de tratamento. O uso do placebo, ou do tratamento dissimulado, na pesquisa clínica precisa ser justificado, e autorizado pelo CEP responsável, de acordo à Resolução do CNS n.º 251/97.

<sup>56</sup> O uso do placebo em pesquisas é uma prática bastante controversa e pouco recomendada. Objeto de preocupação das resoluções normativas nacionais e principalmente da Declaração de Helsinki VI, seu uso deve ser justificado e avaliado pelo Comitê de Ética em Pesquisa.

<sup>57</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. Revista HCPA, Seção de Bioética, 2007;27(1)

<sup>58</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993

não ocorreram. Da mesma forma, nesta fase, podem ser feitos estudos sobre o custo-benefício da medicação nova em comparação com outras opções de medicamentos já existentes no mercado. Aqui se deve atentar ao fato de que o medicamento não é experimental, pois trata-se de um produto já aprovado e liberado pela ANVISA para comercialização<sup>59</sup>.

Ressalta-se que após a fase 3 de pesquisas clínicas farmacológicas é concluída também a participação de pessoas naturais como sujeitos de pesquisa. Quando a estes, em via de regra, é suspensa a entrega da medicação experimental, na medida em que o patrocinador já pode requerer a liberação para a comercialização do medicamento. Portanto, na fase 4, os medicamentos são recolhidos do ambiente de pesquisa e não podem mais ser fornecidos, pelos pesquisadores e pela instituição que sediou o estudo clínico, aos ex sujeitos de pesquisa, sem a autorização expressa do patrocinador.

Observa-se que os estudos em fase 4 não correspondem as situações de continuidade de fornecimento de medicamento aos sujeitos de pesquisa, após estudo de fase 3. Estas situações podem ocorrer na modalidade de Projeto de Extensão do Uso de Drogas Experimentais, que permite apenas aos sujeitos de pesquisa que participaram do estudo de fase 3, e que por ventura tenham apresentado algum benefício, mesmo que aparente, a continuidade do acesso, por meio do mesmo patrocinador, ao medicamento experimental<sup>60</sup>. Igualmente, outras forma de se manter o acesso a medicamentos experimentais após estudo de fase 3 são possíveis, são elas estabelecidas pelos programas de acesso expandido ou de uso compassivo. Todas estas formas serão objeto de estudo específico, por sua relevância ao tema desta dissertação, no item 1.1.2 deste Capítulo.

Entretanto, é importante pontuar que na fase 4, marco em que cessa a manipulação experimental do medicamento, cessa também a atividade do Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados, ou seja o sujeito de pesquisa que permaneça recebendo a medicação não mais será monitorado quanto aos eventos adversos ou possíveis melhoras por este Comitê, mas sim ocorrerá, simplesmente, fârmaco vigilância feita pela ANVISA<sup>61</sup>.

---

<sup>59</sup> Importa esclarecer, portanto, que sempre que se falar em medicação experimental neste trabalho estar-se-á referindo àquela medicação objeto de testes em estudos clínicos, seja de fase 1, fase 2 ou fase 3. Igualmente, quando se falar em acesso à droga experimental se parte do pressuposto de que a droga ainda não foi aprovada para comercialização pela ANVISA. Assim, mesmo que a droga esteja sendo testada em estudos de fase 4 não se trata de medicação experimental.

<sup>60</sup> GOLDIM, José Roberto. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Revista Panamericana de Salud Publica, vol. 23, nº 3, marzo 2008. P. 198.

<sup>61</sup> *Ibid.*, p. 198.

A razão central que justifica a manutenção do acesso ao medicamento, ministrado em Projeto de Extensão do Uso de Drogas Experimentais, em programas de **acesso expandido** ou de **uso compassivo** da medicação por pacientes assistenciais é manter os benefícios ao sujeito de pesquisa. Mesmo diante de um cenário de incertezas e do aumento da vulnerabilidade do sujeito de pesquisa, garante-se, de certa forma, o respeito à pessoa humana, tema prevalente em diversas diretrizes internacionais sobre pesquisa<sup>62</sup>.

### 1.1.2 Pressupostos

A utilização assistencial de medicamentos experimentais pós-estudo, compreendida entre o fim da pesquisa, fase 3, e aprovação pela ANVISA<sup>63</sup>, ou seja quando o medicamento experimental passa a ser ministrado assistencialmente a seres humanos após o término de um ensaio clínico e antes de sua aprovação para comercialização<sup>64</sup>, está previsto em Diretrizes éticas e, no Brasil, na Resolução do CNS n.º 251/97<sup>65</sup>.

A Resolução do CNS n.º 251/97 dispõe em VI.1.m que o patrocinador do estudo ou, subsidiariamente a este, a instituição de pesquisa, deve assegurar o acesso ao medicamento experimental nos casos de comprovação da superioridade terapêutica deste em relação ao medicamento convencional disponível ao consumo<sup>66</sup>. Esta previsão foi formulada diante da necessidade de se garantir o acesso especial de medicamentos experimentais, em situações de risco de vida ou ausência de terapias alternativas eficazes à disposição dos pacientes, ex participantes de estudos clínicos de fase 3. Da mesma forma, esta regra se justifica para evitar

---

<sup>62</sup> Destaque para: Item C.30 da Declaração de Helsinki, 10ª Diretriz ética para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos CIOMS/OMS e item IV.1.m. da Resolução do CNS n.º 251/97.

<sup>63</sup> O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos obedece às normas da Lei 6360/76, que deve ser feito perante a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, autarquia responsável pela aprovação e registros de medicamentos, nos termos da Lei 9782/99.

<sup>64</sup> Reitera-se aqui que a fase compreendida entre o término do ensaio clínico e a aprovação da ANVISA para comercialização do medicamento inicia-se após o término da Fase 3 de pesquisa.

<sup>65</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>66</sup> *Ibidem*.

a comercialização indevida de drogas experimentais e ou práticas de experimentação sem o controle público<sup>67</sup>.

Entretanto, apesar da disposição do VI.1.m da Resolução do CNS n.º 251/97 ser positiva, ela apresenta impropriedades concernentes aos deveres obrigacionais e responsabilidades inerentes ao patrocinador e as instituições de pesquisa. Isto se afirma porque ao término do estudo a droga é contabilizada e recolhida pelo patrocinador, ficando a instituição de pesquisa sem acesso à medicação experimental que antes era ministrada aos sujeitos do estudo<sup>68</sup>. Não há, portanto, como exigir que a instituição de pesquisa possa cumprir com esta obrigação normativa, a medida em que o patrocinador do estudo, que em geral é a indústria farmacêutica, é o único detentor da medicação experimental.

O acesso assistencial a drogas experimentais pode ocorrer por três meios distintos, conforme já se mencionou acima, senão vejamos: 1) pela inclusão de sujeitos de pesquisa em **projetos de extensão**; 2) pela inclusão de pacientes em programas de **acesso expandido**; e/ou 3) pelo **uso compassivo** da medicação por pacientes assistenciais<sup>69</sup>.

Os projetos de extensão foram criados como uma alternativa de fornecimento da medicação experimental aos sujeitos de pesquisa, após o término do estudo clínico, fase 3. Nesta situação, também chamada de extensão de uso, a medicação continuará sendo ministrada aos sujeitos que participaram previamente do estudo clínico fase 3. Ressalta-se que na extensão de uso o patrocinador do estudo contabiliza os medicamento utilizados e retira os sobrantes, que estavam na posse da instituição de pesquisa. Este fato impede que o medicamento continue a ser ministrado aos sujeitos de pesquisa<sup>70</sup>.

Como denunciam Rogers e Ballantyne, “(...) na prática, um número muito reduzido de patrocinadores de pesquisa se compromete, no início do ensaio, a fornecer acesso a intervenções que tenham sido provadas seguras e eficazes.”<sup>71</sup> Deste modo, apesar de existir

---

<sup>67</sup> CEZAR, Denise Oliveira. *Op. Cit.*, Pg. 88.

<sup>68</sup> Isto ficou constatado através da coleta de dados, quando foram analisados os contratos celebrados com o Hospital de clínicas de Porto Alegre, referentes a ensaios clínicos com medicamentos experimentais, do ano de 2010. Em todos os 22 contratos analisados havia a previsão de recolhimento e entregar da medicação restante ao patrocinador, nos casos de conclusão do estudo ou rescisão do contrato.

<sup>69</sup> THOMPSON, L. Experimental treatments? Unapproved but not always unavailable. *FDA Consumer Magazine*, 2000, vol. 1, n. 34. Disponível em: [http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100\\_exp.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100_exp.html). Acesso em: 13 mai. 2010.

<sup>70</sup> GOLDIM, José Roberto. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Revista Panamericana de Salud Publica*, vol. 23, n° 3, marzo 2008.

<sup>71</sup> ROGERS, Wendy; BALLANTYNE, Angela. Populações especiais: vulnerabilidade e proteção. *RECIIS, Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde*, Rio de Janeiro, v. 2, p. 31-41, dez. 2008. supl. 1: Ética na pesquisa: dezembro de 2008. p. 39. Acesso em: 12/12/2010. Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/207/181>.

previsão em diretrizes éticas<sup>72</sup>, não há mecanismo legal algum que obrigue os patrocinadores a continuarem fornecendo a droga após o término da pesquisa e antes de sua aprovação para comercialização.

Indiscutível que a extensão de uso caracteriza-se como ação de ajuda humanitária e de respeito à pessoa humana, mas também, deve-se atentar para uma segunda intenção nestes projetos de extensão, qual seja o de obter dados adicionais sobre o fármaco, em especial sobre a sua segurança de uso, reduzindo investimentos relacionados a estudos clínicos de fase 3.

É notório, que os projetos de extensão, que devem estar previstos nos protocolos de pesquisa clínica, devem ter sua proposta encaminhada ao Comitê de Ética em pesquisa da entidade onde se desenvolvem previamente a sua execução<sup>73</sup>. Entretanto, atenta-se para o fato de que estes projetos apenas garantem a continuidade da medicação por tempo determinado, sem garantir qualquer espécie de acompanhamento as pessoas receptoras destes medicamentos – talvez esta seja uma das modificações relevantes a serem promovidas neste processo. Diante desta realidade, a ANVISA reconheceu que em um grande número de protocolos de ensaios clínicos com medicamentos experimentais a extensão de uso estava prevista, e editou uma Recomendação para doação de medicamento após término de estudo clínico<sup>74</sup>.

Na Recomendação editada pela ANVISA, para doação de medicamentos experimentais pós-pesquisa, abre-se a possibilidade para que pacientes que estejam se beneficiando da medicação experimental sejam beneficiados mediante doação do fármaco pelo patrocinador do estudo, mediante a obediência de critérios e procedimento descritos, sempre e quando o médico assistente entenda ser a melhor alternativa terapêutica e que o protocolo do ensaio findo não preveja extensão de uso<sup>75</sup>.

A segunda modalidade de acesso, o programa de acesso expandido, foi criada em 1987 pela Food and Drug Administration – FDA, agência reguladora dos Estados Unidos, com o objetivo de proporcionar tratamento com medicamentos experimentais a doentes graves sem

---

<sup>72</sup> Á título de exemplo, a disposição do item IV 1 m. da Resolução 251 do Conselho Nacional de Saúde, *in verbis*, “Assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.”

<sup>73</sup> MELLO, N. K.; MENDELSON, J. H.; LUKAS, S. E.; GASTFRIEND, D. R.; TEOH, S. K.; HOLMAN, B. L. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry*, 1993, vol. 1, n. 3, p. 168-183.

<sup>74</sup> ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doação de medicamento após término de estudo clínico. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao\\_medicamento.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm). Acesso em: 16/10/2010.

<sup>75</sup> *Ibidem*.

qualquer outra opção de terapêutica disponível. O acesso expandido prevê três modalidades de acesso, sendo elas: 1) uso compassivo individual; 2) acesso paralelo e 3) o tratamento assistencial<sup>76</sup>.

O programa de acesso expandido, comumente caracterizado como uma ação de ajuda humanitária, ou seja de ação compartilhada entre a indústria farmacêutica e o gestor do sistema de saúde para permitir que medicamentos, objeto de estudo findo e já encaminhada para aprovação, sejam fornecidos assistencialmente a pacientes, de forma gratuita e controlada. Nesta modalidade parte-se de uma política de saúde, visando atingir os necessitados, mas a inclusão de pacientes é individual e pontual, indicada por médicos, portanto devendo ser observados nestes casos as disposições quanto à privacidade dos dados do paciente-recepiante<sup>77</sup>, garantindo-se, de alguma forma, o acompanhamento e monitoramento pelo patrocinador dos eventos adversos e possíveis benefícios. Por isso, este programa permite que médicos, pesquisadores e patrocinadores possam obter informações adicionais sobre a segurança e eficácia de um certo medicamento<sup>78</sup>. Ressalta-se que neste caso, a responsabilidade civil e ética deverá ser, a princípio, solidária entre o patrocinador, o gestor de saúde e os médicos prescritores ou assistentes<sup>79</sup>.

A terceira modalidade de acesso, denominada uso compassivo, contrariamente ao acesso expandido, parte-se do caso individual de determinado paciente, indicado por seu médico. Nesta modalidade há um acordo entre o patrocinador e o médico assistente para que um paciente específico, sem alternativa terapêutica, tenha acesso a um medicamento experimental, em fase de aprovação. Igualmente ao acesso expandido, não há exigência que o paciente tenha anteriormente participado de estudo clínico, mas sim a razão que justifica o recebimento da medicação experimental, neste caso, é o estado clínico do paciente e a falta de tratamento convencional para sua doença<sup>80</sup>. Por isso, esta modalidade caracteriza-se como uma medida extrema e ocorrerá somente na hipótese descrita<sup>81</sup>.

O uso compassivo, também conhecido como *uso humanitário ou uso por compaixão*, tem previsão na Resolução do CNS n.º 251/97, no item VI.2, letra c. Esta regra prevê a

---

<sup>76</sup> Estados Unidos, Food and Drug Administration. Expanded acces to investigational drugs for treatment use. Fed Reg. 2006, vol. 71, n. 240, p. 75147-75168.

<sup>77</sup> ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 26/99. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/29\\_99rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/29_99rdc.htm). Acesso em: 16/10/2010.

<sup>78</sup> *Ibid.*

<sup>79</sup> *Ibid.*

<sup>80</sup> GOLDIM, José Roberto. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. Revista Panamericana de Salud Publica, vol. 23, nº 3, marzo 2008.

<sup>81</sup> *Ibid.*

liberação emergencial de medicamento experimental, que deverá ser feita pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP e ratificada pela CONEP e pela ANVISA. Entretanto, diferentemente de como ocorre nos Estados Unidos, a Resolução brasileira não prevê qualquer tipo de acompanhamento e/ou monitoramento dos dados dos pacientes envolvidos nesta modalidade, o que poderá ampliar a situação de vulnerabilidade destes pacientes<sup>82</sup>.

A autorização para uso compassivo de medicamentos experimentais exige a observação de alguns requisitos, sendo eles: a demonstração da necessidade premente por ausência de outro tratamento à doença em questão; demonstração de potenciais benefícios que justifiquem os danos e riscos decorrentes do uso do medicamento (risco/benefício); demonstração de que o programa de acesso expandido não irá interferir nas demais exigências e projetos que envolvam a aprovação do medicamento e que tampouco será utilizado como medida antecipatória precoce para a liberação do medicamento pela agência reguladora<sup>83</sup>.

Quando a solicitação de uso compassivo for relacionada a necessidade de uma única pessoa, o pedido poderá sustentar-se, inclusive, em dados de estudo pré clínico e Fase 1. Quando se tratar de solicitação para um grupo de pessoas, o pedido deverá sustentar-se em informações obtidas em estudos de Fase 2. No entanto, em ambos os casos, indispensável faz-se a comprovação de risco de vida iminente. Por sua vez, a solicitação para integrantes de programas de acesso expandido, compostos por um grande número de pessoas, deverá se sustentar em dados obtidos em estudos de Fase 3<sup>84</sup>.

Poderá ocorrer ainda, o uso assistencial de medicamento experimental em caso de calamidade pública, para o qual também deverá haver uma solicitação com base em justificativa personalizada, podendo, desta forma, utilizar-se o medicamento experimental em pacientes específicos, mesmo que fora da indicação, uso denominado *off label*<sup>85</sup>.

O uso assistencial de medicamentos experimentais é tema polêmico e por esta razão é objeto de regulamentação em diversos documentos, (resoluções, diretrizes e declarações) éticas. No entanto, observa-se, uma falta de harmonia nestes documentos. Da mesma forma, observa-se no Brasil, um estudo incipiente sobre os efeitos jurídicos, sistematicamente

---

<sup>82</sup> BRASIL. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

<sup>83</sup>Resolução RDC 26/99. Programas de acesso expandido. 1999. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=5068&word=programa%20de%20acesso%20expandido>. Acessado em: 07/10/2008.

<sup>84</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. Revista HCPA, Seção de Bioética, 2007;27(1)

<sup>85</sup> *Ibid.*, p. 200.

analisados, dos ensaios clínicos envolvendo seres humanos. Por estas razões e pela importância do tema propôs-se a estudar os princípios éticos e jurídicos que embasam os ensaios clínicos, estudo que ora se passa a fazer.

### 1.1.3 Princípios

As pesquisas clínicas farmacológicas sustentam-se, *a priori*, em três princípios basilares: princípio da beneficência, princípio do respeito à pessoa e princípio da justiça<sup>86</sup>. Estes três princípios, consagrados no Relatório Belmont<sup>87</sup>, servem como referenciais para diversas considerações éticas a serem observadas em cenários de pesquisa envolvendo seres humanos<sup>88</sup>, principalmente por serem considerados os princípios fundamentais da ética biomédica<sup>89</sup>. São, assim, uma tentativa de encontrar uma “resolução racionalmente justificada para dilemas Bioéticos em sociedades pluralistas seculares”<sup>90</sup>.

O princípio do respeito às pessoas, também conhecido como princípio da autonomia ou princípio do consentimento, tem três características essenciais: a veracidade, a privacidade e a autonomia. Partindo da premissa original de que “sobre si mesmo, sobre seu corpo e sua mente, o indivíduo é soberano”<sup>91</sup>, entende-se a autonomia como autodeterminação, ou seja, o

---

<sup>86</sup> Esta tríade ética encontra origem em William Frankena,<sup>86</sup> que em 1963 propôs dois princípios como deveres *prima facie*: a beneficência e a justiça. Ainda no mesmo ano, com a publicação do Relatório Belmont, Tom Beauchamp e James Childress, em sua obra *Principles of Biomedical Ethics*, propuseram quatro princípios éticos, sendo o da autonomia, da beneficência, da não maleficência e da justiça. Não obstante esta nova classificação servir como referencial teórico para a escola bioética principialista, entende-se que nada mais são do que uma flexão ou nova denominação dos três princípios consagrados no Relatório Belmont, e que as diferentes concepções em modificam seus conteúdos.

<sup>87</sup> “Three principles, or general prescriptive judgments, that are relevant to research involving human subjects are identified in this statement. Other principles may also be relevant. These three are comprehensive, however, and are stated at a level of generalization that should assist scientists, subjects, reviewers and interested citizens to understand the ethical issues inherent in research involving human subjects. These principles cannot always be applied so as to resolve beyond dispute particular ethical problems. The objective is to provide an analytical framework that will guide the resolution of ethical problems arising from research involving human subjects.” *The Belmont Report. The Belmont Report: Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects*. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978.

<sup>88</sup> GOLDIM, JR. <http://www.ufrgs.br/bioetica/princip.htm>

<sup>89</sup> BELLINO, Francesco. *Fundamentos da Bioética: Aspectos antropológicos, ontológicos e morais*. Trad. Nelson Souza Canabarro. Bauru: EDUSC, 1997. Pg. 198.

<sup>90</sup> ENGELHARDT, Hugo Tristram. *Fundamentos da Bioética*. 2. ed. São Paulo: Edições Loyola, 1998. Pag. 132-133.

<sup>91</sup> MILL, John Stuart. *On liberty and considerations on representative government*. Oxford: B. Blackwell, 1948.

reconhecimento de que as pessoas podem decidir sobre sua vontade e nela devem ser respeitadas<sup>92</sup>.

Superando a visão individualista, o Relatório Belmont coloca a autonomia além da autodeterminação, conceituando-a como duas exigências morais: a do reconhecimento da autonomia do sujeito e a da proteção dos sujeitos que tem autonomia reduzida<sup>93</sup>. Neste sentido, considerando que a autonomia é o respeito e a observação das escolhas, opiniões pessoais e da liberdade de agir de cada indivíduo, o termo respeito à pessoa é o que mais se adequa ao conceito de autonomia<sup>94,95</sup>.

A autonomia da vontade pode ser entendida, assim, como o princípio supremo da moralidade, em uma perspectiva além da vontade, compreendida como razão, que é o que fundamenta a moral e a lei universal para Kant. O que se deve levar em consideração, quando se fala em autonomia da vontade, portanto, é a liberdade individual de um ser racional. O respeito à autonomia leva à preservação da liberdade individual<sup>96</sup>, já que para Kant a autonomia nada mais é do que a liberdade em sentido positivo<sup>97</sup>.

O princípio da beneficência pode ser traduzido como o fazer bem aos outros, ao passo que o da não-maleficência o evitar fazer o mal<sup>98</sup>. Segundo Bellino, a beneficência seria o cumprimento do bem terapêutico ao paciente, enquanto que a não maleficência coincidiria ao preceito hipocrático “*neminem laeder, primum non nocere*”, evitando danos e justificando os riscos<sup>99</sup>. De acordo a este conceito, a não maleficência coloca-se como um elemento da beneficência, tendo sido entendido assim no Relatório Belmont, aonde uma ação benéfica se dá evitando-se causar um mal e maximizando os benefícios possíveis através da minimização dos danos<sup>100</sup>.

Fazer o bem, ou ser bom, em Kant, é agir conforme a vontade governada pela lei moral, já que a lei moral vem antes da definição do conceito de bem e de mal, que em suas

<sup>92</sup> BELLINO, Francesco. *Op. Cit.* p. 198.

<sup>93</sup> The Belmont Report. The Belmont Report: Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978

<sup>94</sup> GOLDIM, JR. Princípio do respeito à pessoa ou da autonomia. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/autonomi.htm>. Acesso em: 11/11/2010.

<sup>95</sup> É deste princípio que decorre a necessidade do consentimento livre e esclarecido, como forma de garantir o respeito à pessoa.

<sup>96</sup> *Ibid.*, pg. 114.

<sup>97</sup> AGOSTINI, Leonardo. Autonomia: Fundamento da dignidade humana em Kant. Dissertação (Mestrado em Filosofia). Programa de Pós-Graduação em Filosofia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul-PUC/RS, Porto Alegre, RS, 2009.

<sup>98</sup> Frankena WK. *Ética*. Rio de Janeiro: Zahar, 1981:61,73.

<sup>99</sup> BELLINO, Francesco.....

<sup>100</sup> The Belmont Report. The Belmont Report: Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978

palavras “o conceito do bem como um objeto da lei moral determine essa última e a possibilite, mas sim o inverso, ou seja, que a lei moral é aquela que primeiro define o conceito do bem – na medida em que ele, com certeza, mereça esse nome – e o possibilita”<sup>101</sup>.

É importante ressaltar que a beneficência é o fazer o bem aos outros, ainda que o bem não seja desejado, o que é diferente de evitar fazer o mal, que aqui é entendido como não-maleficência, ainda que para Frankena o princípio da beneficência determine que se promova o bem e se evita o mal e, que em caso de conflito entre as determinações, o princípio guia a se tentar ao máximo praticar o bem em relação ao mal<sup>102</sup>.

Mais do que fazer o bem e evitar o mal, para o Relatório Belmont o princípio da beneficência deve ser entendido como uma obrigação que vai além da prática de atos de bondade e de caridade que normalmente se espera<sup>103</sup>. Assim, conjugando ao princípio da beneficência a não-maleficência, é preciso que além de não causar o mal, se maximizem os possíveis benefícios e minimizem os possíveis riscos<sup>104</sup>.

As resoluções brasileiras do CNS de n.ºs 196/96 e 251/97 detalham individualmente o agir beneficente e o não-maleficente, colocando-os como exigências éticas e científicas fundamentais. De acordo aos conceitos trabalhados em tais resoluções, o agir beneficente se daria pela ponderação entre riscos e benefícios, tanto os atuais como os potenciais, individuais ou coletivos, e com o comprometimento de extrair o máximo de benefícios e o mínimo de danos e de riscos, enquadrando o agir não-maleficente na garantia de que os danos previsíveis serão evitados<sup>105</sup>.

Por sua vez, o princípio da justiça parte do conceito de justiça distributiva, que prevê a distribuição justa, equitativa e apropriada dos benefícios ou encargos na sociedade, de acordo às propriedades e circunstâncias particulares de cada indivíduo<sup>106</sup>. Para evitar discriminação

---

<sup>101</sup> SCHNEEWIND, J.B. *apud* KANT, Immanuel. Critique of practical reason. Trad. Lewis White Beck. Indianapolis, 1959. pg. 66

<sup>102</sup> FRANKENA, W. K. Ética. Rio de Janeiro: Zahar, 1981. Pg. 61-73.

<sup>103</sup> “The term “beneficence” is often understood to cover acts of kindness or charity that go beyond strict obligation. In this document, beneficence is understood in a stronger sense, as an obligation.” The Belmont Report. The Belmont Report: Ethical Guidelines for the Protection of Human Subjects. Washington: DHEW Publications (OS) 78-0012, 1978.

<sup>104</sup> “Two general rules have been formulated as complementary expressions of beneficent actions in this sense: (1) do not harm and (2) maximize possible benefits and minimize possible harms.” *Ibid*.

<sup>105</sup> Maior destaque se dará ao tema no ponto 1.2.2 da parte II deste trabalho, quando se analisará a relação entre riscos conhecidos e possíveis benefícios e o monitoramento dos eventos adversos.

<sup>106</sup> BELLINO, Francesco. *Op Cit*.

em políticas de saúde pública é preciso distribuir equitativamente os recursos e os encargos entre todos os cidadãos<sup>107</sup>.

Seguindo a máxima Aristotélica, segundo a qual os iguais devem ser tratados de forma igual, e os desiguais de forma desigual – propósito da justiça formal<sup>108</sup> deve-se levar em consideração na distribuição igual às necessidades individuais, o esforço individual, a contribuição à sociedade e o mérito, sem que isto acarrete em discriminação<sup>109</sup>.

Fala-se, portanto, em matéria de direito à saúde, e especificamente no tocante à ensaios clínicos com medicamentos experimentais, em justiça distributiva, donde a preocupação é com a distribuição do bem e do mal. Para Frankena é preciso buscar um critério de justiça que não se apóie no mérito (Aristóteles) ou na contribuição que cada indivíduo pode dar,, sugerindo que se recorra a algum critério não meritório de justiça. Seria, para tanto, necessário considerar a necessidade e a capacidade, mas sempre aplicando a igualdade de tratamento, já que tratar as pessoas com igualdade é um dever *prima facie*<sup>110</sup>.

Os três princípios essenciais, beneficência, respeito à pessoa e justiça, encontram-se presentes nas diretrizes que compõe os principais documentos éticos sobre pesquisas com seres humanos, desde Declarações de cunho internacional até regulamentos internos com base na legislação nacional. Tais diretrizes demonstram uma preocupação primordial: o respeito à dignidade da pessoa humana.

Apesar de comumente serem citados apenas três documentos internacionais como sendo os mais importantes no campo da experimentação em seres humanos, a preocupação com esta atividade remonta ao ano de 1901, com a elaboração de um documento pelo governo da Prússia<sup>111</sup> que proibia intervenções médicas com objetivos outros que não diagnóstico, terapêutica ou imunização, em três situações: quando o sujeito fosse menor ou incapaz; quando o sujeito não tivesse consentido com a intervenção ou quando, ainda que com consentimento, se este não tiver sido fruto de uma explicação detalhada sobre as conseqüências do procedimento<sup>112</sup>,

---

<sup>107</sup> ANDORNO, Roberto. Bioética y dignidad de la persona. Madrid: Editorial Tecnos, 1998.

<sup>108</sup> Aristóteles. Ética a Nicômaco. 4. ed. Trad. Pietro Nasselti. São Paulo : Martin Claret, 2008.

<sup>109</sup> *Ibid.*,

<sup>110</sup> FRANKENA, William K. Ética. 3. ed. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1981. Pg. 62-65.

<sup>111</sup> Der Minister der geistlichen. Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken under sinstigen Krankenanstakten. Centralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preussen. Berlin: prussian Government, 1901, 188-189.

<sup>112</sup> GOLDIM, José Roberto. Instruções sobre intervenções médicas com objetivos outros que não diagnóstico, terapêutica ou imunização. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/prussia1.htm>. Acesso em: 10/10/2010.

Já em 1931, na Alemanha, o documento intitulado “Reichsrundschreiben” traçava diretrizes para novas terapêuticas e pesquisas em seres humanos, diretrizes estas que se encontravam vigentes à época dos experimentos científicos realizados em prisioneiros durante o período da Segunda Grande Guerra. Dentre outras diretrizes, presente a preocupação com a realização em testes prévios em animais; preservação de populações vulneráveis, como os necessitados; necessidade de obtenção de consentimento, através de documento escrito e cuidado especial com sujeitos menores e/ou incapazes.<sup>113</sup>

Destaca-se em ambos os documentos a obrigatoriedade da obtenção do consentimento do sujeito e de que este seja fruto de um processo de informação, além do respeito à autonomia da pessoa e observância da capacidade para consentir, elementos que ainda hoje figuram nas diretrizes éticas como algumas das principais preocupações.

Ainda que atentos à existência desses documentos, comumente citam-se apenas três Diretrizes em matéria de experimentação com a participação de seres humanos, já que são estas as que mais influenciam e inspiram a elaboração de legislação e regulamentos nacionais, sendo elas: o Código de Nuremberg, de 1947<sup>114</sup>; a Declaração de Helsinki, em todas suas sete versões, sendo a última de 2008<sup>115</sup> e as Diretrizes éticas para pesquisa biomédica em seres humanos, de 1997<sup>116</sup>.

Em virtude de não se poder traçar linearmente o histórico ou a origem de citados documentos, já que são reflexos de diversos fatos que ocorreram ao longo do século XX, buscar-se-á fazer um apanhado de alguns dos momentos históricos mais emblemáticos que possam ter colaborado diretamente para o surgimento das diretrizes éticas que fundamentam os ensaios clínicos com seres humanos.

Foram inúmeras as violações praticadas contra seres humanos ao longo do século XX, em especial quando falamos do desenvolvimento tecnocientífico, especificamente no tocante ao aprimoramento de pesquisas clínicas de novos fármacos. Ainda que esta espécie de estudo tenha contribuído de forma significativa para as transformações na área da saúde, e que

---

<sup>113</sup> SASS, HM. Reichsrundschreiben 1931: pre-Nuremberg German regulations concerning new therapy and human experimentation. *The journal of medicine and philosophy*. 1983 May; 8(2): 99-111.

<sup>114</sup> NMT. Nuremberg Military Tribunals, 1949. *Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals. Control Council Law 1949*;10(2):181-182.

<sup>115</sup> ASSEMBLÉIA GERAL DAS NAÇÕES UNIDAS. DECLARAÇÃO UNIVERSAL DOS DIREITOS HUMANOS. Adotada e proclamada pela resolução 217 A (III) da Assembléia Geral das Nações Unidas em 10 de dezembro de 1948. Disponível em:

[http://www.onu-brasil.org.br/documentos\\_direitoshumanos.php](http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitoshumanos.php). Acesso em: 10/01/10.

<sup>116</sup> CIOMS. *International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects*. Geneva: WHO, 1993

continuem contribuindo, seu desenvolvimento nem sempre se deu de forma eticamente adequada.

Uma das violações mais emblemáticas foi o estudo Tuskegee<sup>117</sup>, pesquisa que envolveu a participação de seres humanos, na região de Tuskegee, no Condado de Macon, no estado do Alabama/EUA. Este estudo, que se iniciou durante o período da I Guerra Mundial<sup>118</sup> e somente foi finalizado 40 anos depois, monitorou ao longo de todo o período pessoas contaminadas com sífilis sem dispensar qualquer tipo de tratamento para a cura. Resultaram do estudo 28 óbitos em razão direta da sífilis e outros 100 de complicações decorrentes da doença, sendo que 40 esposas e 19 recém-nascidos foram também contaminados.

Entretanto, os reflexos deste experimento transpuseram as fronteiras dos Estados Unidos. Recentemente, a pesquisadora Susan Reverby, do Wellesley College de Massachusetts, através de comunicado a imprensa norte americana, revelou a descoberta de uma série de documentos datados dos anos 40 referentes a estudo sobre a eficácia da penicilina, realizado na Guatemala. Neste estudo, que durou até 1948, 696 pessoas, dentre prisioneiros, mulheres e doentes mentais guatemaltecos foram infectados propositadamente com sífilis e posteriormente tratados com penicilina, na época recém descoberta.<sup>119</sup>

A pesquisa, coordenada pelo médico John C. Cutler, o mesmo pesquisador que esteve à frente do estudo Tuskegee (e árduo defensor de seus propósitos), foi co-patrocinada pelo PHS (serviço de saúde pública), pelos Institutos Nacionais de Saúde, pelo Bureau Pan-Americano de Saúde Sanitária (atual Organização Pan-Americana da Saúde) e pelo governo da Guatemala. Os dados da pesquisa têm previsão de publicação para janeiro de 2011 na *Journal of Policy History*.<sup>120</sup>

---

<sup>117</sup> Nessa época só havia um tipo de tratamento disponível para a sífilis, que utilizava basicamente mercúrio e bismuto, tratamento este que durava em média um ano, necessitando de constante atendimento médico já que as substâncias utilizadas eram tóxicas, em muitos casos culminavam com a morte do paciente.

<sup>118</sup> O relato do caso Tuskegee foi construído a partir do material de autoria de GOLDIM, José Roberto. CASO TUSKEGEE. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/tuekegee.htm>. Acesso em: 10/01/10.

<sup>119</sup> Notícia na língua inglesa, veiculada pelo jornal The New York Times: U.S. Apologizes for Guatemala Syphilis Experiment. Disponível em:

[http://www.nytimes.com/aponline/2010/10/01/us/politics/AP-US-Syphilis\\_experiment.html?\\_r=1&partner=rss&emc=rss](http://www.nytimes.com/aponline/2010/10/01/us/politics/AP-US-Syphilis_experiment.html?_r=1&partner=rss&emc=rss). Acesso em: 13/10/2010. Notícia na língua portuguesa veiculada pela BBC Brasil, site de notícias G1: EUA pedem desculpas por espalhar gonorréia e sífilis na Guatemala. Disponível em:

<http://g1.globo.com/mundo/noticia/2010/10/eua-pedem-desculpas-por-espalhar-gonorreia-e-sifilis-na-guatemala.html>. Acesso em: 13/10/2010.

<sup>120</sup> Disponível eletronicamente em: <http://www.slu.edu/departments/jph/>

Os horrores praticados durante o período da segunda guerra mundial também retratam diversos cenários de violações à dignidade humana, quando prisioneiros de guerra eram tratados como verdadeiras cobaias em experimentos científicos. Como exemplo pode-se citar o sacrifício de 123 judeus russos para que seus corpos ficassem expostos no Museu da Universidade de Strasbourg, na França, como retrato de esqueletos de raças subumanas, ou ainda, testes em alturas extremas pretendendo medir a capacidade e a resistência de pessoas, com ou sem oxigênio, por citar apenas alguns.<sup>121</sup>

Possivelmente como ato de reação contra as barbáries cometidas durante o período da Segunda Grande Guerra<sup>122</sup> as Nações Unidas proclamaram a Declaração Universal dos Direitos Humanos<sup>123</sup>, em 1948. E, em que pese ter trazido em seus dois primeiros artigos seus viés universalista, seu conteúdo foi primeiramente recepcionado como utópico, tendo tido seu caráter de universalidade ignorado por muitos e rejeitado por outros.<sup>124</sup>

Anos após o fim da guerra, especificamente em 1947, com a proclamação da sentença de condenação dos médicos nazistas, foi proposto o Código de Nuremberg.<sup>125</sup> Este código recomenda dez preceitos éticos a serem observados em cenários de pesquisa com a participação de seres humanos, destacando-se dentre eles a necessidade de obtenção de consentimento voluntário dos participantes, que deve partir de um processo de informação completo; a observância da capacidade legal para consentir; a proteção do sujeito de danos decorrentes do estudo; a realização de testes prévios em animais e a possibilidade de que o sujeito desista de sua participação a qualquer momento.<sup>126</sup>

Mas as diretrizes éticas propostas no Código de Nuremberg, bem como na Declaração Universal dos Direitos Humanos, não lograram sensibilizar o meio científico para sua observância. Era como se seu conteúdo se limitasse apenas aos horrores cometidos durante o

---

<sup>121</sup> Um relato completo das pesquisas realizadas em prisioneiros durante o regime nazista pode ser encontrado na obra de SPITZ, Vivien. *Doctor from hell: the horrific account of nazi experiments on humans*. EUA: 1 st. Sentient Publications, 2005.

<sup>122</sup> A análise do conteúdo da Declaração permite partir deste pressuposto, principalmente pela leitura de seu prefácio, que traz o seguinte pronunciamento “O desconhecimento e o desprezo aos direitos humanos conduzem a atos de barbaridade que revoltam a consciência da humanidade”. ASSEMBLÉIA GERAL DAS NAÇÕES UNIDAS. DECLARAÇÃO UNIVERSAL DOS DIREITOS HUMANOS. Adotada e proclamada pela resolução 217 A (III) da Assembléia Geral das Nações Unidas em 10 de dezembro de 1948. Disponível em: [http://www.onu-brasil.org.br/documentos\\_direitoshumanos.php](http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitoshumanos.php). Acesso em: 10/01/10.

<sup>123</sup> UN. United Nations. General Assembly. THE UNIVERSAL DECLARATION OF HUMAN RIGHTS. Disponível em: <http://www.un.org/en/documents/udhr/>. Acesso em: 10/01/2010.

<sup>124</sup> AURENCHE, Guy. *A atualidade dos Direitos Humanos*. Trad. Lóide Barbosa Velasques; Prócoro Velasques Filho. São Paulo: Edições Loyola, 1984. Pag. 25.

<sup>125</sup> NMT. Nuremberg Military Tribunals, 1949. *Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals*. Control Council Law 1949;10(2):181-182.

<sup>126</sup> *Ibidem*.

período da Segunda Grande Guerra e dissesse respeito apenas àqueles médicos e cientistas já julgados. Enfim, como se nenhum outro ser humano, ou qualquer outro Estado, fosse capaz de repetir ou praticar tamanhas ou semelhantes violações. Pelo contrário, os abusos contra seres humanos continuaram a ser praticados em ambientes de pesquisa clínica, a exemplo da denúncia feita por Beecher e Pappworth.<sup>127 128</sup>

Diante de tal cenário, a Associação Médica Mundial, no ano de 1964, formulou e proclamou a Declaração de Helsinki I, fruto de uma ampla revisão de suas recomendações anteriores. Foi este documento de caráter essencialmente ético e sem qualquer força normativa que logrou sensibilizar para a consolidação de contornos éticos no desenvolvimento de pesquisas com seres humanos, sendo considerado como “documento internacional fundamental no campo da ética da pesquisa biomédica”.<sup>129</sup>

Apesar de já estar em sua sétima versão, proclamada em 2008,<sup>130</sup> arrisca-se afirmar que suas atualizações lograram acompanhar e incentivar o desenvolvimento tecnocientífico, já que ao mesmo tempo em que protege os sujeitos envolvidos nos cenários de pesquisa, suas diretrizes viabilizam a execução de tais estudos. Além disto, logrou que seus princípios venham sendo incorporados como lei ou regulamentos em diversos países e organizações internacionais, à exemplo do Brasil.<sup>131</sup>

Uma das principais preocupações trazidas na Declaração de Helsinki, e que vem presente em todas suas versões, é a necessidade de obtenção do consentimento livre e esclarecido. Esta prática, mais do que resguardar o princípio do respeito à pessoa, promove o respeito à dignidade e a liberdade do sujeito de pesquisa. Garantir com que um indivíduo possa escolher livremente em participar ou não de um ensaio clínico é permitir que o mesmo decida sobre sua integridade física e psicológica, sem que sofra coerção de qualquer tipo em sua escolha.

---

<sup>127</sup> Nessa mesma época, especificamente em 1967, o inglês Maurice H. Pappworth, publicou o livro *Human Guinea Pigs*, onde expôs 500 episódios relacionados a pesquisas eticamente inadequadas que envolviam a participação de seres humanos.

<sup>128</sup> Pappworth MH. *Human guinea pigs: experimentation on man*. Boston: Beacon, 1968:3-28,191.

<sup>129</sup> CIOMS. *International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects*. Geneva: WHO, 1993.

<sup>130</sup> AMM. Associação Médica Mundial, 1964-2000. Declaração de Helsinki VI. Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989), 48a. Sommerset West/África do Sul (1996) e 52a. Edimburgo/Escócia (out/2000).

Disponível em: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>. Acesso em: 10/10/2010.

<sup>131</sup> O Brasil além de ser signatário dos três principais regulamentos éticos internacionais sobre ética em pesquisa, adota seu conteúdo como referencial para a formulação de suas Resoluções, à exemplo das Resoluções do CNS, n.s 196/96 e 251/97.

E ainda, garantir que esse mesmo sujeito possa desistir de sua participação em qualquer momento da pesquisa sem que sofra qualquer prejuízo é preservar a adequação ética dos resultados e a isenção na obtenção dos dados que os produzem. Ou seja, é garantir que todo o processo da pesquisa se dê de forma eticamente adequada.<sup>132</sup>

Entretanto, a obtenção de consentimento livre e esclarecido para que produza os efeitos desejados, ou seja, para que efetivamente se garanta o respeito à pessoa, deve advir de um processo no qual o pesquisador deverá expor da forma mais clara possível no que consistirá a participação daquele sujeito no estudo, além de expor os riscos e benefícios envolvidos em sua participação. Somente um processo de consentimento livre e esclarecido fundado no respeito à pessoa permitirá que o sujeito escolha livremente sobre sua participação.

---

<sup>132</sup> O item 2.3 da parte I desta dissertação será dedicado ao estudo do Processo de consentimento livre e esclarecido.

## **1.2 Constatação empírica: deveres e direitos comumente relacionados nos contratos de pesquisa clínica com medicamentos experimentais**

### **1.2.1 Os sujeitos envolvidos na relação, seus direitos e seus deveres**

A *priori*, pela leitura das diretrizes nacionais acerca de ensaios clínicos, identificam-se cinco partes envolvidas na relação, sendo elas: o pesquisador responsável, a instituição de pesquisa, o promotor do estudo, o patrocinador do estudo e o sujeito de pesquisa. A mesma diretriz define objetivamente o papel de cada um dos sujeitos dentro de um estudo, destacando também suas principais obrigações<sup>133</sup>.

É nela, portanto, que se encontra a definição de pesquisador responsável, que em seus termos é a pessoa a quem cabe a coordenação e a realização do estudo, cabendo-lhe, ainda, o dever de zelo pela integridade e bem-estar dos sujeitos de pesquisa. Ao passo em que instituição de pesquisa é o local onde o estudo pretende ser realizado, podendo ser uma organização pública ou privada<sup>134</sup>.

No mesmo documento encontram-se as definições de promotor, patrocinador e sujeito de pesquisa. Por promotor tem-se aquela pessoa ou instituição que será responsável pela

---

<sup>133</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>134</sup> *Ibid.*, Itens II.4 e II.5.

promoção da pesquisa, enquanto que o patrocinador poderá ser pessoa física ou jurídica financiador do estudo<sup>135</sup>.

E, finalmente, por sujeito de pesquisa, por vezes também identificado como paciente<sup>136</sup>, aquele participante voluntário, individual ou coletivo, que possibilitará a ocorrência do estudo e para o qual não receberá qualquer tipo de remuneração<sup>137</sup>.

Relaciona-se aqui, ainda, os comitês de ética em pesquisa – CEP, que ainda que não pertençam propriamente à relação estabelecida, desenvolvem uma importante função junto ao estudo, já que ao avaliarem ética e cientificamente os protocolos de pesquisa, acabam por ajudar a resguardar a dignidade, os direitos, a segurança e o bem estar dos sujeitos<sup>138</sup>.

É que da leitura das diretrizes éticas, nacionais e internacionais<sup>139</sup>, acerca do tema, percebe-se uma grande preocupação em garantir direitos e reservar proteção ao sujeito de pesquisa. É este, a primeira vista, o indivíduo envolvido na relação de pesquisa que mais tem direitos assegurados em tais diplomas, dado o reconhecimento de sua vulnerabilidade e fragilidade, que é inerente à sua condição e participação.

Assim, como para cada direito há um dever correlacionado, ao falar nos direitos que detêm os participantes, estar-se-ão falando, conseqüentemente, nos deveres que cabem às demais partes, em especial ao pesquisador responsável e ao patrocinador do estudo para com o sujeito de pesquisa.

Foi com base nos três principais documentos internacionais pesquisados que estipulam diretrizes éticas para pesquisas com seres humanos – Código de Nuremberg, Declaração de Helsinki e Diretrizes éticas internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos – que se inspirou o poder público brasileiro para a criação e elaboração das resoluções que detalham diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, inclusive com novos fármacos. Não por acaso, já que o Brasil é signatário de todos os documentos.

---

<sup>135</sup> *Ibid.*, itens II.6 e II.7.

<sup>136</sup> Em diversos dos contratos analisados o sujeito de pesquisa aparece qualificado como paciente ao invés de sujeito de pesquisa, já que o estudo clínico com medicamentos experimentais envolve pesquisa associada a tratamento assistencial.

<sup>137</sup> *Ibid.*, item II.10.

<sup>138</sup> CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993.

<sup>139</sup> Porque não se pretendeu esgotar a pesquisa de todas as fontes de diretrizes éticas internacionais acerca de pesquisas clínicas é que se referem apenas os três principais e mais relevantes documentos daquele âmbito: Código de Nuremberg, Declaração de Helsinki e Manual de Boas Práticas Clínicas.

Atualmente, em nível nacional, reportamo-nos às Resoluções do CNS n.ºs 196/96 e 251/97, ainda que esteja em discussão o prazo para vigência do Regulamento do SUS, documento que recentemente incorporou todas as resoluções do Conselho Nacional de Saúde que se destinavam a regular estudos clínicos, inclusive com medicamentos experimentais.

É nestas resoluções, portanto, que em diversos pontos encontra-se ressaltada a necessidade e a importância da obtenção do consentimento livre e esclarecido do sujeito de pesquisa<sup>140</sup>, preocupação esta que, ainda que seja abordada em um próximo ponto deste trabalho, já se adianta que descende de uma luta por conscientização da classe médico-científica da importância da preservação daquilo que tem o ser humano de mais valioso: sua dignidade.

Item IV – CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO. O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

O artigo transcrito dá pistas da importância que assume o consentimento informado em todo e qualquer estudo clínico, que tem descrito no mesmo regulamento como deve dar-se, passo a passo, o processo informativo<sup>141</sup>, e a quem deve ficar a cargo tal procedimento, sendo, nestes casos, um dever do pesquisador responsável na mesma proporção em que é um direito do sujeito de pesquisa<sup>142</sup>.

Mas o sujeito de pesquisa, enquanto durar sua participação no estudo, terá também o direito de contar com todos os recursos humanos e materiais disponíveis e que lhe forem necessários, sempre com o objetivo de lhe garantirem o bem-estar. Esta proposição inclui a capacitação profissional do pesquisador responsável, que deverá ter formação e competência

---

<sup>140</sup> Item III.3, letra g. BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>141</sup> *Ibid.*, item IV.1.

<sup>142</sup> É tal a importância do estudo do consentimento livre e esclarecido que sua abordagem será recorrente nesta dissertação. Portanto, maiores considerações não serão feitas neste tópico, já que o tema vem enfrentado no item 2.1 e 2.1.1 desta primeira parte.

compatível com as especificidades e exigências do projeto, também como forma de proteger a integridade e o bem estar dos sujeitos<sup>143</sup>.

Visando sua integridade e proteção da dignidade é que o estudo deve prever, também, procedimentos que assegurem tanto a confidencialidade como a privacidade de seus dados coletados, confidencialidade esta que se estende à sua imagem, que deverá ser protegida e não-estigmatizada, evitando, assim, que seus dados e informações possam vir a ser utilizadas em seu prejuízo<sup>144</sup>.

A resolução traz também a previsão de um direito que aqui é tema de central preocupação, que é o de assegurar aos sujeitos de pesquisa os benefícios que do estudo resultarem, ainda que em forma de retorno social, acesso a procedimentos, **produtos ou agentes da pesquisa**<sup>145</sup>. E aqui se grifou porque oportuno, já que este inciso fundamenta o direito que tem o ex-sujeito de pesquisa de acesso ao medicamento experimental que lhe era ministrado, sempre e quando tenha lhe trazido benefícios.

Assegurar aos sujeitos de pesquisa tratamento, acompanhamento e orientação também é preocupação constante nas diretrizes, em especial no Regulamento do SUS, que junto a isto coloca que em todo o estudo deverá haver uma demonstração de que os benefícios preponderaram-se aos riscos e aos custos envolvidos na pesquisa<sup>146</sup>. E ainda, que seja assegurada a inexistência de conflitos de interesse entre o pesquisador e os sujeitos de pesquisa ou patrocinador do estudo<sup>147</sup>.

Existe também a previsão de direitos que não se referem apenas aos sujeitos de pesquisa, mas a todos os indivíduos que participam do estudo direta ou indiretamente: o respeito aos valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, além dos hábitos e dos costumes, sempre que as pesquisas envolverem comunidades. Mais do que uma previsão utópica, este inciso garante o respeito a um dos direitos mais importantes dos seres humanos: a identidade<sup>148</sup>.

Na baila dos direitos coletivos e difusos, a Resolução garante ainda que sempre que possível as pesquisas realizadas em comunidades deverão ser traduzidas em benefícios após sua conclusão, e que estes benefícios devem retornar à comunidade, respeitando e atendendo

---

<sup>143</sup> Item III.3, letra h. BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>144</sup> *Ibid.*, item III.3, letra i.

<sup>145</sup> *Ibid.*, item III.3, letra p.

<sup>146</sup> *Ibid.*, item III.3, letra q.

<sup>147</sup> *Ibid.*, item III.3, letra r.

<sup>148</sup> *Ibid.*, item III.3, letra k.

às necessidades específicas de cada indivíduo e preservando ao mesmo tempo suas diferenças<sup>149</sup>.

Entretanto, ainda que todos os direitos descritos vinculem-se aos sujeitos de pesquisa e que, em diversos momentos as diretrizes observem que são válidos durante o período da pesquisa, existem direitos que produzem efeitos ainda após o término do estudo, pois não é jurídica nem eticamente admissível que se extinguem com o fim de sua participação na pesquisa.

Assim, deveres de boa-fé, de reparação por danos decorrentes da pesquisa, de proteção da dignidade, de cuidado e bem estar, aqui envolvida a confidencialidade, não se relacionam apenas ao período da participação do sujeito no estudo, mas para além deste. E é justamente daqui que parte a justificativa ética e jurídica para o dever de fornecimento de medicamentos experimentais pós-estudo a ex-sujeitos de pesquisa, justificativa a qual será trabalhada na segunda parte desta dissertação.

Cabe no próximo tópico descrever as cláusulas contratuais mais frequentes identificadas nos contratos de ensaios clínicos com medicamentos experimentais do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, do ano de 2010, bem como os direitos e deveres a elas relacionados.

### **1.2.2 As cláusulas contratuais mais frequentes nos protocolos de pesquisa clínica com medicamentos experimentais: dos deveres principais aos deveres acessórios**

Coube desenvolver neste tópico parte dos dados coletados nos Contratos de ensaio clínico com medicamentos experimentais do ano de 2010, desenvolvidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A análise de tais documentos centrou-se nas cláusulas contratuais mais frequentemente dispostas nos 22 contratos<sup>150</sup> estudados. A intenção é a de identificar

---

<sup>149</sup> *Ibid.*, item III.3, letras l e m.

<sup>150</sup> Os 22 contratos coletados referem-se apenas aos protocolos clínicos com medicamentos experimentais aprovados no ano de 2010 para desenvolvimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme documento de autorização de acesso de dados constante dos anexos desta dissertação.

quais dentre os direitos e deveres mais relevantes, presentes nas diretrizes pertinentes ao tema, encontram-se presentes nos contratos de ensaios clínicos com medicamentos experimentais.

Em todos os 22 contratos analisados encontrou-se referência expressa, geralmente nos *considerandos*, quanto à observância às normas internacionais de Boas Práticas Clínicas; observação às diretrizes éticas da Declaração de Helsinki e subordinação às normas regulatórias brasileiras em vigor, Resoluções do CNS 196/96 e 251/97.

Tal menção não causa surpresa, já que toda e qualquer pesquisa envolvendo seres humanos no Brasil deve se adequar aos mandamentos das duas resoluções nacionais citadas, sendo texto de seus preâmbulos que se fundamentam nos principais documentos internacionais sobre o tema, tais como a Declaração de Helsinki e as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos (Boas Práticas Clínicas)<sup>151</sup>. Logo, todo ensaio clínico com medicamentos experimentais desenvolvido no Brasil deve observar as diretrizes e normas contidas em tais documentos.

A necessidade da prévia submissão e aprovação ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do protocolo clínico, aparece, igualmente, em todos os contratos analisados. Referem tais cláusulas que não se admite o início do estudo sem tal providência. Junto ao protocolo do ensaio clínico, deve também ser encaminhado para aprovação o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A cláusula é assim expressada em um dos contratos:

“Considerando que o *Estudo Clínico* será realizado com estrita observância aos termos do referido Protocolo, às normas internacionais de Boas Práticas Clínicas, às exigências das Autoridades Regulatórias Brasileiras pertinentes; em conformidade com as Resoluções do CNS (Conselho Nacional de Saúde) n.ºs 196/96 e 251/97, que não devera ser iniciado sem que estejam satisfeitas as exigências de aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa – CEP e sem que tenha havido a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelos pacientes.”

---

<sup>151</sup> Enquanto a Resolução 196/96 prevê em seu preâmbulo que fundamenta seu texto nos documentos citados, dentre outros; a Resolução 251/97 reporta-se ao conteúdo da Resolução 196/96 e refere que se subordina à Resolução n.º 129/96 (Boas Práticas Clínicas).

Essa disposição contratual encontra previsão na resolução 196/96 que em seus itens III.3, letra s e VII.13, coloca a necessidade de todo protocolo de pesquisa ser previamente aprovado pelo CEP correspondente, como forma de ver garantido o cumprimento dos referenciais éticos cabíveis<sup>152</sup>.

A destinação do saldo da medicação pesquisada após a conclusão do estudo é também objeto do contrato. Em todos os documentos existe a previsão de que em caso de caso de término do estudo ou rescisão contratual, ficam, o pesquisador e a instituição de pesquisa, comprometidos em devolver ao patrocinador, ou a quem este indicar, todo o material e a medicação restante.

Esta medida, apesar de ser a causa da quebra do acesso do sujeito de pesquisa à droga experimental após o término do estudo, justifica-se pela segurança, já que impede que possa ser dada qualquer outra destinação ao medicamento que não a constante do protocolo findo, evitando, igualmente, que se forneça medicamento experimental, ainda que a ex-sujeitos de pesquisa, sem o devido controle e comprometimento das instituições e pessoas envolvidas.

O dever de sigilo sobre os dados coletados, bem como informações referentes ao andamento da pesquisa, aparece como ônus tanto do pesquisador responsável quanto da instituição, devendo estas comprometer-se a obter de toda a equipe envolvida na pesquisa termos de comprometimento de sigilo de dados. Toda e qualquer revelação de dados confidenciais do estudo implicam em rescisão contratual, com a conseqüente interrupção da pesquisa, produzindo reflexos, ainda, nos direitos de propriedade intelectual envolvidos.

O dever de confidencialidade se estende também às informações pessoais identificáveis e informações de saúde dos sujeitos de pesquisa, sendo também dever inerente à instituição de pesquisa e ao pesquisador responsável o comprometimento com a legislação vigente, normativa, regulamentação e diretrizes Brasileiras referentes ao tema.

A garantia da qualificação médico ou científica da equipe também dependem de certificação da instituição e do pesquisador principal, que devem garantir sua adequação à execução do protocolo clínico. Ressalva-se que esta cláusula tem importante reflexo prático, pois a qualificação da equipe de pesquisa é fundamental para a garantia do bem estar dos sujeitos do estudo e para a condução do estudo de forma a obter os dados corretos acerca da droga pesquisada.

---

<sup>152</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

Qualquer inadequação, mesmo que de competência, do pessoal envolvido no estudo poderá comprometer de forma significativa os resultados da pesquisa e a preservação da dignidade e segurança dos participantes, objetivo precípua da letra h, do item III.3 da Resolução 196/96<sup>153</sup>.

A ocorrência e o monitoramento dos eventos adversos é questão amplamente abordada nos contratos, sendo objeto e conteúdo de diversas cláusulas em um mesmo contrato, repetindo-se, ainda que com texto distinto, em todos os outros. Por tal relevância é que se destinou o tópico 2.4 desta primeira parte da dissertação para abordar o tema.

Eventos adversos sérios são motivo, inclusive, de rescisão do estudo por parte do pesquisador responsável, instituição, patrocinador ou agências reguladoras. Para tanto, é dever da instituição e do pesquisador responsável comunicar a ocorrência de eventos adversos sérios ao CEP responsável e ao patrocinador do estudo, que poderão monitorar e atender às ocorrências.

Caso se entenda pela rescisão contratual, mesmo que por motivo diverso da ocorrência de evento adverso, o pesquisador responsável paralisará todos os procedimentos do estudo e se isentará de incluir novos participantes no protocolo, sempre que for possível, já que custos e despesas adicionais não serão reembolsadas.

De alguma forma, todos os contratos apresentam a previsão de ocorrência de efeitos pós-contratuais, ainda que estes se liguem à cláusulas de confidencialidade, informação, monitoramento de reações adversas e efeitos colaterais e comunicação de eventos adversos sérios. Trazem, em sua essência, o reconhecimento do fenômeno do *post pactum finitum*, portanto, mesmo que em nenhum dos documentos tenha sido identificada cláusula de fornecimento de medicação pós-estudo a ex-sujeitos de pesquisa.

Em relação aos direitos dos sujeitos de pesquisa, a referência à autonomia privada traduz-se na obrigatoriedade de obtenção do TCLE, que aparece como sendo dever relativo à instituição e ao pesquisador responsável. Fica também claro que todo e qualquer TCLE relativo à pesquisa somente poderá ser utilizado para com os potenciais sujeitos do estudo após aprovados pelo CEP responsável. Caso contrário, o consentimento para participar do estudo não será válido.

---

<sup>153</sup> Item III.3, letra h. BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

O monitoramento da ocorrência de experiências adversas graves aparece como dever do pesquisador responsável em todos os contratos analisados. Prevêem, ainda, a necessidade de se comunicar, no prazo de 24 horas, tanto ao CEP quanto ao patrocinador do estudo, a ocorrência de tais eventos, já que poderão influenciar na paralisação do estudo ou na revisão de sua metodologia. O descumprimento de tal cláusula é sempre associado à rescisão contratual motivada pelo descumprimento.

A análise dos contratos de ensaio clínico com medicamentos experimentais permitiu constatar *a priori*, que suas cláusulas não contrariam ou ferem qualquer disposição normativa ou ainda diretrizes éticas internacionais. Ao contrário, suas cláusulas observam repetidamente diversos dos direitos que devem ser garantidos aos sujeitos de pesquisa e descrevem adequadamente os deveres que cabem a cada parte envolvida no estudo.

Entretanto, em nenhum dos contratos analisados encontrou-se previsão de ocorrência futura de projeto de extensão, após o fim do estudo, como de fato já havia sido constatado pela ANVISA<sup>154</sup>. Ainda que a inclusão de sujeitos de pesquisa nesses projetos dependa de submissão de projeto específico perante o CEP responsável, o que deve ocorrer após o encerramento da pesquisa e, portanto, independentemente de previsão no contrato do ensaio clínico.

Da mesma forma, não se observou, em qualquer das cláusulas contratuais analisadas, menção à recomendação da ANVISA para doação de medicamento após o término de estudo clínico<sup>155</sup>. Igualmente, em nenhum dos contratos existe a previsão do dever do patrocinador do estudo ao fornecimento da medicação experimental aos ex-sujeitos de pesquisa, o que justifica a necessidade da presente abordagem.

---

<sup>154</sup> Vide ponto 1.1.2 A utilização assistencial de medicamentos experimentais.

<sup>155</sup> ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doação de medicamento após término de estudo clínico. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao\\_medicamento.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm). Acesso em: 16/01/2011.

## **2. RELAÇÃO JURÍDICA DOS SUJEITOS ENVOLVIDOS NAS PESQUISAS CLÍNICAS COM MEDICAMENTOS EXPERIMENTAIS**

No item 1.2 se destacou quem são os sujeitos envolvidos em protocolos de ensaios clínicos, relacionando a cada um os deveres e direitos que lhes cabem. A constatação partiu da análise de documentos nacionais e internacionais que contém diretrizes éticas sobre o assunto, principalmente das Resoluções do CNS n°s 196/96 e 251/97 e, particularmente, da análise dos contratos de ensaios clínicos com medicamentos experimentais iniciados durante o ano de 2010 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A tentativa que hora se faz é a de analisar comparativamente os direitos e deveres previstos nas declarações e resoluções com os assegurados nos protocolos de pesquisa clínica e TCLE coletados, e a partir dessa comparação identificar os deveres laterais ou anexos decorrentes da relação jurídica negocial que se estabelece em ambientes de pesquisa clínica com medicamentos experimentais.

## 2.1. A relevância do consentimento livre e esclarecido

Antecipou-se no parágrafo anterior que da análise dos protocolos de pesquisa e dos TCLE coletados pode ser extraída uma premissa: a de que a relação formada entre os sujeitos de pesquisa, médicos pesquisadores, instituição de pesquisa e patrocinador do estudo trata-se de uma relação obrigacional tipicamente contratual<sup>156</sup>, ainda que com particularidades merecedoras de maior atenção.

O que caracteriza esta relação como contratual, num primeiro momento é, na definição de Carvalho Santos, a ocorrência de um “concurso simultâneo de duas vontades, uma que promete, outra que aceita”, não sendo de sua essência versar apenas sobre obrigações patrimoniais<sup>157</sup>.

Trata-se, portanto, de uma relação jurídica negocial<sup>158</sup> que se forma quando um indivíduo, após ser recrutado pela equipe de pesquisa, consente<sup>159</sup> em participar de certo estudo clínico na qualidade de sujeito de pesquisa, subordinando-se às regras pré-estabelecidas pelo patrocinador e pesquisadores que, via de regra, seguem marcos regulatórios próprios.

---

<sup>156</sup><sup>156</sup> Têm-se por contrato acordo de vontade entre partes com autorização jurídica para tanto. É um negócio jurídico e como tal tem a vontade e a declaração das partes como pressuposto para a produção de efeitos atribuídos por lei. ASCENÇÃO, José de Oliveira. Direito Civil: Teoria Geral: Relações e situações Jurídicas. 3. vol. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010. Pg. 26-27.

<sup>157</sup> CARVALHO SANTOS, J. M. Código Civil Brasileiro Interpretado: principalmente no ponto de vista prático. Direito das Obrigações. XV. vol. 5. ed. Rio de Janeiro: Liv. Freitas Bastos S.A., 1952. Pg. 5-6.

<sup>158</sup> Clóvis Beviláqua já conceituava a relação jurídica negocial formada, ou negócio jurídico, aqui definido contrato, como aquele que se dá pelo “acordo de vontades para o fim de adquirir, resguardar, modificar ou extinguir direitos.” BEVILÁQUA, Clóvis. Código Civil dos Estados Unidos do Brasil commentado. 2. ed. IV. vol. Rio de Janeiro: Liv. Francisco Alves, 1924. Pg. 242.

<sup>159</sup> Beviláqua coloca o acordo ou o consentimento recíproco como um requisito especial do contrato, que acompanha as condições de validade dos atos jurídicos. *Ibid.*, p. 242.

Identificando os elementos da formação desta relação contratual pode-se dizer que o momento seguinte ao do recrutamento é a fase da proposta, momento inicial da formação do contrato quando, nas palavras de Beviláqua “uma das partes solicita a manifestação da vontade da outra”, provocando, quando da formação do contrato, o encontro harmônico das vontades<sup>160</sup>.

Então, após o recrutamento do indivíduo que tenha o perfil necessário ao estudo é feita a proposta ao candidato. O momento da proposta é aquele no qual o pesquisador responsável repassa ao potencial sujeito de pesquisa as informações acerca do estudo e seu desenvolvimento e de como se dará sua eventual participação. É nesta fase que todos os elementos pertinentes à pesquisa devem ser repassados ao potencial sujeito de pesquisa, tais como os possíveis benefícios, os riscos e os procedimentos e/ou tratamentos a que será submetido por ocasião de sua participação.

Pela lógica da formação típica contratual, no momento posterior ao da proposta dar-se-ia a fase chamada de negociações preliminares, ou *delineatio*, momento no qual é possível às partes acordar sobre o conteúdo do contrato, a forma como se dará a distribuição dos encargos e modo como deverá ser cumprida a negociação. Esta fase pré-contratual é, *a priori*, o meio pelo qual se buscam alinhar as vontades dos contraentes “a fim seguro e a formarem o consentimento”<sup>161</sup>.

Ocorre que nas relações formadas por ocasião de participação de indivíduos em ensaios clínicos com medicamentos experimentais, não se percebe a fase do *delineatio*, já que o sujeito tem como condição de participação a aceitação das regras e das cláusulas previamente impostas. Não há espaço para a discussão e tratativas acerca do contrato que será celebrado, devendo o sujeito consentir ou não com sua participação a partir do delineamento traçado previamente pela pesquisa. Não pode o sujeito escolher ou negociar a forma como se dará sua participação. Ao contrário, deve submeter-se integralmente às regras metodológicas do estudo para que possa participar do mesmo, sob pena de comprometer os resultados da pesquisa.

Trata-se, em sua espécie, de um contrato de adesão, já que a participação do sujeito de pesquisa na fase das negociações preliminares não se concretiza. Justamente porque é um negócio jurídico donde “a participação de um dos sujeitos sucede pela aceitação em bloco de

---

<sup>160</sup> *Ibid.*, p. 242.

<sup>161</sup> CARVALHO SANTOS, J. M. *Op. Cit.*, p. 53-55.

uma série de cláusulas formuladas antecipadamente, de modo geral e abstrato, pela outra parte, para constituir o conteúdo normativo e obrigacional de futuras relações concretas.”<sup>162</sup>

Como refere Cezar, após o recrutamento do indivíduo, que deverá ter o perfil exigido ao estudo, o sujeito em concordando com sua participação, aceitando o tratamento e/ou intervenção a que será submetido, e ciente das condições da pesquisa, deverá se “submeter à forma e ao meio de administração exigido em um projeto já elaborado”<sup>163</sup>.

Este processo de recrutamento e informação, pelo qual o potencial sujeito foi convidado a participar do estudo e informado sobre a pesquisa e sua participação - que na ética biomédica denomina-se de Processo de Consentimento Livre e Esclarecido - é o que possibilitará ao indivíduo avaliar sobre seu consentimento em participar ou não do estudo. O ato do consentimento, portanto, dá-se em momento posterior à proposta, quando o sujeito, em consentindo com sua participação, terá sua manifestação de vontade materializada através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE<sup>164</sup>. Este último ato, juridicamente, instrumentalizará e formalizará a relação contratual estabelecida.

A formação desta relação obrigacional que dá ensejo à formação do contrato de ensaio clínico se dá através do encadeamento de fases que tem fim com o adimplemento, quando a obrigação é polarizada e chega ao seu fim. A relação obrigacional aqui é então entendida como sendo um sistema de processos os quais formam a totalidade da obrigação<sup>165</sup>.

Analizando a formação desta relação obrigacional de acordo ao encadeamento de fases na forma de um processo, a elaboração do TCLE deve dar-se após o processo informativo pelo qual se obtém o consentimento do sujeito de pesquisa. A elaboração deste documento, de cariz essencialmente ético, ainda que produza os efeitos jurídicos já trabalhados, deve seguir diretrizes éticas específicas a fim de garantir o respeito à pessoa, à sua liberdade e autonomia da vontade, garantindo a proteção da dignidade<sup>166</sup> do sujeito de pesquisa.

---

<sup>162</sup> GOMES, Orlando. Contrato de adesão: condições gerais dos contratos. São Paulo, Ed. Revista dos Tribunais, 1972. Pagina 3.

<sup>163</sup> CEZAR, Denise Oliveira. *Op. Cit.*,

<sup>164</sup> O processo de informação, a análise relativa ao processo de consentimento livre e esclarecido e aos termos de consentimento livre e esclarecido será feita nos itens seguintes.

<sup>165</sup> COUTO E SILVA, Clovis V. do. A obrigação como processo. São Paulo: Bushatsky, 1976. Pg. 5-7.

<sup>166</sup> Acerca do conceito de dignidade, Castañeda, trabalhando conceitos de Kant, refere que para este autor a dignidade humana não pode ser definida de fora, por isso tem como centro a autonomia e coincide com a liberdade de usar a própria razão e determinar o sentido de seus atos responsavelmente. Completa concluindo que “esta concepción de la dignidad tiene una resonancia especial em el ámbito jurídico, incluso em la praxis de los derechos humanos, de la bioética y la biojurídica, en las que se antepone la autonomía frente a cualquier otro bien fundamental.[...] Precisamente, por ser considerado como la expresión máxima de la autonomía; um libre

### 2.1.1. O TCLE como instrumento de formalização da vontade negocial

Enquanto que por uma perspectiva Bioética o TCLE presta-se como instrumento que materializa o consentimento do sujeito de pesquisa em participar do estudo, para o Direito Civil o TCLE utilizado em estudos clínicos é o meio pelo qual se formaliza a manifestação da vontade negocial<sup>167</sup> do sujeito de pesquisa.

O TCLE, como instrumento que é da formalização da vontade negocial, é o documento onde devem constar todas as informações acerca das regras de comportamento que devem assumir as partes, bem como suas obrigações e seus direitos, além, é claro, das informações relativas aos riscos e benefícios envolvidos na participação do sujeito no estudo.

Mas este instrumento, para que tenha validade ética e jurídica deve obedecer, desde sua elaboração até sua assinatura, diretrizes éticas consagradas à seu respeito, dispostas nas declarações e regulamentos nacionais e internacionais já citados neste trabalho, tais como a Declaração de Helsinki, boas práticas clínicas e Regulamento do SUS.

Preceitua o item IV.2 da Resolução 196/96 do CNS que a elaboração do termo de consentimento livre e esclarecido deverá obedecer a certos requisitos, sendo eles: I) elaboração pelo pesquisador responsável, que deverá expressar o cumprimento de todas as exigências contidas do artigo 701, que dita como deve ocorrer o processo de informação; II) aprovação prévia do termo pelo CEP responsável; III) assinado ou por impressão dactiloscópica, por todos os sujeitos de pesquisa individualmente ou por seus respectivos representantes legais e; IV) elaboração em duas vias, as quais ficarão uma com o sujeito de pesquisa ou representante legal e a outra arquivada pelo pesquisador responsável<sup>168</sup>.

---

desarrollo de la personalidad que parecería hacer más énfasis em una libertad absoluta, que una personalidad referida a un ser limitado.” CASTAÑEDA, Ilva M. Hoyos. ENTRE LA NATURALEZA Y LA DIGNIDAD: Reflexiones sobre el fundamento de los derechos humanos. In **Las razones del derecho natural: Perspectivas teóricas y metodológicas ante la crisis del positivismo jurídico**. Coord. Renato Rabbi-Baldi Cabanillas. Buenos Aires: Ed. Ábaco de Rodolfo Depalma, 2000. Pg. 189.

<sup>167</sup> A liberdade contratual, prevista do artigo 421 do CCB, é componente integrante fundamental da manifestação da vontade negocial que por sua vez representa a expressão dos contratantes quanto ao negócio jurídico a ser realizado, quanto ao objeto do contrato e a escolha dos sujeitos do contrato. Entretanto, a leitura dos artigos 421 a 426 do CCB permite concluir que a liberdade contratual é limitada pelo texto legal, ficando a vontade negocial subordinada à lei<sup>167</sup>. RIBEIRO, Joaquim de Souza. O problema dos contratos: as cláusulas contratuais gerais e o princípio da liberdade contratual. Ed. Livraria Almedina: Coimbra, 1999.

<sup>168</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

Tão importante quanto o conteúdo do TCLE é a adequação do texto utilizado, pois como denuncia Goldim, a legibilidade dos textos submetidos ao CEP é um dos grandes problemas na avaliação dos protocolos de pesquisa clínica. Alerta o autor que uma decisão válida por parte do sujeito de pesquisa parte de uma informação clara e suficiente, e fundamentalmente não-tendenciosa<sup>169</sup>, informação esta que será repassada por meio do processo de consentimento livre e esclarecido, que deverá sempre anteceder à elaboração do TCLE<sup>170</sup>.

É esta a recomendação presente no item 24 da DoH de 2008:

“[...] After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject’s freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.”

A forma pela qual a informação é repassada ao potencial sujeito de pesquisa interfere diretamente na qualidade e na validade do consentimento dado para sua participação, pois impede o pleno exercício da autonomia da vontade. Neste sentido, o TCLE deve ser um reflexo do processo de informação.

Assim, as resoluções e regulamentos apenas guiam o pesquisador quanto ao conteúdo básico que deve conter o TCLE, è exemplo do artigo 701 do Regulamento do SUS que exige que além de o processo informativo se de em linguagem acessível, a informação deve incluir necessariamente:

- a) a justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa;
- b) os desconfortos e riscos possíveis e os benefícios esperados;
- c) os métodos alternativos existentes;
- d) a forma de acompanhamento e assistência, assim como seus responsáveis;
- e) a garantia de esclarecimentos, antes e durante o curso da pesquisa, sobre a metodologia, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou placebo;

---

<sup>169</sup> GOLDIM, J. R. Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado. Ver. HCPA, 2006; 26(3): 117-22.

<sup>170</sup> O tema será abordado no item 2.3 seguinte.

- f) a liberdade do sujeito se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado;
- g) a garantia do sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa;
- h) as formas de ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa; e
- i) as formas de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

Ainda que o TCLE deva ser elaborado a partir do processo de consentimento livre e esclarecido a verdade é que, na prática, o processo informativo ocorre com base no texto que consta do TCLE. Portanto, deve o termo possuir a linguagem mais clara possível para que no momento do repasse das informações o sujeito de pesquisa possa compreender inclusive os termos técnicos médicos utilizados. Por isso, é importante que ainda que do TCLE constem termos técnicos, estes venham acompanhados da explicação necessária<sup>171</sup>.

Por este mesmo motivo é que a estrutura do texto também assume relevância. Esta estrutura deve contar com a utilização de palavras e frases curtas de modo a facilitar a leitura e a compreensão do texto apresentado<sup>172</sup>. Juridicamente, esta prática passa a assumir maior relevância ao passo que o TCLE assume o papel de instrumento de formalização da vontade negocial dos agentes, que deve ser expressa como modo de exteriorização de sua liberdade e autonomia.

---

<sup>171</sup> GOLDIM, J. R. Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado. Ver. HCPA, 2006; 26(3): 117-22.

<sup>172</sup> Pelo índice ILFK – Flesch-Kincaid, índice de legibilidade mais utilizado, um documento é considerado como adequado para a leitura por uma pessoa mediana quando tem valores do ILFK compatíveis com uma escolaridade entre 6 e 10 anos de estudo, sendo que em estudo de âmbito local de verificação da adequação da linguagem utilizada nos termos de consentimento utilizados em projetos de pesquisa realizados no HCPA em 1998 e 1999, em uma amostra de 12 termos de consentimento o índice apresentou uma média de 14,58 anos, com desvio padrão de 3,91 anos e mediana de 13,5 anos, variando de 10 a 22 anos de escolaridade. Ou seja, levando em consideração que na Região Sul do Brasil, apenas 16,6% das pessoas adultas têm 11 ou mais anos de escola, constatou-se que para a compreensão de 91,7% dos termos de consentimento avaliados, seriam necessários 11 ou mais anos de escolaridade. GOLDIM, J. R. Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado. Ver. HCPA, 2006; 26(3): 117-22.

### 2.1.2. Particularidades jurídicas da relação negocial estabelecida

Referiu-se anteriormente que a relação negocial formada a partir da aceitação de um sujeito em participar de uma pesquisa com medicamentos experimentais contém particularidades próprias. Neste diapasão, o contrato formado trata-se de um negócio jurídico de adesão, plurilateral, oneroso e aleatório, características que serão analisadas individualmente.

Diz-se que é plurilateral<sup>173</sup> porque ambas as partes desta relação assumem obrigações próprias do desempenho de suas funções, compondo seus interesses na mesma relação<sup>174</sup>. Assim, enquanto o sujeito de pesquisa obriga-se a tomar certa dose de medicação, durante um período específico e com determinada frequência, o pesquisador se compromete a fornecer a medicação e prestar assistência e acompanhamento médico ao sujeito.

É oneroso porque ambas as partes visam a obtenção de vantagem ou de proveito, que se alcança mediante um sacrifício de sua parte que, apesar de ser corriqueiramente correspondente à diminuição patrimonial, nem sempre importa em sua modificação<sup>175</sup>. Quanto ao patrocinador, pelo sacrifício financeiro em manter a pesquisa; quanto ao sujeito o de suportar os riscos envolvidos em sua participação e eventuais danos decorrentes, ainda que em caso de ocorrência de dano à sua saúde caiba justa indenização.

Em relação à aleatoriedade, esta se relaciona com o resultado do contrato, já que o sucesso da pesquisa está sujeito à ocorrência de um fato futuro incerto, e dependerá deste fato tanto a obtenção de benefícios com o medicamento quanto a expectativa de ganhos financeiros pelo patrocinador. Caso a pesquisa não resulte em insucesso nenhuma obrigação advirá para as partes. Nas palavras de CEZAR, “a expectativa de futuro ganho do patrocinador e de obtenção de benefícios após o encerramento estão sujeitas à ocorrência de

---

<sup>173</sup> Menezes Cordeiro utiliza-se do termo multilateral, e refere que “O negócio diz-se unilateral quanto tenha uma única parte; é multilateral ou contrato quando, pelo contrário, se assuma como produto de duas ou mais partes. Na sua simplicidade, esta contraposição levanta dúvidas quando se pretenda desenvolvê-la em termos científicos. A idéia de parte não equivale à de pessoa: num negócio – unilateral ou multilateral – várias pessoas podem encontrar-se interligadas, de modo a constituir uma única parte. Aproximar-se a idéia de parte da declaração corresponde a uma base mais promissora; dir-se-á então, que nos negócios unilaterais há uma única declaração e – ainda que eventualmente feita por diversas pessoas – enquanto nos multilaterais as declarações são várias.” MENEZES CORDEIRO, Tratado de Direito Civil Português. 1. vol. Parte geral. Coimbra: Almedina, 2007.

<sup>174</sup> ASCENÇÃO, José de Oliveira. Direito Civil: Teoria Geral: Relações e situações Jurídicas. 3. vol. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010. Pg. 29.

<sup>175</sup> GOMES, Orlando. Contratos. 26. ed. atual. por Junqueira de Azevedo e De Crescenzo Marino. Coord. Edvaldo Brito. Rio de Janeiro: Forense, 2007. Pg. 87.

um fato futuro incerto, o sucesso da pesquisa e somente haverá compartilhamento dos resultados caso ele ocorra. Assim, caso a pesquisa não tenha o sucesso planejado, nenhuma obrigação advirá às partes”<sup>176</sup>.

Maiores considerações serão tecidas quanto à manifestação da vontade, mas por oportuno refere-se que por se tratar de um contrato de adesão, a lei garante que esta relação possa ser interpretada de forma a proteger a legítima expectativa do sujeito de pesquisa, através da análise da vontade manifestada. Para tanto, deverão ser interpretadas de acordo com as expectativas<sup>177</sup> que despertam nos sujeitos de pesquisa, observado o princípio da boa-fé.

Em relação ao princípio da boa-fé, o negócio jurídico em comento nasce da concordância de um sujeito em participar de estudo clínico com medicamentos experimentais e, por se tratar de relação contratual, condiciona sua formação à observação dos requisitos de validade<sup>178</sup> e de certos princípios gerais<sup>179</sup>, além dos princípios específicos decorrentes da própria relação obrigacional formada. É o caso do princípio da boa-fé objetiva<sup>180</sup>, que deve reger toda e qualquer relação contratual<sup>181</sup>, já que diz respeito diretamente à eficácia da manifestação da vontade e à perfeição negocial, por traduzir-se em regras ou padrões objetivos de comportamento que à lei não lhe é possível materializar<sup>182</sup>.

O princípio da boa fé objetiva nas relações obrigacionais visa buscar em determinado contexto social um padrão de comportamento ética e moralmente adequado que possa servir de parâmetro ao comportamento dos contraentes. Permite, para tanto, o aumento de deveres além dos que decorrem da convenção, devendo ser observado por todos os sujeitos relacionados. É, desta forma, um mandamento de consideração já que serve como paradigma

---

<sup>176</sup> CEZAR, Denise Oliveira. *Op. Cit.*, p. 180.

<sup>177</sup> Gerson Branco conceitua a expectativa legítima como “(...) o nome que se atribui a uma relação jurídica específica, nascida de atos e fatos que não se enquadram dentro da tradicional classificação das fontes das obrigações, mas que, em razão da necessidade de proteção da confiança, produzem uma eficácia específica.” BRANCO, Gerson Luiz Carlos. A proteção das expectativas legítimas derivadas das relações de confiança: elementos formadores do princípio da confiança e seus efeitos. *Revista de Direito Privado*. Porto Alegre, v. 12, 2002.

<sup>178</sup> O artigo 104 e seguintes do CCB coloca como requisitos de validade do negócio jurídico: a capacidade do agente; objeto lícito, possível, determinado ou determinável e a forma prescrita ou não defesa em lei.

<sup>179</sup> Citam-se como princípios gerais dos negócios jurídicos a função social dos contratos, prevista no artigo 421 do CCB e a boa-fé objetiva, prevista do artigo 422 do mesmo diploma.

<sup>180</sup> A boa-fé objetiva é aqui entendida como um critério normativo de valoração de condutas, tal como explicada por ASCENÇÃO, José de Oliveira. *Direito Civil: Teoria Geral: Relações e situações Jurídicas*. 3. vol. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010.

<sup>181</sup> *Idem Ibidem*, pg. 149.

<sup>182</sup> O princípio da boa fé objetiva, ainda que possa ser traduzido em regras ou padrões objetivos de comportamento não diz objetivamente o que é ou o que não é boa fé. Esta resposta depende de uma valoração do caso concreto ao qual esta sendo aplicada. *Idem Ibidem*. Pg. 149.

para o estabelecimento das fronteiras dos interesses negociais de ambas as partes de um negócio jurídico bilateral.

Justamente por se tratar de uma relação jurídica negocial é que os direitos e os deveres relacionados às partes podem prolongar-se ou modificarem-se ao longo do período contratual, o que se justifica pela incidência do princípio da boa-fé objetiva<sup>183</sup>. O que se tenta antecipar, já que mais adiante se enfrentará esta tese, é que alguns direitos e deveres mesmo que não constem expressamente nos protocolos de pesquisa ou TCLE produzirão seus efeitos ainda que após a conclusão do contrato<sup>184</sup>. Os temas trabalhados nos próximos tópicos devem encaminhar à essa conclusão.

---

<sup>183</sup> Os efeitos da aplicação do princípio da boa fé objetiva nos contratos em comento serão trabalhados na parte II desta dissertação, especificamente no tópico 2.1.

<sup>184</sup> CCB – Art. 422. “Os contratantes são obrigados a guardar, assim na conclusão do contrato, como em sua execução, os princípios de probidade e boa-fé.”

## 2.2. O dever de informar e o direito de ser informado: implicações jurídicas e bioéticas

A informação, reconhecida hoje como um dos alicerces do Estado Democrático de Direito, encontra previsão legal e fundamentação ética. Constitui, antes de tudo, um direito constitucional do ser humano, previsto no artigo 5º inciso XIV<sup>185</sup>, cuja observação no campo das pesquisas com seres humanos é imprescindível para o efetivo e eficaz exercício da tomada de decisão.

Este direito, à semelhança do direito à intimidade, nasce a partir da constatação de uma nova realidade social do mundo contemporâneo, marcado por uma maior interferência pela esfera pública na esfera privada. Assume deste modo, o papel de proteger a integridade moral do ser humano, constituindo-se como uma liberdade democrática<sup>186</sup>, tendo sido consagrado na Declaração Universal dos Direitos do Homem<sup>187</sup>.

Por esta via de entendimento, o direito à informação somente sofrerá limitações quando em choque com o direito à intimidade. Hannah Arendt entende que isto se justifica pela relevância que a informação assume como meio de se evitar a ruptura totalitária, que é a negação do princípio da transparência na esfera pública e do princípio da publicidade<sup>188</sup>.

---

<sup>185</sup> Artigo 5, inciso XIV. “É assegurado a todos o acesso à informação e resguardado o sigilo da fonte, quando necessário ao exercício profissional.”

<sup>186</sup> LAFER, Celso. A reconstrução dos direitos humanos: um diálogo com o pensamento de Hannah Arendt. São Paulo: Companhia das Letras, 1988. Pg. 240-241.

<sup>187</sup> Art. 19 – “Todo o indivíduo tem direito à liberdade de opinião e de expressão, o que implica o direito de não ser inquietado pelas suas opiniões e o de procurar, receber e difundir, sem consideração de fronteiras, informações e idéias por qualquer meio de expressão”. ASSEMBLÉIA GERAL DAS NAÇÕES UNIDAS. DECLARAÇÃO UNIVERSAL DOS DIREITOS HUMANOS. Adotada e proclamada pela resolução 217 A (III) da Assembléia Geral das Nações Unidas em 10 de dezembro de 1948. Disponível em: [http://www.onu-brasil.org.br/documentos\\_direitoshumanos.php](http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitoshumanos.php). Acesso em: 10/01/10.

<sup>188</sup> LAFER, Celso. *Op. Cit.*, p. 241-242.

É preciso, nestes termos, sustentar no público a visibilidade e a comunicação, colocando a linguagem como sendo a “memória do passado e a fonte que possibilita o presente e o futuro”<sup>189</sup>. Para Arendt, tanto a mentira quanto a violência comprometem a dignidade do ser humano, já que agem como meios coercitivos e impeditivos da liberdade, excluindo a interação cooperativa entre os seres humanos, e conseqüentemente destruindo a comunidade política.

Para Celso Lafer é deste raciocínio que se retira a importância que assume o princípio da boa fé para o direito, já que esta é incompatível com a fraude e com o dolo, constituindo-se como o fundamento da justiça, sempre e quando for exprimida pela “fidelidade e pela sinceridade nas palavras e nas convenções”<sup>190</sup>.

Na esfera privada, a informação é um dever implícito à relação contratual que decorre da conduta que o pesquisador deve ter para com o sujeito de pesquisa de informá-lo sobre todos os procedimentos e intervenções que precisarão ser feitos caso consinta em participar do estudo, sempre de forma clara e específica. Esta conduta resulta do princípio da boa-fé objetiva nas relações de confiança<sup>191</sup>. Porque tanto na esfera privada quanto na pública a verdade deve sempre prevalecer sobre a mentira, que destrói a confiança entre as pessoas.<sup>192</sup>

Fala-se aqui em relação de confiança<sup>193</sup> porque, ainda que a relação formada entre o médico-pesquisador e o sujeito de pesquisa não seja puramente assistencial, já que de pesquisa, a figura do médico assistencialista confunde-se com a do médico-pesquisador, pois os estudos clínicos envolvem pesquisa associada a cuidados, e, portanto assistência. Assim, estabelece-se também entre o sujeito de pesquisa e o médico-pesquisador uma relação de confiança própria da assistência, para além da relação contratual estabelecida.

Por este viés, o dever de informar, e informar com clareza, como reflexo que é do princípio da transparência, que rege tanto a fase pré-contratual quanto a formação do contrato, torna-se também uma obrigação moral do médico-pesquisador indispensável à relação de confiança estabelecida com o sujeito de pesquisa.

Esta relação de confiança pressupõe o respeito ao princípio da autonomia do sujeito. O Código Civil brasileiro ao tutelar este princípio nos artigos 13 e 14 garantiu a toda pessoa o

---

<sup>189</sup> *Ibid.*, p. 254.

<sup>190</sup> *Ibid.*, p. 255.

<sup>191</sup> BRANCO, Gerson Luiz Carlos. *Op. Cit.*, p. 128-151.

<sup>192</sup> LAFER, Celso. *A reconstrução dos direitos humanos: um diálogo com o pensamento de Hannah Arendt*. São Paulo: Companhia das Letras, 1988. Pg. 256.

<sup>193</sup> BRANCO, Gerson Luiz Carlos. *Op. Cit.*, p. 128-151.

direito de dispor do próprio corpo, tornando necessária, portanto, sua anuência para a realização de qualquer procedimento em seu corpo<sup>194</sup>. E, para que o sujeito de pesquisa possa ponderar e valorar sobre os procedimentos, riscos, desconfortos e benefícios que resultarão de sua participação na pesquisa necessitará receber todas as informações e esclarecimentos que julgue necessários.

Entretanto, como alerta Leavitt, não basta que os pesquisadores considerem apenas a autonomia do sujeito para pressupor que o mesmo é autônomo para consentir livremente. Ao contrário, para que o consentimento seja de fato livre e informado é necessário que o sujeito entenda claramente o conteúdo com o qual está consentindo<sup>195</sup>.

O respeito à autonomia, neste diapasão, é o respeito à liberdade do sujeito de pesquisa de consentir livre e informadamente sobre sua participação, porque do contrário pode acabar se tornando um objeto<sup>196</sup>. A observação da máxima kantiana<sup>197</sup> é aqui assumida, já que o sujeito deve ser tratado como um fim em si mesmo e jamais como um meio de obter informações e resultados de uma droga experimental.

Todas as informações e esclarecimentos devem ser fornecidos pelos profissionais que atuam no estudo e que pretendem obter o consentimento do sujeito para participação. Cabe, portanto, ao responsável pelo estudo a responsabilidade pela qualidade das informações fornecidas bem como pelo modo com que foram repassadas ao sujeito. Logo, tão importante quanto o repasse das informações é a qualidade com que estas informações são repassadas e com o conteúdo de ditas informações.

A preocupação com o repasse de informações ao sujeito de pesquisa é encontrada em diversos documentos, à exemplo da Declaração de Helsinki, que desde de sua primeira versão reforça a necessidade e a importância da informação no processo de consentimento. Refere a Declaração que todo potencial sujeito de pesquisa deve ser adequadamente informado acerca dos objetivos, dos métodos, das fontes de financiamento, possíveis conflitos de interesse, afiliações institucionais do pesquisador, benefícios antecipados e potenciais riscos do estudo e

---

<sup>194</sup> GOLDIM, José Roberto. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul.-dez. 2002.

<sup>195</sup> Leavitt, F.J. Compromised autonomy, and asian autonomy: commentaries on Glock & Goldim, and Dena Hsin-Chen Hsin. Eubios J Asian Int Bioeth. 2003;13(1):8.

<sup>196</sup> BELLINO, Francesco. Fundamentos da Bioética: Aspectos antropológicos, ontológicos e morais. Trad. Nelson Souza Canabarro. São Paulo: EDUSC, 1997. Pg. 198.

<sup>197</sup> KANT, Immanuel. Fundamentación metafísica de las costumbres. 8. ed. Madri: Espasa Calpe, 1983. Pg. 84.

de eventual desconforto que possa vir a sentir, além de quaisquer outros aspectos pertinentes ao estudo<sup>198</sup>.

Reforça ainda que o participante deve ser informado de seu direito de não consentir com a participação no estudo, além do direito de se retirar da pesquisa a qualquer tempo e sem que sofra qualquer espécie de retaliação. E ressalta que deve-se dar especial atenção às especificidades pessoais no momento do repasse das informações, pois o repasse deve obedecer a métodos que se adequem às particularidades do sujeito a que se destinem. Por último deve o médico-pesquisador certificar-se de que o sujeito de pesquisa tenha compreendido as informações que lhe foram repassadas, para somente então fornecer o TCLE ao indivíduo<sup>199</sup>.

Neste mesmo sentido, e por ter incorporado as diretrizes da DoH, o item II.11 da Resolução 196/96 do CNS dispõe como deve se dar o repasse de informações para a obtenção de consentimento para participação da pesquisa, dizendo que o repasse deve ocorrer por meio de uma “explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e incômodo que esta possa acarretar [...]”<sup>200</sup>.

O mesmo regulamento ainda exige que toda a informação repassada ao sujeito de pesquisa o seja feito em linguagem acessível e que necessariamente garanta a ocorrência de esclarecimentos antes e durante a pesquisa acerca da metodologia e possíveis mudanças em sua participação<sup>201</sup>.

Estas diretrizes partem do pressuposto de que um sujeito de pesquisa só poderá consentir livre e racionalmente sobre sua participação em estudo clínico com medicamentos experimentais após o repasse de informações de forma clara, suficiente e adequada, informações que vão além dos riscos envolvidos em sua participação e os benefícios que poderá auferir.

---

<sup>198</sup> DoH - 24. “In medical research involving competent human subjects, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, sources of funding, any possible conflicts of interest, institutional affiliations of the researcher, the anticipated benefits and potential risks of the study and the discomfort it may entail, and any other relevant aspects of the study [...]”

<sup>199</sup> DoH – 24. “[...] The potential subject must be informed of the right to refuse to participate in the study or to withdraw consent to participate at any time without reprisal. Special attention should be given to the specific information needs of individual potential subjects as well as to the methods used to deliver the information. After ensuring that the potential subject has understood the information, the physician or another appropriately qualified individual must then seek the potential subject’s freely-given informed consent, preferably in writing. If the consent cannot be expressed in writing, the non-written consent must be formally documented and witnessed.”

<sup>200</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>201</sup> *Ibid.*, item IV.1, letra f.

Desta forma, o dever de informar constitui uma etapa na sedimentação do consentimento informado por parte do paciente com relação ao procedimento terapêutico a que será submetido, após o devido processo de informação, comumente denominado de processo de consentimento informado.

### **2.2.1. O consentimento informado: apenas um documento?**

A informação no campo das pesquisas com seres humanos, por uma perspectiva além da jurídica, constitui-se no direito que todo o sujeito de pesquisa tem em receber todas as informações pertinentes ao estudo do qual participará, sendo um dever moral do médico pesquisador na mesma proporção em que é um direito para o sujeito de pesquisa.

Ainda que sua importância seja consenso na comunidade científica contemporânea, o papel da informação neste meio foi sendo construído e consolidado com o passar dos anos, evoluindo de uma prática isolada a uma exigência legal. Atualmente, nos Tribunais brasileiros, há consenso sobre a importância e a necessidade da devida informação na relação médico-paciente, estendendo-se também às pesquisas com seres humanos.

Costuma-se referir como a primeira sentença em que se utilizou a expressão ‘consentimento informado’ uma decisão proferida pelo Tribunal do Estado da Califórnia, Estados Unidos, em 1957, que entendeu pela condenação de dois médicos por quebra de contrato na relação com um paciente, tendo como fundamento falta de perícia e técnica por parte dos profissionais em procedimento cirúrgico. Além destes argumentos, a decisão destacou a ausência de obtenção de consentimento do paciente para sua execução, ato, que na época, já se mostrava usual e obrigatório para os cirurgiões<sup>202</sup>. Constata-se, assim, que a necessidade da obtenção de consentimento na prática médica assistencial venha desde antes.

Com efeito, remete-se ao ano de 1677, no Líbano, o primeiro caso de utilização de TCLE, ainda que na forma de contrato. Em tal ocasião, foi fornecido a um paciente que iria se

---

<sup>202</sup> GOLDIM, José Roberto. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul-dez 2002.

submeter a um procedimento cirúrgico um documento contendo as informações sobre o procedimento, tais como resultados esperados, riscos, e informações sobre possíveis procedimentos médicos que poderiam ser utilizados, bem como dos cuidados pós-operatórios, versando, ainda, sobre o pagamento da prestação do serviço<sup>203</sup>. Este documento, apesar de na época não ser denominado de TCLE, já perfectibilizava seus objetivos.

Mas, ainda que a necessidade da utilização do consentimento livre e esclarecido já tivesse sido reconhecida, foi apenas em 1767, na Inglaterra, que se proferiu a primeira sentença conseqüente de demanda judicial proposta por paciente contra dois médicos em conseqüência de falha no dever de informação acerca de procedimento médico cirúrgico a que foi submetido<sup>204</sup>. Aqui já se pode perceber certa distinção entre o TCLE propriamente dito e a qualidade da informação que foi repassada ao paciente.

No Brasil, os marcos normativos referentes ao TCLE nos remetem à década de 1980. O Ministério da Saúde, em 1981, através da Portaria de nº 16/81, estabeleceu a necessidade do uso de um 'termo de conhecimento de risco' em todas as pesquisas que envolvessem medicamentos não registrados. Por sua vez, o Conselho Federal de Medicina, em 1982, através da Resolução CFM 1081/82, recomendou que para a realização de procedimentos assistenciais a obtenção de autorização dos pacientes era obrigatória<sup>205</sup>.

Analisando o conteúdo destes diplomas a partir de uma perspectiva Bioética, entende-se o consentimento informado como um processo que legitima e fundamenta todo ato médico<sup>206</sup>, constituindo-se como um processo informativo que visa obter a aceitação do paciente ou sujeito de pesquisa ao procedimento proposto pelo profissional da área médica<sup>207</sup>, tanto em ambientes de assistência quanto nos de pesquisa.

---

<sup>203</sup> GOLDIM, José Roberto. Primeira utilização de um contrato em assistência. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/consprim.htm>>. Acesso em: 19/08/2006.

<sup>204</sup> Um paciente chamado Sr. Slater contratou dois médicos que trabalhavam juntos, chamados Dr. Baker e Dr. Stapleton, para darem continuação ao tratamento de uma fratura óssea em sua perna. Os dois médicos sem consultar o paciente desuniram o calo ósseo com o propósito de utilizarem um aparelho, de uso não convencional, para provocar tração durante o processo de consolidação. O paciente, ao tomar conhecimento do ocorrido processou os dois médicos com o intuito de responsabilizá-los por terem agido com imperícia e ignorância, alegando inclusive ter manifestado oposição ao procedimento enquanto este era feito. O Tribunal condenou os médicos por quebra de contrato na relação com o paciente tendo como fundamento de sua decisão o fato de terem desunido o calo ósseo de maneira imprópria e sem consentimento, que seria usual e obrigatório para os cirurgiões.

<sup>205</sup> GOLDIM, José Roberto. Consentimento informado no Brasil: primeiras normas. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/consbras.htm>>. Acesso em: 23/08/2006.

<sup>206</sup> Comité National de Bioethique. Information et consentment concernant medical, 20 juin 1992: conclusions. Intern J Bioeth, 1994;1:42-3.

<sup>207</sup> Saunders CM, Baum M, Houghton J. Apud CLOTET, Joaquim; FRANCISCONI, Carlos Fernando; GOLDIM, José Roberto (org.). Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000.

Visto desta forma, o processo de consentimento livre e esclarecido vem a ser parte integrante da relação do médico-pesquisador/sujeito de pesquisa, já que tem como principal fundamento a informação clara e suficiente da intervenção ou tratamento a que será submetido. Octavi Quintana Trias define que na esfera assistencial o processo de consentimento livre e esclarecido é o meio pelo qual o paciente promove a colaboração com o tratamento, devendo, para tanto, se dar de forma rotineira nas intervenções médicas<sup>208</sup>, o que por lógica também se aplica à participação de um sujeito ao estudo, já que sua adesão aos procedimentos é fundamental ao sucesso da pesquisa.

Assim entendido, o processo de consentimento livre e esclarecido constitui-se, ao mesmo tempo, um direito moral dos sujeitos de pesquisa e uma obrigação moral para os médicos pesquisadores<sup>209</sup>.

Para tanto deve ser desenvolvido como um processo gradual de diálogo que tem como alicerce a relação médico-pesquisador/sujeito de pesquisa. O sujeito deve ter todas as informações pertinentes à sua participação para que dessa forma possa tomar as decisões necessárias. E cabe ao pesquisador fornecê-las através de um processo informativo onde o profissional deverá expor os detalhes do tratamento ou intervenção a que será submetido por ocasião de sua participação na pesquisa, bem como suas conseqüências<sup>210</sup>.

(...) Trata-se de uma decisão voluntária, realizada por uma pessoa autônoma e capaz, tomada após um processo informativo e deliberativo, visando à aceitação de um tratamento específico, sabendo da natureza dos mesmos, suas conseqüências e dos seus riscos<sup>211</sup>.

---

<sup>208</sup> QUINTANA TRÍAS, Octavi. Bioética y consentimiento informado. Materiales de bioética y derecho. Ed. Cedecs S.L.: Barcelona, 1996. “*La implantación de consentimiento informado, de forma rutinaria em toda intervención, es sobre todo um cambio cultural que promove la colaboración del paciente en las decisiones.*”

<sup>209</sup> CLOTET, Joaquim Apud GOLDIM, José Roberto. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul.-dez. 2002.

<sup>210</sup> TRÍAS, Octavi Quintana. Bioética y consentimiento informado. Materiales de bioética y derecho. Ed. Cedecs S.L.: Barcelona, 1996

<sup>211</sup> CLOTET, Joaquim; FRANCISCONI, Carlos Fernando; GOLDIM, José Roberto (org.). Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000. p.13

Ainda que já mencionado, importante repisar que antes do consentimento, que se dá quando o sujeito decide sobre sua participação no estudo, deve haver informação plena e efetiva, pois sem ela o processo de consentimento informado é ineficaz. Somente depois de um claro processo informativo e da aceitação do sujeito é que se deve dar a assinatura do termo de consentimento informado, que será a redução a termo de toda a informação fornecida pelo médico-pesquisador e autorizada pelo sujeito<sup>212</sup>.

A informação desta forma entendida evita que a simples assinatura do TCLE substitua o processo informativo, tornando-se, ao contrário, uma garantia de que a informação clara e eficaz foi repassada ao sujeito<sup>213</sup>, enquanto que sua assinatura demonstra a compreensão e aceitação aos termos do estudo.

Fica claro a partir disto que o consentimento informado, por uma perspectiva Bioética, adquire a forma de um processo que transpassa a simples assinatura de um termo, processo este que deve ser construído com base na relação de confiança que deve ser estabelecida entre o médico-pesquisador e o sujeito<sup>214</sup>.

Deste processo, construído no respeito mútuo, no diálogo, na paciência e na persistência entre o médico-pesquisador e o paciente<sup>215</sup>, destacam-se quatro elementos validantes, quais sejam, o fornecimento de informações pelo profissional, a compreensão por parte do sujeito de pesquisa, sua voluntariedade para participar do estudo e seu consentimento<sup>216</sup>.

Assim realizado, o processo de consentimento livre e esclarecido se prestará a esclarecer e justificar os objetivos e os procedimentos a que o potencial sujeito de pesquisa será submetido por ocasião de sua participação no estudo; os desconfortos e possíveis riscos e benefícios esperados em sua participação; a forma de acompanhamento que terá e a assistência com a qual contará, assim como seus responsáveis; a garantia da liberdade de recusa em participar ou a garantia da possibilidade de desistência da participação do sujeito na pesquisa, além é claro, da garantia de sigilo.

---

<sup>212</sup> GOLDIM, José Roberto. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul.-dez. 2002.

<sup>213</sup> QUINTANA TRÍAS, Octavi. BIOÉTICA Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. Materiales de Bioética y Derecho. Barcelona: Cedecs Editorial S.L., 1996. p. 169.

<sup>214</sup> Portanto, o Consentimento Informado pode ser oral ou escrito.

<sup>215</sup> GOLDIM, José Roberto. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul.-dez. 2002.

<sup>216</sup> GOLDIM, José Roberto. Consentimento informado.

Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/consinf.htm>>. Acesso em: 15. ago. 2006.

Somente após concluído o processo informativo é que poderá o pesquisador fornecer ao sujeito o TCLE, que no caso de pesquisas é previamente elaborado, diferentemente do que deve ocorrer nas relações assistenciais, onde TCLE deve ser elaborado especificamente para a relação estabelecida, de maneira individual.

Entretanto, em ambos os cenários, tanto no assistencial quanto no de pesquisa, o TCLE deve conter detalhadamente todo o procedimento que será realizado, incluindo seus riscos e seus benefícios, além de toda a informação que será repassada ao potencial sujeito de pesquisa, sempre de forma clara e com linguagem acessível.

Desta forma, o consentimento informado é mais do que um documento que contém de forma descritiva os procedimentos, riscos e benefícios envolvidos no estudo. É, antes disso, um processo de informação, que tem como objetivo obter o consentimento válido e eficaz de um sujeito para participar de determinado estudo. Assim, um consentimento obtido pela simples assinatura de um termo, ou seja, sem a ocorrência de um processo de informação, além de não ser válido se constituirá como apenas um documento sem valor algum. Para que este documento possa ser considerado um TCLE deverá, obrigatoriamente, ter ocorrido previamente um processo informativo.

## **II PARTE A responsabilidade dos sujeitos envolvidos em pesquisas clínicas com medicamentos experimentais: aspectos jurídicos e bioéticos**

### **1 A limitação de acesso a medicamentos experimentais: fase pós-pesquisa clínica**

*“Levar a humanidade ao conhecimento das suas próprias realidades complexas é realmente possível. Só se pode enfrentar o desconhecido a partir daí.”*

*Rodrigo de zayas*

Com o trabalho até aqui desenvolvido buscou-se, primeiramente, delimitar os conceitos que seriam utilizados durante a dissertação, localizando o leitor nos cenários de pesquisas clínicas com medicamentos experimentais. Para tanto, foram definidos conceitos e identificadas quais as partes envolvidas neste tipo de estudo, por uma perspectiva jurídica e bioética do tema.

Feito este trabalho, pretende-se nesta segunda parte da dissertação enfrentar diretamente o problema do acesso aos medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, cabendo, primeiramente, definir quais são os indivíduos que detém este direito para depois definir a quem cabe o dever de fornecimento dos produtos.

Detêm o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica apenas aqueles indivíduos que participaram na condição de sujeitos de pesquisa do estudo. Ou seja, somente o ex-sujeito de pesquisa é que poderá receber a

medicação desenvolvida e testada durante o estudo, dentro das condições e modos específicos que serão desenvolvidos no próximo tópico do trabalho.

Para justificar a construção deste posicionamento trabalhar-se-á nos próximos tópicos com o agir prudente e o princípio da responsabilidade de Hans Jonas. Além disto, far-se-á uma análise nos dados coletados, tratando de demonstrar com base nos riscos e nos benefícios envolvidos em ensaios clínicos, o porquê de apenas ex-sujeitos de pesquisa deterem o direito de acesso a medicamentos experimentais.

## 1.1 O agir prudente e a ética da responsabilidade de Hans Jonas

Em 1962 o filósofo Hans Jonas em publicação de ensaio sobre experimentação com seres humanos, alertou sobre a necessidade de adquirir uma consciência acerca do tema que, ainda que fosse tratado por uma série de estudiosos, apresentava-se obscuro, necessitando da colaboração de quem quer que fosse, desde que com o objetivo de clarificar a questão<sup>217</sup>.

Neste intento, Jonas inicia sua argumentação colocando de forma muito clara ao leitor o risco que é comum a toda e qualquer pesquisa que envolva seres humanos: a potencialidade de se afetar o indivíduo irreversivelmente. Reconhece, entretanto, a importância do envolvimento de seres humanos nestes estudos, já que os modelos animais os podem substituir até certo ponto, mas é somente o homem que pode finalmente adquirir os conhecimentos sobre si próprio<sup>218</sup>.

Mas alerta: o problema não reside na participação de uma pessoa como sujeito de experimentação, já que como tal é um meio de adquirir conhecimentos, mas sim o de tornar-se, esta pessoa, uma simples coisa, um verdadeiro objeto de análise e experimentação. Dado que o seu consentimento, ainda que o torne um sujeito de “ação em nome de um fim alheio”, não autoriza sua coisificação<sup>219</sup>.

---

<sup>217</sup> JONAS, Hans. Técnica, medicina y ética: Sobre la práctica del principio de responsabilidad. Barcelona: Ed. Paidós Ibérica, 1997. p. 117-118.

<sup>218</sup> P. 118

<sup>219</sup> P. 118-121

A preocupação do filósofo centra-se no poder que o homem, àquela época, já era capaz de exercer sobre sua própria natureza<sup>220</sup>. Seu questionamento partiu, essencialmente, do seguinte raciocínio:

Únicamente hemos examinado la aplicación de la *techne* al ámbito *no* humano. Sin embargo, el próprio hombre se ve incluido entre los objetos de la técnica. El *homo faber* vuelve su arte sobre si mismo y se dispone a rehacer innovadoramente al inventor y fabricante de todo lo demás<sup>221</sup>.

Nesta passagem Jonas nos demonstra sua preocupação a partir do reconhecimento do perigo que nosso próprio poder representa para nós, o poder do homem sobre a natureza humana e *não* humana.

Reconhecendo que as reflexões éticas da época não mais se adequavam à civilização tecnológica, o filósofo propõe um novo imperativo, este sim capaz de se adequar ao novo tipo de ações humanas. Usando como exemplo o imperativo categórico kantiano e, resgatando a metafísica, busca a essência do ser e mais do que isso, o estabelecimento de uma ética que busque a sobrevivência humana no futuro: “Obra de tal modo que los efectos de tu acción sean compatibles con la permanencia de una vida humana auténtica en la Tierra” ou ainda “No pongas en peligro las condiciones de la continuidad indefinida de la humanidad en la Tierra”, ou formulado positivamente “Incluye em tu elección presente, como objeto también de tu querer, la futura integridad del hombre”<sup>222</sup>.

O que Jonas quer demonstrar com isto é que a natureza, exposta aos avanços tecnocientíficos do homem, torna-se extremamente vulnerável, o que traduz a necessidade de o homem cuidá-la e procurar agir pelo seu bem, ainda que seu primeiro dever seja preservar o futuro dos homens. É que agindo pelo bem da natureza estar-se-á agindo pelo bem da Humanidade<sup>223</sup>.

Mas agir pelo bem da humanidade é agir pelo futuro, e é justamente para onde esta nova ética se orienta. Para tanto, Jonas coloca a previsão do perigo como a orientação para a

---

<sup>220</sup> Ainda que seu livro dedicado ao Princípio da Responsabilidade tenha sido publicado apenas em 1979, Jonas trabalhava com o tema desde antes, formulando seu princípio através de artigos.

<sup>221</sup> Princípio de responsabilidade...p. 50

<sup>222</sup> *Op. Cit*, p. 40

<sup>223</sup> Responsabilidade, p. 227

reflexão ética, já que o que deve ser temido é justamente aquilo que estamos buscando, pois ainda não foi experimentado. É esta a heurística do medo, ou do temor: a previsão de possíveis desfechos no futuro da intervenção do homem na natureza humana e *não* humana<sup>224</sup>, previsão da desfiguração e autodestruição do Homem, necessidade de se conhecer o perigo antes que ele aconteça, a ameaça da humanidade no plano de sua permanência e sobrevivência, como forma de orientar os princípios éticos e os deveres<sup>225</sup>.

A *heurística do temor* é uma nova metodologia utilizada para a criação de novos princípios aplicáveis à realidade dos avanços médico-científicos, de forma a incluir esses temas na reflexão ética, e assim fundamentando-a. E esta reflexão, de acordo ao princípio da responsabilidade, deve partir de uma formulação negativa, daquilo que se precisa evitar. Para tanto parte-se do *malum* para desvelar o *bonum*, e somente então criar princípios que busquem preservar o *bonum*<sup>226</sup>. Pois explica o autor, “mientras el peligro es desconocido no se sabe qué es lo que hay que proteger y por qué; el saber acerca de ello procede, em contra de toda lógica y de todo método de «aquello que hay que evitar».”<sup>227</sup>

Así como no tendríamos saber de la santidad de la vida si no existiese el matar y si el mandamiento «no matarás» no hubiese sacado a luz esa santidad, y así como no conoceríamos el valor de la veracidad si no existiera la mentira, ni el dela libertad sin la esclavitud, así em nuestro caso – ek de uma ética aún buscada de la responsabilidad remota, que ninguna transgresión há hecho ya manifesta em el presente -, solamente la *prevista desfiguración* del hombre nos ayuda a forjarnos la Idea de hombre que há de ser *preservada* de tal desfiguración; y necesitamos que ese concepto se vea *amenazado* – com formas muy concretas de amenaza – para, ante el espanto que tal cosa nos produce, afianzar una imagen verdadera del hombre.<sup>228</sup>

Saber ou perceber o *malum* é infinitamente mais fácil do que saber ou perceber o *bonum*, que pode inclusive acontecer sem que sequer se faça uma reflexão a respeito. Por isso

---

<sup>224</sup> Ibid, p.70

<sup>225</sup> Ibid, p.71

<sup>226</sup> COMÍN, Illana Giner. Introducción a la edición Española in JONAS, Hans. Más cerca del perverso fin y otros diálogos y ensayos. Madrid: Los Libros de la Catarata, 2001, pag. 29.

<sup>227</sup> Responsabilidade, p. 64-65

<sup>228</sup> Responsabilidade, p. 65

é que a heurística do temor é a que fundamenta sua ética. É que o *malum*, além de ser mais evidente é um conceito menos exposto à diversidade e, nesta lógica, capaz de ser universalizável. É conhecendo o *malum* que se pode perceber o *bonum* e assim criar princípios que fundamentem essa nova ética proposta por Jonas, o princípio da responsabilidade, uma ética para a civilização tecnológica<sup>229</sup>. Sua formulação parte de uma reflexão acerca do fenômeno da vida, a partir da vivência da guerra e de seu confronto com uma nova realidade. Assim reflete:

Quizá el estar físicamente expuesto con lo que el destino del cuerpo se impone con fuerza, su mutilación se convierte en el temor fundamental, contribuyo a la nueva reflexión. En todo caso, la parcialidade idealista de la tradición filosófica se me hizo completamente evidente. Su secreto dualismo, un legado milenário, me pareció contradicho en el *organismo*, cuyas formas de ser compartimos con todos los seres vivos. Su comprensión ontológica cerraria la grito que separaba la autocomprensión del alma del saber de la *física*. La meta de una filosofía del orgânico, o de una biología filosófica, apareció entre mis ojos, convirtiéndose en mi programa de posguerra<sup>230</sup>.

É, portanto, a preocupação com o futuro, com as próximas gerações<sup>231</sup>. Preocupação de que deva haver também no futuro um planeta saudável para que outros homens o habitem, mas mais do que isso, é preciso que existam homens que o habitem. Assim, para que haja uma ética da responsabilidade, ou melhor, para que haja responsabilidade é preciso que existam homens conscientes, o que entra em desacordo com o princípio tecnológico determinista.

E é este princípio tecnológico que nos lança a seguinte premissa: o problema não é gerar o conhecimento, o problema é a forma como ele é aplicado. Assim, a ética da responsabilidade, para que seja aplicável necessita de sabedoria, conhecimento e humildade. Sabedoria para tomar decisões e para guiar nosso agir prudente, pois “uma vez que aquilo que está em causa é nada mais nada menos que a própria natureza e imagem do homem, é a

<sup>229</sup> Reesponsabilidade, p. 65-66

<sup>230</sup> JONAS, Hans. Más cerca del perverso fin y otros diálogos y ensayos. Madrid: Los Libros de la Catarata, 2001, pag. 145.

<sup>231</sup> Ibid, p.82-84

prudência que, por si só, se torna no nosso primeiro dever ético, e o raciocínio hipotético na primeira das nossas responsabilidades.”<sup>232</sup> É preciso, para tanto, agir com bom senso, levando em conta as conseqüências antes do empreendimento de cada ação<sup>233</sup>.

Conhecimento para que nos permitamos admitir nossas falhas e incertezas, reconhecendo a irreversibilidade de nossas ações e ainda assim buscar o melhor apoio científico, um conhecimento exigente que busque as informações e resultados mais dotados de propriedade e adequação. Humildade como virtude necessária para que o homem possa trabalhar com o arrogante poder da técnica, mas uma nova espécie de humildade, que se origina na magnitude do poder do homem<sup>234</sup>.

O agir prudente no desenvolvimento científico nos reporta à responsabilidade que devemos nutrir por cada ser humano, observando-a em todas as nossas ações, devendo partir daquela responsabilidade que temos para com nós mesmos, criando uma teia de solidariedade que nos liga aos homens e a natureza. É uma noção mais ampla de responsabilidade, que abarca a toda a natureza, humana e *não* humana, já que a ação do homem pela técnica tem o poder de transformar desde a esfera privada até a global, ao passo que a responsabilidade se torna coletiva, e não apenas individual<sup>235</sup>.

Mas essa responsabilidade também tem o caráter subjetivo, que se evidencia no modo como o autor da ação assume sua conduta, o que se dá sob a forma de sentimentos, restando às ações passadas que geraram danos, a instauração de um sentimento de remorso, o sofrimento moral<sup>236</sup>. É a presença da reflexão ética, que não se coloca coercitiva, diferentemente da reflexão feita no plano jurídico, que prevê sanções em caso de ações onde não esteja presente a responsabilidade<sup>237</sup>.

Agir com prudência em tempos de veneração à tecnociência é talvez o nosso maior desafio, pois ainda que se deva garantir liberdade à ciência há que se lhe impor limites a fim de preservar os demais valores envolvidos<sup>238</sup>. Para tanto, há que se reconhecer que

---

<sup>232</sup> Técnica medicina etc, pg. 63

<sup>233</sup> Pg. 63-64

<sup>234</sup> Op. Cit, p.56-63

<sup>235</sup> Ibid, p.229

<sup>236</sup> JONAS, Hans. O princípio responsabilidade. Ensaio de uma ética para a civilização tecnológica. Rio de Janeiro: Contraponto. Ed. PUC-Rio, 2006. p. 157

<sup>237</sup> Ibid, p.165

<sup>238</sup> E. AGAZZI in Bellino, Franceso. Fundamentos da Bioética....pg. 98.

[...] o progresso da humanidade não é só devido a aumento da liberdade de ação nos mais diversos campos, mas também à introdução de oportunas normas regulamentadoras cuja ausência tinha provocado abusos, danos e injustiças à coletividade e aos indivíduos isolados.<sup>239</sup>

Por sua vez, para que haja responsabilidade, deve haver uma limitação da liberdade individual, ou ainda, a autocensura da ciência sob o peso da responsabilidade. E para que isso seja possível a instituição, e aqui falamos de tudo e todos que envolvem a pesquisa, deve começar fazendo um processo de conscientização. É preciso que se inverta a situação de carência de valores da ciência e se coloquem limites à sua liberdade incondicionada. Só assim teremos uma ciência responsável<sup>240</sup>, que não se preste apenas a dotar os seres humanos de um poder desmedido de transformação e destruição de seu meio e de seus semelhantes<sup>241</sup>.

Não se age com prudência quando o progresso científico cria mais problemas do que soluções, ou quando se propõe um tratamento sem saber quais são os danos sociais que poderá ocasionar, ou quando o bem individual tem precedência sobre o bem comum, ao promover a medicina terapêutica acima da preventiva. E, principalmente, não se age com prudência quando os progressos técnicos irreversíveis sobrepõem-se aos progressos técnicos reversíveis<sup>242</sup>.

Agir com prudência e responsabilidade é limitar o acesso a medicamentos experimentais apenas a ex-sujeitos de pesquisa, já que diante do desconhecido não se podem apostar vidas humanas. Se, é o homem que tem o poder de prever, avaliar e ajuizar, cabe a ele fazê-lo em benefício e para o bem do outro, evitando que se exponham seres humanos à ação de drogas desconhecidas, das quais ainda pouco se sabe. E não que ex-sujeitos de pesquisa possam ser submetidos a tal risco, é que ainda que vulneráveis<sup>243</sup>, recebem acompanhamento médico adequado e monitoramento constante, diferentemente daqueles indivíduos que não participaram da pesquisa.

---

<sup>239</sup> Bellino, Franceso. Fundamentos da Bioética....pg. 98

<sup>240</sup> JONAS, Hans. Técnica, medicina y ética: Sobre la práctica del principio de responsabilidad. Barcelona: Ed. Paidós Ibérica, 1997. p. 56-57

<sup>241</sup> COMÍN, Illana Giner. Introducción a la edición Española in JONAS, Hans. Más cerca del perverso fin y otros diálogos y ensayos. Madrid: Los Libros de la Catarata, 2001, pag. 23.

<sup>242</sup> Bellino, Franceso. Fundamentos da Bioética....pg. 99-100

<sup>243</sup> Vulnerabilidade, no conceito trabalhado em diferentes diretrizes éticas, à exemplo do Regulamento do SUS, reporta a uma característica de pessoas desprotegidas ou expostas a riscos em sua integridade física, mental e social, e que em razão disso, ou de qualquer outros motivos ou razões, afete a autodeterminação daquele sujeito, principalmente quanto ao consentimento fornecido.

Isto porque ao término da pesquisa, quando aos sujeitos lhes é retirada a medicação, a avaliação dos dados coletados durante o estudo ainda não foram concluídas, conhecendo-se apenas dados preliminares obtidos com o monitoramento. Para que haja um consumo seguro da droga experimental, ou com danos não potencializados, é preciso o acompanhamento médico e o monitoramento pela equipe de pesquisa de eventuais eventos e reações adversas. Entretanto, este controle não será dispensado a potenciais usuários alheios ao estudo desenvolvido, tornando-os ainda mais vulneráveis a significativo risco de danos.

A limitação de acesso a medicamentos experimentais a ex-sujeitos de pesquisa encontra amparo no princípio da responsabilidade de Jonas, sendo ainda o caminho possível para garantir a segurança dos indivíduos envolvidos. Porque não basta se pensar no possível benefício imediato que a medicação experimental poderá proporcionar a um indivíduo que não participou da pesquisa, porque este imperativo orienta as ações do ser humano para o futuro, onde não mais nos será possível reparar os danos hoje causados. Agir com responsabilidade e prudência para não combater, minimizar o perigo que o homem de hoje representa para o homem do futuro.

## 1.2 Os riscos conhecidos e possíveis benefícios e o monitoramento dos eventos adversos

### 1.2.1 Comitês de Ética em Pesquisa

Em 1988, com a entrada em vigor da Resolução 01/88, revogada pela entrada em vigor da Resolução CNS 196/96, passou a ser uma exigência dentro das instituições de pesquisa, a criação dos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP. Tais Comissões foram criadas no intento de formar um grupo apto a avaliar a adequação ética de projetos de pesquisa clínica, como condição de seu desenvolvimento.

Esta resolução previa que todo projeto de pesquisa clínica devia ser adequado aos princípios científicos e éticos que a fundamentassem, colocando como atribuição do CEP a emissão de parecer acerca da adequação ética dos projetos submetidos, trabalho que seria realizado através da “revisão dos riscos, dos benefícios, do Termo de Consentimento Pós-Informação, dentre outros, [...] de modo a garantir o bem-estar e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas.”<sup>244</sup> Referia, igualmente, que o desenvolvimento de ensaios clínicos somente seria possível mediante a aprovação do Comitê de Ética da Instituição, que deveria ser autorizado e credenciado ao Conselho Nacional de Saúde<sup>245</sup>.

Mesmo diante da exigência da existência de pelo menos um CEP e da revisão dos aspectos éticos de todos os projetos de pesquisa clínica a serem desenvolvidos em uma instituição de pesquisa, somente a partir de 1995 é que se pôde notar a adequação das instituições às diretrizes traçadas na Resolução 01/88, ao ponto de se constatar que nesse

---

<sup>244</sup> Artigo 91. BRASIL. Resolução n.01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília: Ministérios da Saúde/Conselho nacional de Saúde, 1988.

<sup>245</sup> *Ibid.*, arts. 17 e 18.

mesmo ano apenas duas instituições hospitalares haviam criado CEP, sendo um o do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, hospital universitário vinculado à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (HCPA/UFRGS) e o outro o do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL/PUCRS)<sup>246</sup>.

Em 1996, com a aprovação da Resolução n.º 196/96, que estabelece diretrizes éticas para pesquisas com seres humanos, o papel do CEP foi ampliado e à ele foram atribuídas novas funções, dentre elas a de revisar, junto aos aspectos éticos, também os aspectos científicos dos projetos de ensaio clínico submetidos, sempre mediante emissão de parecer acerca de sua avaliação<sup>247</sup>.

O trabalho desenvolvido pelos CEP no âmbito das pesquisas clínicas é de extrema relevância, tendo sido objeto de discussão na UNESCO, que em 2005 elaborou um guia buscando orientar o funcionamento dos Comitês de Ética. O documento, denominado *Bioethics Committees at Work: procedures and policies*, ressalta a importância da avaliação dos projetos pelo CEP se dar de forma a abranger também os aspectos científicos, ampliando seu processo de avaliação<sup>248</sup>.

A abrangência da avaliação do projeto de pesquisa feita pelo CEP é também objeto de orientação regulamentar nacional, que recomenda que o CEP ao revisar eticamente toda e qualquer proposta de pesquisa envolvendo seres humanos, o faça de forma a não dissociar de sua revisão a análise científica<sup>249</sup>.

A avaliação dos critérios científicos é indissociável da avaliação dos critérios éticos, regulatórios e legais, pois somente assim uma abordagem integral e abrangente do projeto é possível<sup>250</sup>. Ainda assim, algumas instituições preferem criar comissões científicas especificamente para avaliar tais critérios, antes da submissão do projeto ao CEP respectivo, o que, ainda assim, não impede a reavaliação e emissão de parecer sob os mesmos elementos<sup>251</sup>.

---

<sup>246</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. Rev. HCPA, 2006;26(1):83-6, p. 83.

<sup>247</sup> *Ibid.*, p. 83.

<sup>248</sup> UNESCO. *Bioethics Committees at Work: procedures and policies*. 1. ed. Paris: UNESCO, 2005.

<sup>249</sup> BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>250</sup> *Ibid.*

<sup>251</sup> GOLDIM, José Roberto. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. Rev. HCPA, 2006;26(1):83-6, p. 84.

Todas as funções atribuídas aos CEP têm como foco a proteção do sujeito de pesquisa e o desenvolvimento eticamente adequado do estudo. A resolução 196/96 conceitua os grupos como

colegiados interdisciplinares e independentes, com “múnus público”, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos sujeitos da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.<sup>252</sup>

A exigência da composição diversificada do CEP justifica seu caráter interdisciplinar, a fim de garantir a interface entre diferentes áreas e lograr uma avaliação completa e abrangente. Assim, todo CEP deve ser composto por no mínimo sete profissionais de diferentes áreas, como da saúde, das ciências exatas, sociais e humanas (tais como juristas, teólogos, bioeticistas, filósofos, etc) e, inclusive, contar com a participação de pelo menos um indivíduo da *sociedade* a fim de representar os usuários da instituição de pesquisa.

De acordo aos termos da resolução 196/96, somente com uma formação plural o CEP conservará seu caráter multi<sup>253</sup> e transdisciplinar, característica que deve ser preservada mediante o controle da quantidade de membros de uma mesma área (que não poderá ser superior à metade), e da participação de pessoas do sexo masculino e do sexo feminino<sup>254</sup>.

Como todo e qualquer projeto que envolva pesquisa clínica (pesquisa envolvendo seres humanos) deve ser submetido à avaliação do CEP, é, conseqüentemente, função deste, revisar todos os protocolos quanto às questões éticas envolvidas, sempre com o objetivo de proteger a integridade e os direitos dos sujeitos de pesquisa. Assim, o ensaio clínico somente

---

<sup>252</sup> Item II.14 BRASIL. Resolução n.01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília: Ministérios da Saúde/Conselho nacional de Saúde, 1988.

<sup>253</sup> Entende-se que e feita certa confusão conceitual nos termos da Resolução 196/96 ao tratar do CEP como um colegiado de caráter multidisciplinar. É que se o trabalho do CEP fosse multidisciplinar, não haveria como lograr êxito nas funções à ele atribuídas, já que a multidisciplinaridade pressupõe que um mesmo objeto seja analisado por mais de uma disciplina, concomitantemente, sem que para isso ocorra a interface entre as mesmas. Ao contrário, a avaliação ética, legal, regulatória e científica de projetos de ensaios clínicos pressupõe a interface entre as disciplinas que os diferentes membros do CEP representam. Acerca da multidisciplinaridade: PIAGET, Jean. **Psicologia e pedagogia**. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2003.

<sup>254</sup> Itens VII.4 e VII.5. BRASIL. Resolução n.01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília: Ministérios da Saúde/Conselho nacional de Saúde, 1988.

poderá ser desenvolvido caso o CEP emita parecer de aprovação, inclusive acerca do TCLE que será utilizado no estudo<sup>255</sup>.

Após a aprovação do projeto de pesquisa clínica submetido, o CEP ainda fica responsável pelo acompanhamento do estudo, que se dará mediante a revisão de relatórios que deverão ser fornecidos pela equipe de pesquisa anualmente<sup>256</sup>. Somente pelo acompanhamento regular do estudo e, principalmente, pela comunicação dos eventos adversos ocorridos no curso da pesquisa, é que o CEP poderá desempenhar satisfatoriamente sua função de proteção dos sujeitos de pesquisa e a adequação ética do estudo durante toda sua execução<sup>257</sup>.

No âmbito das pesquisas clínicas farmacológicas, o CEP assume ainda mais atribuições, chegando a ser considerado co-responsável com o pesquisador pela observação das condutas éticas cabíveis<sup>258</sup>, já que cabe ao grupo a elaboração de parecer consubstanciado acerca do embasamento científico do estudo, visando a segurança na execução da pesquisa, monitorando, ainda, as reações ou efeitos adversos, a eficácia e os resultados<sup>259</sup>.

Toda avaliação ética realizada pelo CEP tem como objetivo precípua revisar o TCLE, verificando como se dará a obtenção do consentimento do potencial sujeito de pesquisa de forma a garantir o respeito à sua autonomia e voluntariedade. Da mesma forma, outra das principais atribuições do CEP, a atenção ao bem estar dos sujeitos, refere-se à avaliação da relação risco/benefício envolvidos em sua participação.

A avaliação da relação risco/benefício envolve a análise de todos os riscos e desconfortos associados à pesquisa, inclusive com o controle no recrutamento dos sujeitos, onde se deve evitar a prática da discriminação. Igualmente, devem ser avaliados de forma diferenciada os riscos associados a pesquisas que envolvam sujeitos em condições especiais de vulnerabilidade, tais como gestantes, crianças, prisioneiros, etc, de forma a reduzir sua exposição.

---

<sup>255</sup> *Ibid.*, item VII.13, letras a e b.

<sup>256</sup> *Ibid.*, item II.13, letras d e f.

<sup>257</sup> O Item III.2, letra “d” da Resolução CNS 251/97 coloca como um dos deveres do pesquisador a comunicação da ocorrência de efeitos colaterais ou reações adversas não esperadas ao CEP.

<sup>258</sup> Item IX.4 – “Uma vez aprovado o projeto, o CEP passa a ser co-responsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa.” BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>259</sup> *Ibid.*, item V.1 e letra “a”.

## 1.2.2 Eventos adversos e risco em pesquisa

Todo e qualquer uso assistencial de medicamentos envolve o risco e/ou danos à saúde do paciente, riscos que associados ao uso de medicamentos experimentais durante a pesquisa clínica farmacológica aumentam consideravelmente<sup>260</sup>. Risco em pesquisa é a probabilidade de ocorrência de um evento desfavorável no decorrer de uma pesquisa clínica<sup>261</sup>. Especificamente detalhado na Resolução 196/96, risco é toda e qualquer possibilidade de ocorrência de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do sujeito envolvido na pesquisa. Trata-se, aqui, do risco criado especificamente por uma intervenção de pesquisa, seja ele conhecido, desconhecido ou incerto<sup>262</sup>.

Diferentemente de risco, o dano associado ou decorrente da pesquisa caracteriza-se como um agravo ao indivíduo ou à sociedade com nexo de causalidade direto ou indireto ao estudo, podendo ser o agravo imediato ou tardio<sup>263</sup>.

Todo projeto de pesquisa clínica farmacológica, quando submetido ao CEP para avaliação, deve conter a descrição dos riscos previstos associados ao estudo. Esta descrição faz-se com base em relatos de ocorrência de eventos adversos em estudos semelhantes. Na medida em que os eventos adversos ditos atuais, surgidos ao longo da pesquisa, vão sendo relatados, o CEP revisa a avaliação dos riscos e reavalia o projeto. Ademais, é a descrição dos eventos adversos previstos que permitirá uma tomada de decisão válida e eficaz por parte do potencial sujeito de pesquisa<sup>264</sup>.

---

<sup>260</sup> FIGUEIREDO, Patricia Mandali de, *et al.* Reações Adversas a Medicamentos. Patrícia Mandali de Figueiredo, Alessandra Alves da Costa, Fernanda do Carmo Santa Cruz, José Romério Rabelo Melo, Marcia Santos Nogueira e Tamara Pereira de Araújo Góes. Disponível em: <http://www.racine.com.br/portal-racine/setor-industrial/servico-de-atendimento-ao-consumidor-sac/reacoes-adversas-a-medicamentos-dp19>. Acesso em: 16/01/2011.

<sup>261</sup> Kennedy Institute of Ethics. Bioethics Thesaurus. Washington: Georgetown, 1995:44.

<sup>262</sup> GOLDIM, José Roberto. RISCO. Acesso em: 30/01/2011. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/risco.htm>

<sup>263</sup> Item II.9 “Dano associado ou decorrente da pesquisa – agravo imediato ou tardio, ao indivíduo ou à coletividade, com nexo causal comprovado, direto ou indireto, decorrente do estudo científico.” BRASIL. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

<sup>264</sup> MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 43, n. 3, Sept. 2009. Acesso em 20/02/2011. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso). access on 23 Feb. 2011. doi: 10.1590/S0080-62342009000300027.

Tanto a comunicação dos riscos previstos quanto a ocorrência de eventos adversos durante a pesquisa clínica farmacológica são condutas obrigatórias associadas ao pesquisador responsável e à instituição de pesquisa. São estas condutas que garantem um monitoramento fidedigno dos eventos adversos e uma avaliação segura sobre a viabilidade da pesquisa ou de sua continuação. Cabe ao CEP, na medida em que recebe as comunicações, monitorar a ocorrência dos eventos adversos e avaliar os riscos associados<sup>265</sup>.

A avaliação dos riscos dá-se através da verificação dos riscos previstos, constantes dos TCLE e do protocolo de pesquisa clínica farmacológica, e fazem parte da avaliação ética dos projetos de pesquisa clínica farmacológica realizadas pelos Comitês de Ética em Pesquisa – CEP.

Eventos adversos são todas aquelas ocorrências médicas que venham a ocorrer a um sujeito de pesquisa, que esteja participando de um ensaio clínico com medicamento, mas que não se ligue, necessariamente, ao uso da medicação<sup>266</sup>. Os eventos adversos seguem, geralmente, a seguinte classificação<sup>267</sup>:

- a) Quanto à **gravidade**, que leva em conta a intensidade da ocorrência – em leves, moderados, graves ou letais<sup>268</sup>;
- b) Quanto à **seriedade**, que leva em conta a consequência do evento – em sérios e não sérios<sup>269</sup>;
- c) Quanto à **previsibilidade**, que leva em conta seu relato em outro estudo – em previstos ou desconhecidos<sup>270</sup>;
- d) Quanto à **frequência** de sua ocorrência – muito comuns, comuns, incomum, raro e muito raro<sup>271</sup>;

---

<sup>265</sup> *Ibid.*, pg. 5-6.

<sup>266</sup> O evento adverso será sério quando resulte em óbito, apresente risco de vida, hospitalização ou prolongamento de internação do sujeito, incapacitação significativa ou persistente ou malformação ou anomalia congênita.

<sup>267</sup> MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 43, n. 3, Sept. 2009. Acesso em 20/02/2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso)>. access on 23 Feb. 2011. doi: 10.1590/S0080-62342009000300027.

<sup>268</sup> Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. Princípios de farmacologia médica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p. 537-42.

<sup>269</sup> MARODIN, Gabriela. *Op. Cit.*, p. 693-694.

<sup>270</sup> *Ibid.*, p. 693.

<sup>271</sup> World Health Organization (WHO). Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva; 1995.

e) Quanto à **causalidade**, que leva em conta a relação do evento com a intervenção realizada (relação causa/efeito) – definida, provável, possível, improvável, condicional e não classificável<sup>272</sup>.

Os eventos adversos e os riscos associados podem ser também avaliados de forma simultânea por mais de uma das características descritas anteriormente. O risco pode ser caracterizado como sendo alto, médio ou baixo pela avaliação da associação entre a gravidade e a frequência do evento adverso (Quadro 3).

Evento	Muito Raro	Raro	Incomum	Comum	Muito Comum
Leve	Baixo Risco	Baixo Risco	Baixo Risco	Médio Risco	Alto Risco
Moderado	Baixo Risco	Baixo Risco	Médio Risco	Alto Risco	Alto Risco
Grave	Baixo Risco	Médio Risco	Alto Risco	Alto Risco	Alto Risco
Letal	Alto Risco	Alto Risco	Alto Risco	Alto Risco	Alto Risco

Quadro 3 – Caracterização do tipo de risco associado ao evento adverso de acordo com a relação entre a gravidade e a frequência do mesmo.

Fonte: Autor

Diferentemente aos eventos adversos, as reações adversas são efeitos indesejados diretamente associados à utilização do medicamento experimental pesquisado. Todo fármaco investigado relaciona-se com a ocorrência de reações adversas, podendo estas serem leves ou graves, previsíveis ou imprevisíveis. Daí a importância do devido monitoramento e acompanhamento dos sujeitos de pesquisa, já que qualquer ocorrência deve ser investigada, documentada e avaliada, a fim de investigar a relação de causa/efeito e identificar se o evento ocorrido trata-se ou não de uma reação adversa ao medicamento investigado.

A segurança do sujeito de pesquisa e a fidedignidade dos dados coletados dependem diretamente da avaliação dos riscos previstos e do monitoramento dos eventos adversos comunicados durante o estudo.

<sup>272</sup> Organização Mundial da Saúde (OMS). Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília; 2005.

### **1.3 Estudo e montagem das categorias de análise a partir da constatação empírica: os medicamentos de acordo com a fase de pesquisa, ao uso e a prevalência da doença na população.**

As categorias de análise para avaliar as questões envolvidas no dever de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa farmacológica podem ser descritas de acordo com a fase de pesquisa em que o medicamento se encontra, o momento da participação dos sujeitos da pesquisa, a avaliação da relação risco/benefício, da relação custo/risco/benefício, da prevalência da doença ou estado associado à prescrição de uso deste fármaco, o tipo de uso ser agudo ou crônico

Na grande maioria dos estudos de fase I não há pacientes envolvidos, mas voluntários sadios, que por este motivo não terão necessidade de fornecimento associado à sua participação. Estas pessoas devem ter outros tipos de coberturas associadas à sua participação em termos dos riscos a que foram expostas. Já existe a exigência de comprovação, por parte do patrocinador, da existência de uma apólice de seguro visando a proteção efetiva destes participantes ou de um documento específico que declare formalmente o seu comprometimento institucional neste sentido. Este tipo de estudo ainda não é pesquisa clínica propriamente dita, ou seja, que associa a geração de novos conhecimentos com atividades assistenciais.

Os estudos de fase I realizados nas áreas de Oncologia e Psiquiatria constituem uma exceção ao tipo de recrutamento habitualmente utilizado nesta fase. Nestas especialidades os estudos de fase I já são realizados em pacientes portadores das características para as quais o

novo produto está sendo testado. Este tipo de projeto sobrepõe as atividades de assistência com as de pesquisa.

Nos estudos de fase I o foco de pesquisa é a segurança do novo produto em curto prazo de utilização. Não há dados disponíveis sobre riscos associados ao uso prolongado. Da mesma forma, não há uma avaliação específica sobre medidas de eficácia. Nos estudos de fase I com a participação de pacientes pode haver relatos de benefícios individuais, mas sem o rigor de uma medida de eficácia previamente estipulada e controlada.

A relação risco/benefício nos estudos de fase I fica claramente prejudicada. Nos estudos realizados com voluntários sadios não há possibilidade de ser realizada, pois não há benefício associado ao uso da medicação em estudo. Quando estes estudos forem realizados em pacientes, a relação risco/benefício também está comprometida, pois os riscos podem estar subdimensionados devido ao curto período de acompanhamento e o benefício ser baseado em relatos individuais não padronizados.

O objetivo dos estudos de fase II mantém o foco na avaliação da segurança associada ao uso do medicamento, porém acrescido da avaliação de novas medidas de tolerabilidade, ou seja, do registro de riscos e desconfortos associados ao seu uso por períodos mais longos. Mais recentemente, estes estudos tem sido subdivididos em estudos IIa e IIb. A diferença fundamental entre ambos é que nos estudos IIb, além da segurança e tolerabilidade já são acrescentadas medidas de eficácia inicial do fármaco.

A qualidade da avaliação dos riscos em estudos de fase II é melhor pois o período de observação de eventos é mais longo. Por outro lado, os benefícios associados ao uso do novo medicamento continuam sendo de difícil avaliação, pois este ainda não é o foco principal de atenção deste tipo de pesquisa. Desta forma, a relação risco/benefício associada aos estudos de fase II também apresenta resultados passíveis de discussão.

Os estudos de fase III são pesquisas que continuam avaliando segurança e tolerabilidade, mas o foco é deslocado para a avaliação de medidas de eficácia associadas ao novo medicamento ou a uma mudança de indicação de um medicamento previamente liberado para outra finalidade. Todos os participantes de estudos de fase III são pacientes que utilizam este novo produto por períodos que irão se assemelhar ao previsto em situações assistenciais futuras. Assim, os riscos terão um período de tempo mais adequado para se expressar e os benefícios serão medidos por avaliações dimensionadas especificamente para esta finalidade. Os estudos de fase III geram informações confiáveis para o estabelecimento

de uma relação risco/benefício passível de utilização e transposição para a prática assistencial.

Os estudos farmacológicos podem ser realizados em condições de saúde com maior ou menor prevalência na população. Algumas doenças, como hipertensão, diabetes e cardiopatias, ocorrem em grandes contingentes populacionais, outras, como alguns erros inatos do metabolismo podem acometer um número muito restrito de pacientes. A avaliação meramente quantitativa, baseada na ocorrência de uma determinada condição de saúde na sociedade, pode gerar favorecimentos e discriminação. Favorecimento por antever um possível uso assistencial em larga escala, discriminação no sentido de deixar algumas situações sem pesquisa por não ter potencial econômico favorável associado. No caso de doenças raras o próprio recrutamento de pacientes para participar de um projeto de pesquisa é uma tarefa difícil. Algumas vezes todos os potenciais usuários do novo produto são já participantes do próprio projeto de pesquisa.

Outra importante categoria de análise é o tipo de uso previsto. Algumas situações, tais como as doenças crônico-degenerativas, são tratadas com medicamentos de uso contínuo. Os projetos de pesquisa que visam avaliar novos produtos para este tipo de problemas de saúde, especialmente na fase III, são estudos de longa duração, pois os pacientes/participantes não podem prescindir do uso do medicamento e a longa exposição também pode evidenciar eventos anteriormente imprevisíveis. Os medicamentos previstos para tratar situações agudas são utilizados por um curto período de tempo, apenas o necessário para o atendimento de uma determinada necessidade que uma vez sanada implica na suspensão do tratamento.

Para a montagem das categorias de análise, constantes do anexo I da dissertação, partiu-se das fases de pesquisa em que o medicamento se encontra, podendo ser a fase I, II ou III, e da avaliação da relação risco/benefício envolvida em cada fase. A partir disto, analisou-se a prevalência da doença na população, podendo ser rara, baixa, média ou alta e o tipo de uso, se agudo ou crônico. Do cruzamento dos dados descritos resultaram 72 cenários de acesso aos medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, sendo que deste total apareceram 54 cenários distintos de fornecimento da medicação. Os cenários e suas características são analisados e descritos no item 2.2 do próximo capítulo.

## 2 Deveres do patrocinador do estudo

Nos capítulos anteriores da dissertação assumiu-se o posicionamento de que ex-sujeitos de pesquisa detêm o direito de acesso a medicamentos experimentais, quando da conclusão do estudo, sempre e quando tenham apresentado melhoras aparentes. Dado isto cabe identificar quem é o responsável pelo fornecimento da medicação experimental, bem como em que condições e por quanto tempo fica obrigado ao fornecimento.

Para tanto, foram identificados diversos direitos e deveres envolvidos em cenários de estudos clínicos com medicamentos experimentais, tendo sido, inclusive, desvendado que no próprio Regulamento do SUS existe a previsão de que o patrocinador do estudo deve manter o tratamento ao sujeito de pesquisa quando do término do estudo a que está vinculado. Mas não revela tal Regulamento, e tampouco qualquer outra diretriz, o tempo pelo qual a droga deverá ser fornecida, ou o tempo pelo qual o patrocinador do estudo fica obrigado a assistir o ex-sujeito de pesquisa. Assim, não há qualquer mecanismo legal positivado que obrigue o patrocinador do estudo a cumprir tal obrigação, apenas recomendações e diretrizes sem caráter coercitivo.

Diante da ausência de instrumentação técnica, busca-se fundamentar o dever de fornecimento de medicamentos experimentais a ex sujeitos de pesquisa na teoria das obrigações e no instituto da responsabilidade civil. Porque, em se falando de sujeitos doentes que, com a ingestão da droga durante o período do estudo vierem a apresentar melhoras com o tratamento, à estes sim obriga-se o patrocinador tanto ética quanto juridicamente, a manter o fornecimento da droga experimental no período de pós-estudo.

Os próximos itens deste capítulo serão dedicados a desvendar, em um primeiro momento, quando e porque surge o dever de fornecimento, pelo patrocinador do estudo clínico, do medicamento experimental pesquisado, para depois, através do estudo da categoria montada no item 1.3, identificar o tempo e a forma pela qual se dará o fornecimento, podendo ser integral ou parcial, além de esboçar quanto ao papel do Estado neste panorama.

## 2.1. O dever de fornecimento

Na primeira parte da dissertação, especificamente no ponto 2 e demais subitens classificou-se a relação estabelecida entre o sujeito de pesquisa, médico pesquisador, instituição de pesquisa e patrocinador de estudo como jurídica negocial, tipicamente contratual, revelando-se, ainda, que além dos deveres principais haveriam deveres laterais ou anexos decorrentes das especificidades dessa formação.

Acontece que essa relação jurídica negocial formada a partir da participação de um sujeito em um estudo clínico na qualidade de sujeito de pesquisa, e formalizada pelo TCLE, apesar de possuir especificidades que já foram merecedoras de maior atenção em outros tópicos, não deixa de classificar-se como uma relação tipicamente contratual. E, já tendo sido demonstrado e fundamentado à adequação jurídica deste posicionamento, cabe desvendar quais são os deveres laterais ou anexos decorrentes desta espécie de contratos e quais os efeitos que se produzem a partir deste reconhecimento.

O dever de fornecimento de medicamentos experimentais a ex-sujeitos de pesquisa é, neste entendimento, um dever lateral ou anexo decorrente da relação contratual de pesquisa formada, cabendo, para sua fundamentação, o estudo, ainda que enxuto, dada sua complexidade, do instituto da responsabilidade civil no direito brasileiro.

O direito brasileiro prevê a ocorrência de duas espécies de responsabilidade civil<sup>273</sup>, a contratual e a extracontratual, podendo ocorrer em três momentos: antes da formação de uma relação contratual, durante a relação contratual ou depois de extinta a relação contratual.

---

<sup>273</sup> O CCB adotou a teoria dualista do instituto da responsabilidade civil, distinguindo a responsabilidade contratual da extracontratual. Enquanto a responsabilidade contratual é tratada nos artigos 389, 395 e seguintes, como consequência da inexecução de obrigações contratuais, a responsabilidade extracontratual vem disciplinada nos artigos 186 e 187 cumulado com os artigos 927 e seguintes.

Sempre que a responsabilização se der em função de descumprimento de deveres contratuais, na vigência da relação, estar-se-á falando em responsabilidade civil contratual. Ocorre, portanto, quando alguém, ao causar um prejuízo a outrem em razão de descumprimento de obrigação contratual, for responsabilizado a reparar por perdas e danos<sup>274</sup>.

A responsabilidade extracontratual, também denominada de aquiliana, é aquela decorrente da prática de ato ilícito, presente na regra geral disciplinada pelo artigo 186 do CCB<sup>275</sup>. Assim, para sua caracterização, independe que haja ou não a formação de uma relação jurídica, já que pode surgir de um ato ilícito aleatório ou de uma lesão durante a formação de uma relação negocial, assim denominada de *culpa in contrahendo*<sup>276</sup>. Esta espécie de responsabilidade, nascida na fase pré-contratual, gera desde há muito divergências doutrinárias importantes, pois há quem defenda que a prática de um ato ilícito na fase pré-contratual advém de afronta ao princípio geral de boa-fé, gerando, assim, responsabilidade contratual<sup>277</sup>.

O terceiro momento onde se pode identificar a ocorrência de responsabilidade civil, e aqui é o que nos interessa, é no período pós-contratual, caracterizado por Menezes Cordeiro como um *fenômeno inverso* ao da *culpa in contrahendo*. Relaciona-se ao descumprimento de deveres anexos ou laterais, decorrentes da incidência do princípio da boa-fé objetiva nas relações contratuais, conceituando-se, esta espécie de responsabilidade, como *culpa post pactum finitum*<sup>278</sup>.

Desta feita, não se trata especificamente de descumprimento de obrigação contratual, já que esta pode ter sido satisfatoriamente cumprida e, a princípio extinta, já que predomina o entendimento de que o contrato cumprido encerra a obrigação. É que, mesmo não havendo mais qualquer termo contratual a ser exigido em cumprimento, reconhece, o direito brasileiro,

---

<sup>274</sup> CCB. Art. Não cumprida a obrigação, responde o devedor por perdas e danos, mais juros e atualização monetária segundo índices oficiais regularmente estabelecidos, e honorários de advogado.

<sup>275</sup> Art. 186. Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito.

<sup>276</sup> Foi *Rudolf Von Jhering* que reconheceu, em 1861, que antes da conclusão da formação de uma relação negocial já surgem deveres inerentes a ambas as partes que, se descumpridos, geram responsabilidade, denominando-a de *culpa in contrahendo*.

<sup>277</sup> O tema não será aprofundado já que o objetivo do estudo é o da responsabilidade pós-contratual, ou *culpa post pactum finitum*, e não da pré-contratual. Portanto, indicam-se alguns autores que assumem a revelada posição: Claus-Wilhelm Canaris, Wolfgang Fikentscher, Luiz Manuel Teles de Menezes Leitão, Manuel Carneiro da Frada, da literatura estrangeira e Antônio Junqueira de Azevedo, da literatura nacional.

<sup>278</sup> MENEZES CORDEIRO, Antonio. Estudos de direito Civil. I. Vol. Coimbra: livraria Almedina, 1994, p. 145-160.

determinados efeitos pós-contratuais que podem ser previsto desde a elaboração do contrato<sup>279</sup>.

A pós-eficácia, ou *culpa post pactum finitum*, baseia-se e fundamenta-se na consagração legal e na analogia, na natureza específica de certas relações jurídicas e, principalmente – arrisca-se dizer, na boa-fé<sup>280</sup>. Este princípio é o que fundamenta a existência dos deveres laterais ou anexos, tais como o dever de confiança, informação, proteção e lealdade, ainda que após o término do contrato e o cumprimento das obrigações principais. A infringência dos deveres laterais ou anexos origina a responsabilidade civil pós-contratual.

Explica Menezes Cordeiro que é como se fossem associados efeitos a algo já desaparecido, ou seja, após a extinção das obrigações exigir a sobrevivência de deveres. Assim, paradoxalmente, diz o autor, “se houve extinção, não há efeitos; se há efeitos, não houve extinção.”<sup>281</sup> E explica ainda que o fenômeno da pós-eficácia é amplo, distinguindo-se de acordo às diversas realidades, pois parte sempre do conteúdo das obrigações. Assim, classifica a pós-eficácia através de quatro hipóteses: aparente, virtual, continuada e estrita.<sup>282</sup>

A hipótese de pós-eficácia aparente ocorre quando a obrigação extingue-se totalmente, atingindo a todo o conteúdo do contrato. Eventuais efeitos pós-contratuais existem porque previstos em lei. A conexão entre a obrigação extinta e os efeitos pós-contratuais advém de previsão normativa específica. Assim, explica, não há exatamente pós-eficácia, mas uma eficácia atual daquele fato extinto que acaba por formar e constituir novas situações<sup>283</sup>.

A pós-eficácia virtual ocorre naqueles contratos, fonte de obrigações complexas, onde desde sua formação pactua-se a existência de deveres que só caberão serem executados após a extinção da relação contratual. São chamadas de prestações secundárias, pois só surgem com a extinção da obrigação principal e ao seu cumprimento estão atreladas<sup>284</sup>.

Por sua vez, a pós-eficácia continuada, diferentemente das duas outras acima mencionadas, não decorre da constituição de novos deveres associados à obrigação principal e extinção desta. Mas sim, quando numa relação complexa acaba por ser extinto o dever

---

<sup>279</sup> MENEZES CORDEIRO, Antonio. Estudos de direito Civil. I. Vol. Coimbra: livraria Almedina, 1994, p. 145-146.

<sup>280</sup> Idem Ibidem, pg. 155.

<sup>281</sup> Ibid., pg. 176.

<sup>282</sup> Ibid.,pg. 176-177.

<sup>283</sup> Ibid., pg. 177.

<sup>284</sup> Ibid., pg. 177-178.

principal, perpetuando-se os demais deveres, fenômeno facilmente identificado nas obrigações duradouras<sup>285</sup>.

Por fim, a pós-eficácia em sentido estrito, acontece nas hipóteses de negativa da ocorrência das demais pós-eficácias. Por relacionar-se diretamente aos deveres acessórios, ocorre sempre que estes adquiram autonomia face o dever principal, e depois da extinção da obrigação contratual. É como se os deveres acessórios sobrevivessem à extinção do dever principal, o que para o autor é possível, já que são indisponíveis à vontade das partes por terem base legal e constituírem-se como deveres de prestação propriamente ditos. Tornam-se, deste modo, *obrigações legais independentes*<sup>286</sup>.

O sistema jurídico brasileiro admite tanto o fenômeno da *culpa in contrahendo* quanto o da *culpa post pactum finitum*, o que se evidencia pela redação do artigo 422 do CCB, quando obriga aos contratantes a guardar, tanto na conclusão do contrato como em sua execução, os princípios de probidade e boa-fé.

Para MARTINS-COSTA, agir com boa-fé, ou segundo a boa-fé depende, primeiramente, que as partes mutuamente dispensem-se lealdade e probidade “no trato dos interesses envolvidos” na relação contratual, para que esta seja satisfatoriamente adimplida. E ademais, explica que

[...] do vetor “correção” ou “probidade” nascem os deveres de cooperação mútua; do vetor “lealdade” e “consideração aos interesses alheios” nascem as especiais cautelas de proteção para que, da relação jurídica em que estão co-envolvidos, não resultem danos injustos à pessoa e ao patrimônio da contraparte<sup>287</sup>.

Na seara dos estudos clínicos com medicamentos experimentais, como já foi dito anteriormente, forma-se uma relação jurídica negocial baseada essencialmente na confiança entre o sujeito de pesquisa, médico pesquisador, patrocinador do estudo e instituição de pesquisa, e deste contrato resultam deveres e direitos também já relacionados. Como todo e

---

<sup>285</sup> *Ibid.*, pg. 178-180.

<sup>286</sup> *Ibid.*, pg. 180-182.

<sup>287</sup> MARTINS-COSTA, Judith. Comentários ao novo Código Civil. Do inadimplemento das obrigações. 5. vol. 2. t. Rio de Janeiro: Forense, 2009, pg. 76.

qualquer contrato, ambas as partes devem cumprir com suas respectivas obrigações assumidas e, após isto, em tese, a relação contratual se extingue, terminando também com a relação obrigacional.

Assim, poder-se-ia interpretar que com a conclusão do estudo clínico, terminada a necessidade de participação do sujeito de pesquisa, estaria extinta a relação obrigacional assumida entre as partes, não mais havendo deveres ou direitos relacionados àquele negócio jurídico. Entretanto, dado as especificidades da relação negocial e a incidência do princípio da boa-fé nos contratos, sustenta-se que o patrocinador do estudo permanece obrigado a certos deveres pós-contratuais para com o sujeito de pesquisa, baseados nos deveres de lealdade, confiança e proteção. Nas palavras de CEZAR, “ao lado das obrigações, também são assumidos deveres de conduta de proteção da confiança de que haverá a satisfação dos interesses prevalentes, que são os interesses da saúde.”<sup>288</sup>

Se em todo o contrato firmado estabelece-se uma relação de confiança entre as partes, especificamente nos contratos de estudos clínicos com novas drogas a confiança assume posição de destaque. A confiança, imperativo derivado da boa-fé, é a que consolida a mutualidade das obrigações assumidas pelas partes, arrastando-se, no caso de estudos clínicos, para depois de finda a relação contratual, devendo, portanto ser mantida e preservada, evitando a ocorrência da descrença e frustração<sup>289</sup>. Se durante a vigência da contratualidade, neste caso durante o estudo, a confiança se traduz na garantia de proteção e cuidados com a saúde do sujeito de pesquisa, que é o bem maior, após a pesquisa o dever de proteção estende-se a manter estes mesmos cuidados e garantir a manutenção dos benefícios que por ventura venha recebendo o sujeito.

Em respeito ao dever de lealdade devem as partes empregar esforços para que a razão formal da relação contratual não perca sua essência e assim ocorra a “efetiva obtenção e manutenção do escopo contratual”, acentuando-se o dever de lealdade quanto mais próxima for a relação entre as partes. A própria idéia de lealdades, perfaz-se, para Menezes Cordeiro, como a própria pós-eficácia<sup>290</sup>.

É o princípio de proteção, portanto, que aqui nos fornece satisfatoriamente o argumento jurídico para a obrigação de fornecimento de medicamentos experimentais a ex-sujeitos de pesquisa. Menezes Cordeiro traduz o dever de proteção da seguinte maneira:

---

<sup>288</sup> CEZAR, Denise Oliveira. Pg. 191.

<sup>289</sup> *Ibid.*, pg. 167-168.

<sup>290</sup> *Ibid.*, pg. 167

Entre pessoas que se encontrem no espaço jurídico, não na qualidade de meros estranhos, existem, para além do dever genérico de respeito, obrigações específicas de não atentar contra os bens jurídicos umas das outras. Findo o contrato, as antigas partes não ficam logo, entre si, na situação de meros estranhos de deveres de protecção; esses deveres são pós-eficazes em função do contrato.

Não há como admitir, sob este ponto de vista, que seres humanos que voluntariamente e altruisticamente se expõe a riscos de uma nova droga ao participarem de um estudo clínico, para que outras pessoas possam, quem sabe, usufruir de algum benefício futuro, fiquem à margem do tratamento que lhes vinha sendo disponibilizado por ocasião do término da pesquisa.

O patrocinador do estudo, e porque é ele que detém o controle sobre a droga e as condições necessárias para fornecê-la, não se isenta de deveres de lealdade e protecção para com os ex-sujeitos do estudo, mesmo que finda a relação contratual de pesquisa. Admitir que indivíduos, após submeterem-se a tratamentos experimentais, possam ser jogados a própria sorte e verem regredir seu estado de saúde, é consentir com a coisificação do ser humano, reduzindo-o novamente à condição de cobaias humanas. Pois deve ser de interesse primordial de todo estudo clínico a preservação da saúde de todos os seres humanos envolvidos.

Permanece entre as partes deveres pós-contratuais de confiança, lealdade e protecção, e o cumprimento destes deveres implica em obrigar o patrocinador de estudos clínicos com medicamentos experimentais ao fornecimento das drogas à todos aqueles ex-sujeitos de pesquisa que, apresentando um quadro de melhora aparente, possam continuar se beneficiando do tratamento que lhes vinha sendo ministrado.

## **2.2. Expressão do dever de fornecimento de medicamento pós-pesquisa clínica farmacológica**

### **2.2.1. Estágios de Acesso e Uso do Fármaco**

O dever de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa clínica farmacológica por parte do patrocinador do estudo, fundamentado na obrigação pós-contratual, ou *culpa post pactum finitum*, pode ser abordado de acordo com o estágio de acesso e uso deste fármaco. O primeiro estágio é o compreendido entre o fim da pesquisa e o registro e liberação do órgão regulador para a comercialização deste medicamento. O segundo estágio engloba todo o período de comercialização exclusiva do medicamento, que ocorre sob a proteção da patente associada ao produto. Finalmente, o terceiro estágio inicia com o término do período de proteção da patente, que possibilita a comercialização por múltiplos fornecedores deste mesmo produto farmacêutico.

Cada um destes estágios tem peculiaridades que decorrem, predominantemente, do período de tempo decorrido entre o final do projeto de pesquisa e o dever de fornecimento. Porém, alguns critérios de avaliação do dever de fornecimento devem ser compartilhados, tais como, a fase de pesquisa em que o medicamento se encontra, o momento da participação dos sujeitos da pesquisa, a avaliação da relação risco/benefício, da relação custo/risco/benefício, da prevalência da doença ou estado associado à prescrição de uso deste fármaco, o tipo de uso ser agudo ou crônico.

Durante a fase compreendida entre o fim da pesquisa, conclusão da fase III do estudo, e a liberação e registro pela ANVISA da medicação para comercialização, o sujeito de

pesquisa fica impossibilitado de ter acesso a droga. Durante esta fase apenas o patrocinador do estudo é que poderá ter acesso ao medicamento experimental, e, portanto, caberá a ele o dever de fornecê-la.

O dever de fornecimento do medicamento experimental é integral por parte do patrocinador do estudo. O que se quer dizer por integral é que deverá ser fornecido na quantidade que necessitar o sujeito de pesquisa, por indicação terapêutica, e pelo tempo que durar seu tratamento, podendo este se estender até após a autorização e registro da ANVISA para comercialização, ou podendo ser finalizado logo após a pesquisa.

O que importa é que o sujeito de pesquisa deve ser amparado e assistido pelo tempo que se fizer necessário, devendo receber a medicação e o tratamento a que vinha sendo submetido por ocasião de sua participação no ensaio clínico com o medicamento experimental.

Após a liberação e registro da medicação pela ANVISA, quando o medicamento passa a ser comercializado, identifica-se um segundo momento, que se estende até a liberação da patente do medicamento. Dentro deste espaço de tempo, surge a possibilidade de o sujeito de pesquisa ter acesso ao medicamento, não mais experimental, mas ainda identifica-se o dever de fornecimento associado por parte, agora, do detentor da patente, que nem sempre é o patrocinador do estudo. O período compreendido entre início da comercialização até a liberação da patente do medicamento destina-se, *a priori*, para que o patrocinador compense financeiramente os investimentos realizados para o desenvolvimento do ensaio clínico.

Após a liberação da patente identifica-se o terceiro momento, quando a fórmula<sup>291</sup> do medicamento é liberada para comercialização por outras indústrias. Neste período a fórmula do medicamento pode ser produzida por diversas indústrias, e comercializado com marcas distintas. O que se garante, portanto, é o acesso à fórmula da medicação testada, pois com a liberação da patente termina a exclusividade de produção do produto pelo detentor da marca.

Com base nas categorias de análise montadas no item 1.3 do capítulo anterior, foi possível identificar, em cada estágio de acesso a medicamentos pós-estudo clínico farmacológico, os cenários onde se expressa o acesso aos medicamentos e o dever de fornecimento. Então, a partir do estágio de acesso (1, 2 ou 3), com base na fase da pesquisa clínica farmacológica (I, II ou III); na relação risco/benefício (Risco□benefício; risco~benefício; risco<Benefício) e na prevalência da doença da população (rara, baixa ou

---

<sup>291</sup> Com a liberação da patente, disponibiliza-se a fórmula da medicação para produção e comercialização, e não a marca que o produto recebeu pela indústria detentora da patente. Ou seja, o que se garante neste período é o acesso à produtos que contenham a mesma fórmula, e não à marca.

média) identificaram-se 72 cenários de acesso a medicamentos pós-pesquisa clínica, com 54 cenários distintos<sup>292</sup>. Destes 72 cenários indica-se o acesso e o fornecimento do medicamento somente é contra-indicado em 24 cenários em cada estágio de acesso. Todos os outros cenários indicam a necessidade e a possibilidade de se fornecer a medicação testada aos ex-sujeitos de pesquisa (tabela 1).

No estágio de acesso 1, apresentam-se apenas duas possibilidades, sendo a contra-indicação de fornecimento em 24 cenários e a responsabilidade de fornecimento da medicação experimental pelo patrocinador do estudo em 48 cenários.

Nos estágios de acesso 2 e 3 identificam-se 3 possibilidades distintas de acesso e fornecimento. Enquanto que no estágio de acesso 2 são 24 cenários de contra-indicação, 36 cenários de dever de fornecimento por parte do detentor da patente e 12 cenários onde deve ser avaliada a relação custo/benefício para o fornecimento; no estágio de acesso 3 identificam-se 24 cenários de contra-indicação, 24 cenários de dever de fornecimento pelos fabricantes e 24 cenários onde deve ser avaliada a relação custo/benefício para o fornecimento.

Tabela 1 – Cenários associados aos estágios e desfechos relacionados ao direito de acesso e dever de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa clínica farmacológica.

	<b>Estágio de acesso 1</b>	<b>Estágio de acesso 2</b>	<b>Estágio de acesso 3</b>
<b>Contra-indicado</b> Risco □ Benefício	24 cenários (33,3%)	24 cenários (33,3%)	24 cenários (33,3%)
<b>Patrocinador</b> Impossibilidade	48 cenários (66,7%)	—	—
<b>Detentor da patente</b> Privilégio invenção	—	36 cenários (50%)	—
<b>Fabricantes</b> Lucro/possibilidade	—	—	24 cenários (33,3%)
<b>Relação custo/benefício</b> Paciente/sociedade/estado	—	12 cenários (16,7%)	24 cenários (33,3%)
<b>Total</b>	72 cenários (100%)	72 cenários (100%)	72 cenários (100%)

Fonte: Autor

<sup>292</sup> Ver classificação no Anexo I.

Os cenários onde aparece a necessidade de avaliação da relação custo-benefício são aqueles nos quais a doença tem rara e baixa prevalência na população, e portanto, a própria obrigação de fornecimento inviabilizaria tanto o investimento em pesquisas para desenvolvimento de medicações como a posterior comercialização. Isto porque, no caso de doenças raras ou de baixa prevalência, a maioria dos potenciais usuários do novo produto, senão todos, são aqueles potenciais sujeitos de pesquisa, e determinar o fornecimento da medicação nos estágios 2 e 3 seria inviabilizar a comercialização e desamparar a todos os indivíduos da sociedade que necessitam do tratamento.

Aventa-se, portanto, que nos casos em que o fornecimento da medicação em fase de pós-estudo inviabilize a comercialização do produto, o Estado, mediante a criação de políticas para promoção da saúde pública, crie parcerias com as indústrias fabricantes do medicamento, garantindo, assim, que essa parcela específica da sociedade possa ter acesso ao tratamento adequado<sup>293</sup>.

#### 2.2.1.1. Estágio 1 de acesso

O estágio 1 de acesso é aquele compreendido entre o fim da pesquisa, conclusão da fase III do estudo, e a liberação e registro pela ANVISA da medicação testada para comercialização. Durante este período o sujeito de pesquisa fica impossibilitado de ter acesso a droga, já que fica em posse do fornecedor após seu recolhimento. Deste modo, durante todo este tempo, que pode se estender durante muitos anos, o acesso ao medicamento experimental somente é possível ao patrocinador do estudo, cabendo à ele o dever de fornecê-la.

Durante todo o período em que o sujeito de pesquisa fica impossibilitado de ter acesso ao medicamento, pois sob posse exclusiva do patrocinador, este deverá fornecê-la integralmente, ou seja, na quantidade que o sujeito de pesquisa necessitar, de acordo à indicação terapêutica, e pelo tempo que durar seu tratamento, até o limite da autorização e registro da ANVISA para comercialização, quando inicia o estágio 2 de acesso.

Com base nas categorias de análise, revelou-se que durante o estágio 1 de acesso, o fornecimento do medicamento somente é contra-indicado em 24 cenários, ou 33,3% dos

---

<sup>293</sup> O desenvolvimento desta hipótese será objeto do item seguinte, 1.3 acerca da participação do Estado nos cenários de pesquisas clínicas farmacológicas.

casos, de um total de 72 cenários, ou 100%. Com isto, nos demais 48 cenários restantes existe o dever de fornecimento da medicação experimental por parte do patrocinador do estudo, diante da impossibilidade de acesso (quadro 4).

<b>Fase</b>	<b>Risco/ Benefício</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Uso Contínuo</b>	<b>Responsabilidade pelo Fornecimento Pós-estudo no Estágio Pré- comercialização</b>
I	R>b	Rara	Não Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Rara	Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Baixa	Não Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Baixa	Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Média	Não Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Média	Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Alta	Não Contínuo	Contraindicado
I	R>b	Alta	Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Rara	Não Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Rara	Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Baixa	Não Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Baixa	Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Média	Não Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Média	Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Alta	Não Contínuo	Contraindicado
II	R>b	Alta	Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Rara	Não Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Rara	Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Baixa	Não Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Baixa	Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Média	Não Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Média	Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Alta	Não Contínuo	Contraindicado
III	R>b	Alta	Contínuo	Contraindicado

Quadro 4 – Categorias de análise de fornecimento de medicamentos pós-pesquisa clínica referentes ao Estágio 1 de acesso.

Nota: R: risco; B: benefício; >: maior, ~: equivalente; <: menor

Fonte: Autor

Como se pode observar no quadro 2, os casos de contra-indicação de fornecimento da medicação experimental aos sujeitos de pesquisa justificam-se na relação risco/benefício. Assim, em todos os casos onde o risco do uso do medicamento superar os benefícios, se contra-indica seu fornecimento, com vias a se proteger a saúde, o bem-estar e a integridade física do sujeito de pesquisa. Quando os riscos se igualam aos benefícios, ou quando os

benefícios superam os riscos, identifica-se o dever integral de fornecimento do medicamento experimental pelo patrocinador do estudo aos sujeitos de pesquisa.

#### 2.2.1.2. Estágio 2 de acesso

O estágio 2 de acesso ao medicamento em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica inicia-se com a liberação e registro da medicação pela ANVISA, e comercialização do mesmo, e se estende até a liberação da patente do medicamento. Durante este período o medicamento, não mais experimental, já não se encontra indisponível, ou seja, não há mais a impossibilidade de acesso ao produto. Entretanto, o dever de fornecimento ainda persiste, passando agora do patrocinador do estudo ao detentor da patente. Isto porque nem sempre o patrocinador do estudo é que comercializará o produto, podendo ou não ser o detentor da patente do medicamento testado.

Todo o período incurso entre início da comercialização do medicamento até a liberação da patente destina-se, *a priori*, à compensação financeira dos investimentos realizados para o desenvolvimento da pesquisa clínica farmacológica. O período é assim, um privilégio social dedicado ao detentor da patente pela invenção do produto. Então, sob a proteção da patente, o produto passa a ser desenvolvido e comercializado exclusivamente por um único sujeito que detém o privilégio, e é por deter a exclusividade econômica e de comercialização e que caberá ao detentor da patente o dever de fornecimento.

Similarmente ao que se identificou no estágio 1 de acesso, dos 72 cenários de acesso em apenas 24 cenários o fornecimento do medicamento é contra-indicado, sempre nos casos em que, na análise da relação risco/benefício, os riscos superem os benefícios. Ainda que dificilmente um medicamento onde se constate que os riscos superem os benefícios venha a ser liberado e aprovado para comercialização pela ANVISA.

Por sua vez, o dever de fornecimento de medicação em fase de pós-pesquisa clínica por parte do detentor da patente aparece em 36 dos 72 cenários, ou 50% de um total de 100%.

A novidade é o aparecimento de situações onde surge a necessidade de se estabelecer uma relação de custo/benefício para avaliar o dever de fornecimento. No estágio 2 de acesso esta possibilidade aparece em apenas 12 dos 72 cenários, ou 16,7% de 100%.

A necessidade de se estabelecer uma relação de custo/benefício para fornecimento de medicamento em fase de pós-estudo vincula-se à prevalência da doença na população. No estágio 2 de acesso, somente se verifica a situação de custo/benefício dependente em relação às doenças de prevalência rara, pelo mesmo argumento já sustentado, de que a amostra de sujeitos de pesquisa do estudo é a mesma de indivíduos potenciais usuários da medicação, inviabilizando a comercialização. Em relação às doenças de baixa, média e alta prevalência o dever de fornecimento integral por parte do detentor da patente ainda se verifica (quadro 5).

<b>Fase</b>	<b>Risco/ Benefício</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Uso Contínuo</b>	<b>Responsabilidade pelo Fornecimento Pós-estudo no Estágio Pós- comercialização com proteção de patente</b>
I	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente

Quadro 5 – Categorias de análise de fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica referentes ao Estágio 2 de acesso.

Nota: R: risco; B: benefício; >: maior, ~: equivalente; <: menor

Fonte: Autor

### 2.2.1.3. Estágio 3 de acesso

O terceiro estágio de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica tem início com a liberação da patente da fórmula do produto para comercialização por outras indústrias. Caso haja interesse comercial de outras empresas, a fórmula poderá ser produzida e comercializada dentro do mesmo mercado. Portanto, reitera-se que a garantia de acesso neste estágio se dá quanto à fórmula da medicação testada, e não em relação à marca

comercializada pelo anterior detentor da patente, que normalmente, continua proprietário da marca da medicação.

No estágio 3, da mesma forma que nos estágios 1 e 2, foram identificadas apenas 24 cenários onde se contra-indica o fornecimento da medicação. Todos os casos de contra-indicação referem-se diretamente à relação risco/benefícios, nos casos em que os riscos superam os benefícios. Aqui, ressalva-se novamente, que dificilmente uma medicação onde se constate uma superação de riscos aos benefícios será aprovada e liberada para comercialização pela ANVISA, com vistas à proteção da saúde e integridade física dos potenciais usuários (quadro 6).

<b>Fase</b>	<b>Risco/ Benefício</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Uso Contínuo</b>	<b>Responsabilidade pelo Fornecimento Pós-estudo no Estágio Pós- comercialização sem proteção de patente</b>
I	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Rara	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Rara	Contínuo	Custo-benefício dependente
I	R~B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	R~B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
I	r>B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	R~B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
II	r>B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	R~B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Baixa	Não Contínuo	Custo-benefício dependente
III	r>B	Baixa	Contínuo	Custo-benefício dependente

Quadro 6 – Categorias de análise de fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica referentes ao Estágio 3 de acesso.

Nota: R: risco; B: benefício; >: maior, ~: equivalente; <: menor

Fonte: Autor

Em relação ao dever de fornecimento, este aparece em 24 dos 72 cenários, ou 33,3% de 100%. Entretanto, como nesta fase não há mais exclusividade de fabricação e comercialização por parte do detentor da marca, já que se situa após a liberação da patente, o dever de fornecimento não mais se relaciona unicamente à este sujeito. Neste caso, tenciona-se a estabelecer uma espécie de divisão de ônus entre todos os sujeitos que vierem a comercializar o produto. Assim, com a divisão dos lucros decorrentes da comercialização da fórmula, sob diferentes marcas, distribui-se o ônus do fornecimento aos ex-sujeitos de pesquisa.

A necessidade de se estabelecer a relação custo/benefício durante o 3º estágio de fornecimento de medicação na fase pós-pesquisa farmacológica, diferentemente do estágio 2, refere-se não somente às doenças de rara prevalência na população, mas também às doenças de baixa prevalência.

A necessidade da relação custo/benefício associada à prevalência baixa ou rara da doença da população justifica-se porque ao serem vários os fabricantes e poucos os potenciais usuários o custo da fabricação do medicamento por várias empresas não compensa a fabricação e comercialização do produto.

### 2.3. A participação estatal nas pesquisas clínicas farmacológicas

O direito à saúde, insculpido na Constituição Federal brasileira como um direito social<sup>294</sup> fundamental de todo cidadão, tem como uma das formas de concretização as políticas públicas de medicamentos<sup>295</sup>. O direito à saúde, enquanto direito ao bem estar individual, compreende um conjunto de deveres e de direitos, que devem ser garantidos e protegidos pelo Estado. A materialização destes direitos dá-se por meio de políticas públicas, como determina o artigo 196 da CF, que devem garantir o acesso universal e igualitário dos cidadãos às ações de promoção da saúde, sua proteção e recuperação<sup>296</sup>.

Ainda que o texto constitucional não deixe claro qual deva ser o conteúdo das políticas públicas ou o objeto das prestações de promoção da saúde, Sarlet entende que as prestações devem envolver qualquer espécie de atividade que esteja de alguma forma relacionada à promoção da saúde<sup>297</sup>. Assim, a política nacional de medicamentos – PNM, entendida como prestação de promoção à saúde, se insere no âmbito das políticas públicas de saúde, como meio de acesso a medicamentos.

A previsão da PNM está na Lei Orgânica do SUS, que atribuiu ao SUS a formulação de políticas de medicamentos como uma das formas de garantir o cumprimento de seus

---

<sup>294</sup> CRFB – Artigo 6º São direitos sociais a educação, a saúde, a alimentação, o trabalho, a moradia, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância, a assistência aos desamparados, na forma desta Constituição.

<sup>295</sup> Lei Orgânica do SUS - Art. 2º A saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício. BRASIL. Lei Orgânica do SUS. Lei n.º 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF, 1990.

<sup>296</sup> CRFB – Art. 196 A saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

<sup>297</sup> SARLET, Ingo Wolfgang. Algumas considerações em torno do conteúdo, eficácia e efetividade do direito à saúde na Constituição de 1988. Acesso em 20/02/2011. Disponível em: [http://www.direitopublico.com.br/pdf\\_10/DIALOGO-JURIDICO-10-JANEIRO-2002-INGO-WOLFGANG-SARLET.pdf](http://www.direitopublico.com.br/pdf_10/DIALOGO-JURIDICO-10-JANEIRO-2002-INGO-WOLFGANG-SARLET.pdf)

objetivos, quais sejam o de identificar e divulgar fatores condicionantes e determinantes da saúde; formular políticas de saúde nos campos econômico e social e; prestar assistência aos cidadãos por meio de ações de promoção, proteção e recuperação da saúde<sup>298</sup>.

A PNM, aprovada pela Portaria 3.916 de 1998, tem como objetivo a garantia da segurança, da eficácia e da qualidade dos produtos farmacológicos aprovados no âmbito nacional, promovendo seu uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais. Refere expressamente em seu texto que a PNM é parte essencial da Política Nacional de Saúde, constituindo um dos elementos fundamentais para a implementação e promoção das ações de melhoria das condições de assistência à saúde da população brasileira. Com o intuito de relacionar os produtos farmacológicos ditos essenciais, a Portaria traça diretrizes que, ainda, visam a reorientação da assistência farmacêutica, o estímulo à produção de medicamentos e a regulamentação sanitária brasileira<sup>299</sup>.

A construção da relação nacional de medicamentos – RENAME, obedece a critérios específicos para inclusão de produtos, e principalmente da comprovação técnica da efetividade do produto farmacológico, que se auferem por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT, a cargo do Ministério da Saúde. A RENAME é, assim, a lista de referência de fornecimento de medicamentos pelo Estado. Deste modo, todos os produtos farmacológicos que nela constam são fornecidos gratuitamente pelo Poder Público à população brasileira.

Além da RENAME, existe, ainda, em âmbito nacional, o Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional - PMDCE, coordenado igualmente pelo Ministério da Saúde. Reserva-se a PMDCE a listar um grupo de medicamentos específico ao tratamento de doenças de baixa ou rara prevalência na população, comumente de uso contínuo<sup>300</sup>.

A falha na atividade estatal de proteção e promoção do direito à saúde tem levado ao aumento das demandas judiciais individuais, que buscam o acesso a medicamentos não fornecidos pelo Estado. A atuação do Judiciário brasileiro, ainda que apresente

---

<sup>298</sup> Lei Orgânica do SUS – Art. 5 e Art. 6. BRASIL. Lei Orgânica do SUS. Lei n.º 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Brasília, DF, 1990.

<sup>299</sup> BRASIL. Portaria n.º 3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, Distrito Federal, 1998.

<sup>300</sup> Brasil. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de dispensação em caráter excepcional / Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Brasília: CONASS, 2004, pg. 7.

divergências<sup>301</sup>, tendenciona seu posicionamento ao entendimento de que a concretização do direito à saúde por meio de políticas de distribuição de medicamentos integra o fornecimento de todos os produtos farmacológicos de que necessite a população, desde que tais produtos estejam liberados e autorizados pela ANVISA para comercialização no País<sup>302</sup>.

De acordo ao entendimento do Ministro Gilmar Mendes, a análise para o fornecimento de produtos farmacológicos por parte do estado poderia partir da observação de dois critérios: o primeiro seria o de examinar a situação específica do paciente perante a atuação do estado, ou seja, se o estado presta ou não o serviço que o cidadão requer perante o judiciário. Caso o estado já tenha prevista tal prestação, caberia ao judiciário apenas compelir o Estado a cumprir tal política. Caso o pedido não esteja previsto em políticas públicas do SUS o papel do judiciário seria o de verificar a existência de omissão na lei quanto à política de promoção da saúde, se já foi elaborada ou se pendente de elaboração, ou, havendo previsão para tal política, se ela ainda não foi efetivada pelo estado. Por último, verificar se há alguma vedação legal para o fornecimento da medicação requerida, como o caso de medicações que não estejam aprovadas para comercialização em âmbito nacional.

O segundo critério a ser observado pelo judiciário para o fornecimento de medicamentos é o exame da motivação do estado para não ofertar essa prestação, já que a negativa pode sustentar-se na ausência de evidências científicas que autorizem a inclusão do medicamento nas listas de distribuição estatal. Ou, ainda, quando o estado oferecer tratamento alternativo mas ineficaz para aquele paciente específico ou quando o SUS não tiver nenhum tratamento disponível para aquela patologia.

Verifica-se, portanto, que, independentemente do posicionamento que se adote, se deve ou não o Estado fornecer medicamentos que não estejam presentes nas listas RENAME e PMDCE, não há como inculir ao ente público o dever de fornecer medicamentos experimentais. O dever do estado limita-se ao fornecimento de medicamentos que estejam liberados e aprovados para comercialização pela ANVISA.

---

<sup>301</sup> Ainda que em minoria, percebem-se decisões pontuais nos Tribunais Brasileiros com o entendimento de que o estado somente é obrigado a fornecer medicamentos que integrem políticas públicas de saúde, ou seja, que estejam listados na RENAME ou previstos no PMDCE. Neste sentido decidiu a Ministra Ellen Gracie, ao negar em demanda individual, o direito do pleiteante a obter do Estado medicamento específico ausente das políticas de promoção da saúde. Argumentou, principalmente, que somente as políticas públicas é que podem garantir a racionalização do uso dos recursos financeiros estatais, e que decidir de forma à contrariá-las seria interferir no funcionamento e organização do SUS, podendo causar lesão á ordem pública. STF, *DJU*, 14 fev. 2007, SS nº 3.073/RN, Rel. Min. Ellen Gracie. Referente ao MS nº 2006.006795-0 TJ/RN.

<sup>302</sup> SS nº 3.941/DF – Distrito Federal, Rel. Min. Presidente Gilmar Mendes, j. 23.03.2010, *DJe*-057 pub. 30.03.2010.

Contudo, no item 2.2.1, quando da apresentação das categorias de análise de acesso e fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa farmacológica, foram apresentados cenários onde aparece a necessidade de avaliação da relação custo-benefício em caso de fornecimento. Tais cenários relacionam-se diretamente com a prevalência da doença na população, especificamente quando é rara ou baixa. Nestes casos, aventou-se que obrigar o detentor da patente do medicamento pesquisado ou os fabricantes do produto quando da quebra da patente, ao fornecimento do produto, inviabilizaria tanto o investimento em pesquisas para desenvolvimento de medicações como a posterior comercialização.

Conforme já explicado em itens anteriores, no caso de doenças raras ou de baixa prevalência na população, a maior parte dos potenciais usuários do novo medicamento são exatamente aqueles potenciais sujeitos de pesquisa e, determinar o fornecimento da medicação nos estágios 2 e 3 de acesso e fornecimento, ou seja, na fase de comercialização protegida pela patente e na fase de comercialização com liberação da patente, significaria inviabilizar a comercialização e desamparar a todos os indivíduos da sociedade que necessitam do tratamento.

Diante da inviabilidade de se obrigar o fornecimento nos estágios de acesso 1 e 2 e, existindo a previsão no ordenamento jurídico do PMDCE, política específica sobre medicamentos indicados à doença de baixa e rara prevalência na população, poderia o Estado incluir o medicamento estudado, já comercializado, em políticas para promoção da saúde pública, criando parcerias com as indústrias fabricantes do medicamento, garantindo, assim, que essa parcela específica da sociedade possa ter acesso ao tratamento adequado.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

*Sobretudo, não concluir. Resistir à tentação da última palavra, esse traço feito no final das páginas acumuladas (...)*  
*Não, não é preciso concluir. É preciso pelo contrário, abrir o círculo; ei-lo tornado em espiral e turbilhão, circularidade em movimento como a própria vida e as idéias.*

François Ost<sup>303</sup>

A partir dos dados e análises desenvolvidas na presente dissertação, é possível destacar algumas considerações finais, tais como:

1. O acesso ao direito à saúde, garantia fundamental de todo cidadão como forma de proteção à sua dignidade, tem como um dos meios de alcance as pesquisas clínicas farmacológicas, ações de relevância pública relacionadas diretamente à saúde e ao desenvolvimento científico. As pesquisas clínicas com medicamentos experimentais são atividades lícitas que envolvem a participação direta de seres humanos como sujeitos de pesquisa, sendo, portanto, objeto de regulamentação nacional e internacional. As pesquisas clínicas farmacológicas, ou pesquisas clínicas com medicamentos experimentais, destinam-se a testar a eficácia e a segurança de novas drogas ou testar uma outra finalidade para uma droga já em comercialização. A participação de seres humanos em pesquisas clínicas farmacológicas deve se dar sempre como última opção, devendo, estes, serem sempre o foco de preocupação, com vistas a preservar seu bem estar e sua dignidade.

---

<sup>303</sup> OST, François. *A natureza à margem da lei – ecologia à prova do direito*. Trad. Joana Chaves. Lisboa: Instituto Piaget, 1995. p. 389.

2. As pesquisas clínicas farmacológicas desenvolvem-se, normalmente, por meio de 4 etapas, sucessivas e escalonadas, associando pesquisa clínica com atividade de assistência a pacientes. Por isto, o respeito e a observação às etapas de estudo são importantes, já que depende do desenvolvimento de cada fase a obtenção de informações sobre o estudo, tais como os riscos envolvidos e os benefícios auferidos. Todos os dados obtidos durante as fases de pesquisa referentes a ocorrência de eventos adversos e dos riscos deve ser comunicado ao Comitê de Ética em Pesquisa – CEP, que por meio do monitoramento desses dados avaliará a pertinência da continuidade da pesquisa. Da mesma forma, durante as fases de pesquisa I, II e III os sujeitos de pesquisa contam com o monitoramento e acompanhamento do Comitê de Monitoramento de Segurança de Dados, monitoramento que cessa com o fim da fase III. Logo, o uso de medicamentos experimentais por indivíduos alheios a pesquisa não é acompanhado e tampouco monitorado por qualquer comitê.
  
3. Ainda que a Resolução CNS n.º 251/97 determine que o patrocinador da pesquisa deva assegurar o acesso aos medicamentos experimental caso se comprove sua eficácia diante do tratamento convencional, esta medida não se destina a garantir o fornecimento desses produtos a qualquer indivíduo que necessite do tratamento, e sim para garantir o acesso especial a medicamentos experimentais à indivíduos que se encontrem em risco de vida ou que não tenham terapias alternativas eficazes à sua disposição. O acesso assistencial a drogas experimentais pode ocorrer por três meios, sendo eles: projetos de extensão; programas de acesso expandido e pelo uso compassivo. Mas é por meio dos projetos de extensão que se garante a continuidade do acesso a medicação experimental aos sujeitos de pesquisa, no período compreendido entre sua conclusão e a liberação e aprovação do produto para comercialização pela ANVISA.
  
4. Não obstante existir a previsão dos projetos de extensão, que devem ser aprovados pelo CEP para realização, a ANVISA constatou que um grande número de projetos de pesquisa clínica farmacológica não previam a sua ocorrência, e editou uma recomendação para doação de medicamento após o término da pesquisa. Corroborando com estes dados, constatou-se pela análise dos 22 contratos de pesquisa clínica farmacológica firmados com o Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o ano de 2010, nenhum traz a previsão da ocorrência de projeto de extensão ou de garantia de acesso a medicação em fase de pós-pesquisa clínica. Ainda assim, a preocupação com a continuidade do tratamento aos ex-

sujeitos de pesquisa, por parte do patrocinador do estudo, limita-se ao incentivo de buscar o tratamento judicialmente ao ente estatal. Assim, finda a pesquisa clínica e recolhido o excedente da medicação pelo patrocinador, que é o único sujeito que tem acesso ao produto, fica o sujeito de pesquisa desamparado e desassistido. O sujeito de pesquisa, até a comercialização do produto, fica impossibilitado de ter acesso a droga, não podendo dar continuidade ao tratamento.

5. De acordo aos princípios que sustentam as pesquisas clínicas farmacológicas – princípio da beneficência, princípio do respeito à pessoa e princípio da justiça, bem como da leitura das principais diretrizes éticas acerca do assunto, detalha-se que o sujeito de pesquisa tem, como alguns de seus principais direitos, o consentimento informado, a assistência, o direito ao sigilo de seus dados e o acesso ao medicamento experimental em fase de pós pesquisa. O acesso ao medicamento em fase de pós-pesquisa clínica tem previsão na Resolução 196/96, que assegura aos sujeitos de pesquisa os benefícios que resultarem do estudo, por meio de acesso a procedimento, produtos ou agentes da pesquisa. Assim sendo, o acesso ao medicamento estudado é um direito garantido aos sujeitos de pesquisa.
6. Da mesma forma, o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica limita-se apenas àqueles indivíduos que participaram do estudo na qualidade de sujeitos de pesquisa. Sustenta-se esta tese com base no agir prudente e na ética da responsabilidade de Hans Jonas. A teoria do filósofo orienta-se ao cuidado com os seres humanos e, especificamente, com sujeitos de pesquisas, que não devem ser reduzidos a meros objetos de análise e experimentação. O princípio da responsabilidade orienta para as ações do futuro, influenciadas pelo poder da técnica, com vistas a preservar o futuro dos homens na terra. Assim, a geração de conhecimento deve ser orientada para o futuro e manter a preocupação com uma natureza humana saudável. A ética da responsabilidade só pode ser aplicada com sabedoria, conhecimento e humildade, precedentes de um agir prudente, com bom senso e previsão dos riscos a fim de evitar os danos. A limitação do acesso a medicamentos experimentais a ex-sujeitos de pesquisa respeita o agir prudente e responsável, já que nada mais do que a preservação de vidas humanas diante do desconhecido, e encontra amparo no princípio da responsabilidade de Hans Jonas.
7. Ademais, o direito de acesso a medicamentos experimentais tem origem na formação da relação jurídica que se forma entre os sujeitos de pesquisa, médicos pesquisadores,

instituição de pesquisa e patrocinador do estudo, configurada como uma relação obrigacional, tipicamente contratual. Tem como características ser um negócio jurídico de adesão, plurilateral, oneroso e aleatório, tendo como instrumento formalizador da vontade negocial o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Esta relação tanto justifica o direito de acesso a medicamentos em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, quanto justifica o dever de fornecimento por parte do patrocinador do estudo/detentor da patente/fabricantes do produto, dependendo do momento em que se expressa o dever de fornecimento.

8. Os direitos e os deveres relacionados à pesquisa clínica farmacológica, por comporem uma relação jurídica negocial, podem se modificar e/ou prolongar ao longo da contratualidade, podendo, inclusive, estenderem-se ao período pós-contratual, o que se justifica pela incidência do princípio da boa-fé objetiva. A responsabilidade que se atribui ao patrocinador da pesquisa, de fornecimento de medicamento em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, decorre do instituto da responsabilidade civil pós-contratual. Esta espécie de responsabilidade, denominada por Menezes Cordeiro como *culpa post pactum finitum* relaciona-se ao descumprimento de deveres anexos ou laterais do contrato, ditos efeitos pós-contratuais.
9. O princípio da boa-fé objetiva reclama por lealdade e probidade nas condutas dos sujeitos envolvidos em contratos. Este princípio, aplicado à relação negocial de pesquisa, resulta na responsabilização do patrocinador do estudo/detentor da patente/fabricantes do produto pelo fornecimento da medicação em fase de pós-pesquisa farmacológica, já que junto às obrigações assumidas por ocasião do contrato, assumem também, as partes, deveres de conduta de proteção da confiança, de lealdade e de proteção.
10. O dever de fornecimento pode se expressar de diferentes formas, constatação a qual se chegou por meio da montagem das categorias de análise com base nas constatações empíricas. Tais categorias, construídas a partir da análise e do cruzamento de dados referentes à fase de pesquisa, ao uso do medicamento e à prevalência da doença na população, indicam 72 cenários de acesso e fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa, que multiplicados pelos três estágios possíveis de acesso resultaram em 216 situações de acesso e fornecimento. Por sua vez, as 216 situações de acesso e fornecimento distribuem-se e explicam-se por meio de 5 desfechos possíveis, sendo eles: 1) quando o

acesso e o fornecimento da medicação são contra-indicados; 2) quando a responsabilidade pelo fornecimento é do patrocinador do estudo; 3) quando a responsabilidade pelo fornecimento é do detentor da patente do medicamento; 4) quando a responsabilidade pelo fornecimento é dos fabricantes do produto e; 5) quando o fornecimento depende da avaliação da relação custo/benefícios.

11. As categorias de análise sugerem 3 estágio de acesso e fornecimento de medicamentos em fase de pós-pesquisa farmacológica, com 72 cenários cada um, existindo em todas elas a necessidade e a possibilidade de acesso e fornecimento do fármaco. A contra-indicação de fornecimento da medicação aparece em 24 cenários dos 3 estágios de acesso, e relaciona-se diretamente com a prevalência dos riscos sobre os benefícios. Em 36 cenários aparece a necessidade de se avaliar a relação custo/benefício de fornecimento, situações que se relacionam com a prevalência da doença na população. Quando a prevalência da doença for rara ou baixa pode ocorrer dos sujeitos de pesquisa equivalerem à população que se beneficiará do tratamento. Nestes casos, o fornecimento inviabilizará o investimento em pesquisa e a possível comercialização, deixando esta população desassistida.
12. No estágio I de acesso os demais 48 cenários indicam o fornecimento do medicamento em fase de pós-pesquisa clínica farmacológica, constituindo-se um dever do patrocinador do estudo, já que é o único sujeito que tem acesso ao produto durante o período, que fica compreendido entre o fim da pesquisa e a liberação e aprovação para comercialização pela ANVISA.
13. No estágio II de acesso, além dos 24 cenários de contra-indicação apresentam-se 36 cenários de indicação de fornecimento, que aqui surge como um dever do detentor da patente do medicamento. Isto se justifica porque no período em que o estágio II fica compreendido já houve a liberação e aprovação da droga para comercialização protegida pela patente e, nem sempre o patrocinador do estudo será o detentor da patente. Aparecem, entretanto, 12 cenários onde se faz necessária a avaliação da relação custo/benefício para fornecimento.
14. No estágio III de acesso, são 24 os cenários onde o dever de fornecimento se expressa, relacionando-se aqui aos fabricantes do produto, já que o estágio inicia com a liberação da patente para fabricação e comercialização do produto. Assim, sugere-se que o ônus de

distribuir os benefícios aos ex-sujeitos de pesquisa seja compartilhado entre todos os fabricantes do produto, de acordo ao lucro e à possibilidade de fornecimento. Aparecem, igualmente, 24 cenários onde se faz necessária a avaliação da relação custo/benefício para fornecimento.

15. Nos cenários onde aparece a necessidade da avaliação da relação custo-benefício, possíveis nos estágios II e III de acesso e fornecimento, aventa-se para a possibilidade do Estado incluir os medicamentos em políticas de promoção da saúde, tais como o PMDCE – Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional, a fim de garantir um preço justo de compra e garantir atendimento a essa parcela específica da sociedade que necessita do acesso a medicamentos e tratamento adequados. Deste modo, o estado estimula o desenvolvimento de estudos de novas drogas, e estimula a comercialização garantindo a aquisição da nova medicação.
  
16. Considera-se, ainda, que o tempo de fornecimento de medicação pós-pesquisa clínica farmacológica deve ser o tempo indicado ao paciente/sujeito de pesquisa, para atender a sua necessidade de tratamento assistencial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, John. Risco. Trad. Lenita Rimoli Esteves. São Paulo: Ed. Senac São Paulo, 2009.

AGOSTINI, Leonardo. Autonomia: Fundamento da dignidade humana em Kant. Dissertação (Mestrado em Filosofia). Programa de Pós-Graduação em Filosofia. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul- PUC/RS, Porto Alegre, RS, 2009.

AMM. Associação Médica Mundial, 1964-2000. Declaração de Helsinki VI. Adotada na 18a. Assembléia Médica Mundial, Helsinki, Finlândia (1964), alterada na 29a. Assembléia, em Tóquio, Japão (1975), 35a. em Veneza, Itália (1983), 41a. em Hong Kong (1989), 48a. Sommerset West/África do Sul (1996) e 52a. Edimburgo/Escócia (out/2000). Disponível em: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>.

ANDORNO, Roberto. Bioética y dignidad de la persona. Madrid: Editorial Tecnos, 1998.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doação de medicamento após término de estudo clínico. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao\\_medicamento.htm](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm).

\_\_\_\_\_. Resolução RDC nº 26/99. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/29\\_99rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/29_99rdc.htm).

\_\_\_\_\_. Pesquisa Clínica. Considerações e Definições para a pesquisa Clínica. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>

ASCENÇÃO, José de Oliveira. Direito Civil: Teoria Geral: Introdução. As Pessoas. Os bens. 1. vol. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2010.

\_\_\_\_\_. Direito Civil: Teoria Geral: Ações e fatos jurídicos. 2. vol. 3. ed. São Paulo: Saraiva, 2010.

\_\_\_\_\_. Direito Civil: Teoria Geral: Relações e situações Jurídicas. 3. vol. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2010.

ASSEMBLÉIA GERAL DAS NAÇÕES UNIDAS. DECLARAÇÃO UNIVERSAL DOS DIREITOS HUMANOS. Adotada e proclamada pela resolução 217 A (III) da Assembléia Geral das Nações Unidas em 10 de dezembro de 1948. Disponível em: [http://www.onu-brasil.org.br/documentos\\_direitoshumanos.php](http://www.onu-brasil.org.br/documentos_direitoshumanos.php).

ARENDT, Hannah. A vida do espírito: o pensar, o querer, o julgar. Trad. Antônio Abranches, Cesar Augusto R. de Almeida, Helena Martins. rev. Antônio Abranches. Rio de Janeiro: Relumme Dumará, 2002.

ARISTÓTELES. Ética a Nicômaco. 4. ed. Trad. Pietro Nasselti. São Paulo : Martin Claret, 2008.

AURENCHE, Guy. A atualidade dos Direitos Humanos. Trad. Lóide Barbosa Velasques; Prócoro Velasques Filho. São Paulo: Edições Loyola, 1984.

AZEVEDO, Antonio Junqueira de. Estudos e Pareceres de Direito Privado. São Paulo: Saraiva, 2004.

BAQUERO, Marcello. A pesquisa quantitativa nas Ciências Sociais. Porto Alegre: UFRGS, 2009.

BARRETO, Vicente de Paulo. Direitos Humanos, Democracia e Globalização *in* 20 anos de Constituição: Os direitos Humanos entre a Norma e a Política. Org. Lenio Luiz Streck, Vicente de Paulo Barreto e Alfredo Santiago Culleton. São Leopoldo: Oikos, 2009.

BARROS, José Augusto Cabral de. Políticas farmacêuticas: a serviço dos interesses da saúde? Brasília: UNESCO, 2004.

BEAUCHAMP, Tom L., CHILDRESS, James F. Principles of Biomedical Ethics. 4. ed. New York: Oxford University Press, 1994.

BELLINO, Francesco. Fundamentos da Bioética: Aspectos antropológicos, ontológicos e morais. Trad. Nelson Souza Canabarro. **São Paulo**: EDUSC, 1997.

BEVILÁQUA, Clóvis. Código Civil dos Estados Unidos do Brasil commentado. 2. ed. IV. vol. Rio de Janeiro: Liv. Francisco Alves, 1924.

BITTAR, Eduardo C. B. A JUSTIÇA EM ARISTÓTELES. 2. ed. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2002.

BYK, Christian. Journal Internatonal de bioéthique: La Bioéthique au Brésil. Paris: Editions ESKA, 2008.

BRANCO, Gerson Luiz Carlos. A proteção das expectativas legítimas derivadas das relações de confiança: elementos formadores do princípio da confiança e seus efeitos. Revista de Direito Privado. Porto Alegre, v. 12, 2002.

BRASIL. CNS. Resolução CNS 01/88 – Normas de Pesquisa em Saúde. Diário Oficial da União 1988.

\_\_\_\_\_. Constituição da República Federativa do Brasil. Disponível em: <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Constituicao/Constituicao.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm)>

\_\_\_\_\_. Código Civil Brasileiro. Disponível em <[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/Leis/2002/L10406.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/2002/L10406.htm)>

\_\_\_\_\_. Resolução n.01/88. Normas de Pesquisa em Saúde. Brasília: Ministérios da Saúde/Conselho nacional de Saúde, 1988.

\_\_\_\_\_. Resolução n. 196/96. Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1996.

\_\_\_\_\_. Resolução n. 251/97. Normas de Pesquisas Envolvendo seres humanos para área temática com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília: Ministério da Saúde/Conselho Nacional de Saúde, 1997.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 26 de 17 de dezembro de 1999. São Paulo: ANVISA, 1999. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/26\\_99rdc.htm](http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/26_99rdc.htm). Acesso em: 15 mai. 2010.

CARVALHO SANTOS, J. M. Código Civil Brasileiro Interpretado: principalmente no ponto de vista prático. Direito das Obrigações. XV. vol. 5. ed. Rio de Janeiro: Liv. Freitas Bastos S.A., 1952.

CASADO, María. Materiales de Bioética y Derecho. Barcelona: Cedecs editorial, 1996.

CASTAÑEDA, Ilva M. Hoyos. ENTRE LA NATURALEZA Y LA DIGNIDAD: Reflexiones sobre el fundamento de los derechos humanos. *In Las razones del derecho natural: Perspectivas teóricas y metodológicas ante la crisis del positivismo jurídico*. Coord. Renato Rabbi-Baldi Cabanillas. Buenos Aires: Ed. Ábaco de Rodolfo Depalma, 2000.

CEZAR, Denise Oliveira. Obrigação de Fornecimento do Medicamento após a Conclusão de Pesquisa. Tese de doutorado defendida pelo Programa de Pós-Graduação em Direito da Faculdade de Direito da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre: 2009.

CHAPUIS, Olivier. Responsabilité et devoirs accessoires découlant d'un contrat: le regime de responsabilité applicable à la violation des devoirs accessoires découlant d'un contrat et notamment à la violation des devoirs de protection. Lausanne: Helbing & Lichtenhahn, 2004.

CHAPUPUIS, Christine; BÉNÉDICT, Winiger. La responsabilité fondée sur la confiance. Vertrauenshaftung. Org. Christine Chappuis;Bénédict Winiger. Zurich: Schulthess, 2001.

CIOMS. Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos. Preparadas pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Trad. Maria Stela Gonçalves, Adail Ubirajara Sobral. São Paulo: Edições Loyola, 2004.

CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving humans subjects. Geneva: WHO, 1993.

CLOTET, Joaquim; FRANCISCONI, Carlos Fernando; GOLDIM, José Roberto (org.). Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000.

COMÍN, Illana Giner. Introducción a la edición Española *in* JONAS, Hans. Más cerca del perverso fin y otros diálogos y ensayos. Madrid: Los Libros de la Catarata, 2001.

COMPARATO, Fábio Conder. Ética: Direito, Moral e Religião no mundo moderno. São Paulo: Companhia das Letras, 2006.

Comité National de Bioethique. Information et consentement concernant medical, 20 juin 1992: conclusions. Intern J Bioeth, 1994;1:42-3.

COUTO E SILVA, Clovis V. do. A obrigação como processo. São Paulo: Bushatsky, 1976.

EDELMAN, Bernard. La personne en danger. 1. ed. Paris: Presses Universitaires de France, 1999.

ENGELHARDT, Hugo Tristram. Fundamentos da Bioética. 2. ed. São Paulo: Edições Loyola, 1998.

EUA. Estados Unidos da América, Food and Drug Administration. Expanded acces to investigational drugs for treatment use. Fed Reg. 2006, vol. 71, n. 240, p. 75147-75168.

FERNANDES, M. S. *Uma abordagem jurídica e bioética sobre as patentes relacionadas às células-tronco humanas*. Tese de Doutorado, defendida pelo Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Direito da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

FIGUEIREDO, Patricia Mandali de, *et al.* Reações Adversas a Medicamentos. Patrícia Mandali de Figueiredo, Alessandra Alves da Costa, Fernanda do Carmo Santa Cruz, José Romério Rabelo Melo, Marcia Santos Nogueira e Tamara Pereira de Araújo Góes. Disponível em: <http://www.racine.com.br/portal-racine/setor-industrial/servico-de-atendimento-ao-consumidor-sac/reacoes-adversas-a-medicamentos-dp19>.

FRANKENA, William K. Ética. 3. ed. Rio de Janeiro: Zahar Editores, 1981.

GOLDIM, José Roberto. A avaliação da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases de pesquisa. Revista HCPA, Seção de Bioética, 2007;27(1)

\_\_\_\_\_. A avaliação do projeto de pesquisa: aspectos científicos, legais, regulatórios e éticos. Rev. HCPA, 2006;26(1):83-6.

\_\_\_\_\_. CASO TUSKEGEE. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/tuekegee.htm>. Acesso em: 10/01/10.

\_\_\_\_\_. Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado. Ver. HCPA, 2006; 26(3): 117-22.

\_\_\_\_\_. Consentimento informado. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/consinf.htm>. Acesso em: 15. ago. 2006.

\_\_\_\_\_. Consentimento informado no Brasil: primeiras normas. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/bioetica/consbras.htm>. Acesso em: 23/08/2006.

\_\_\_\_\_. Instruções sobre intervenções médicas com objetivos outros que não diagnóstico, terapêutica ou imunização. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/prussia1.htm>. Acesso em: 10/10/2010.

\_\_\_\_\_. Manual de Iniciação à Pesquisa em Saúde. 2. ed. rev. ampl. Porto Alegre: Dacasa Editora, 2000.

\_\_\_\_\_. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46 (3,4): 109-116, jul.-dez. 2002.

\_\_\_\_\_. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Revista Panamericana de Salud Publica*, vol. 23, nº 3, marzo 2008.

\_\_\_\_\_. Primeira utilização de um contrato em assistência. Disponível em: <<http://www.ufrgs.br/bioetica/consprim.htm>>. Acesso em: 19/08/2006.

GOMES, Orlando. *Contratos*. 26. ed. atual. por Junqueira de Azevedo e De Crescenzo Marino. Coord. Edvaldo Brito. Rio de Janeiro: Forense, 2007.

GOMES, Orlando. Contrato de adesão: condições gerais dos contratos. São Paulo, Ed. Revista dos Tribunais, 1972. Pagina 3.

GONÇALVES, Carlos Roberto. *Direito civil brasileiro: parte geral*. 1. v. São Paulo: Saraiva, 2003.

Heller R. Como tomar decisões. São Paulo: Publifolha, 1999:42. Acesso em: 28/02/2011. Disponível em <http://www.ufrgs.br/bioetica/risco.htm#Giddens>

JONAS, Hans. *Ética, medicina y técnica*. Trad. Pref. António Fernando Cascais. 1.ed.. Lisboa: Passagens, 1994.

\_\_\_\_\_. *Ética, medicina y técnica: Sobre la práctica del principio de responsabilidad*. Barcelona: Ed. Paidós Ibérica, 1997.

\_\_\_\_\_. *Más cerca del perverso fin y otros diálogos y ensayos*. Madrid: Los Libros de la Catarata, 2001.

\_\_\_\_\_. *Poder o impotência de la subjetividad*. Intr. Ilana Giner. Barcelona: Paidós, 2005.

\_\_\_\_\_. *El principio de Responsabilidad: ensayo de una ética para la civilización tecnológica*. Intr. Andrés Sánchez Pascual. Barcelona: Editorial Herder, 1993.

\_\_\_\_\_. *O princípio responsabilidade. Ensaio de uma ética para a civilização teconológica*. Rio de Janeiro: Contraponto. Ed. PUC-Rio, 2006.

JUNGES, José Roque. *Bioética: hermenêutica e casuística*. São Paulo: Edições Loyola, 2006.

KANT, Immanuel. *Fundamentación metafísica de las costumbres*. 8. ed. Madri: Espasa Calpe, 1983.

Kennedy Institute of Ethics. *Bioethics Thesaurus*. Washington: Georgetown, 1995:44.

LAFER, Celso. *A reconstrução dos direitos humanos: um diálogo com o pensamento de Hannah Arendt*. São Paulo: Companhia das Letras, 1988.

LAMBERTERIE, Isabelle de. *Quel Droit Pour la Recherche*. Paris: LexisNexis, 2006

Leavitt, F.J. Compromised autonomy, and asian autonomy: commentaries on Glock & Goldim, and Dena Hsin-Chen Hsin. *Eubios J Asian Int Bioeth.* 2003;13(1):8.

MARODIN, Gabriela; GOLDIM, José Roberto. Confusões e ambigüidades na classificação de eventos adversos em pesquisa clínica. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 43, n. 3, Sept. 2009 . Acesso em 20/02/2011. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342009000300027&lng=en&nrm=iso)>. access on 23 Feb. 2011. doi: 10.1590/S0080-62342009000300027.

MARTINS-COSTA, Judith. *A Boa-Fé no Direito Privado: sistema e tópica no processo obrigacional.* 1. ed. 2. tir. São Paulo: Editoria Revista dos Tribunais, 2000.

\_\_\_\_\_. *Comentários ao novo Código Civil. Do inadimplemento das obrigações.* 5. vol. 2. t. Rio de Janeiro: Forense, 2009

MELLO, N. K.; MENDELSON, J. H.; LUKAS, S. E.; GASTFRIEND, D. R.; TEOH, S. K.; HOLMAN, B. L. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: clinical and preclinical studies. *Harv Rev Psychiatry*, 1993, vol. 1, n. 3.

MELLO, Marcos Bernardes de. *Teoria do Fato Jurídico: plano da existência.* São Paulo: Saraiva, 2006.

\_\_\_\_\_. *Teoria do Fato Jurídico: plano da eficácia.* 1ª parte. 3. ed. rev. São Paulo: Saraiva, 2007.

MENEZES CORDEIRO, Antonio. *Estudos de direito Civil. I. Vol.* Coimbra: livraria Almedina, 1994.

\_\_\_\_\_. *Tratado de Direito Civil Português. 1. vol. Parte geral.* Coimbra: Almedina, 2007.

MERCOSUL GMC. *Resolução 129/96 - Boas Práticas Clínicas*, 1996.

MILL, John Stuart. *On liberty and considerations on representative government.* Oxford: B. Blackwell, 1948.

MORBALL, Jhon B. *ARISTÓTELES.* Trad. Sérgio Duarte. Brasília: Universidade de Brasília, 2000.

Naranjo CA, Busto U. Reações adversas às drogas. In: Kalant H, Roschlau WHE. *Princípios de farmacologia médica.* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991.

NMT. *Nuremberg Military Tribunals*, 1949. *Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals.* Control Council Law 1949;10(2):181-182.

NUNES, José Luiz Martins. *Dicionário de nomes, termos e conceitos históricos.* Porto Alegre: Editorial Estante, 1998.

The New York Times: U.S. Apologizes for Guatemala Syphilis Experiment. Disponível em: [http://www.nytimes.com/aponline/2010/10/01/us/politics/AP-US-Syphilis-experiment.html?\\_r=1&partner=rss&emc=rss](http://www.nytimes.com/aponline/2010/10/01/us/politics/AP-US-Syphilis-experiment.html?_r=1&partner=rss&emc=rss). Acesso em: 13/10/2010.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Monitorização da segurança de medicamentos: diretrizes para criação e funcionamento de um Centro de Farmacovigilância. Brasília; 2005.

O'NEILL, Onora. *Autonomy and Trust in Bioethics*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.

\_\_\_\_\_. *Em direção à justiça e à virtude: uma exposição construtiva do raciocínio prático*. São Leopoldo: Unisinos, 2005.

Pappworth MH. *Human guinea pigs: experimentation on man*. Boston: Beacon, 1968:3-28,191.

PIAGET, Jean. **Psicologia e pedagogia**. Rio de Janeiro: Forense Universitária, 2003.

PLATÃO. *A República*. Trad. Pietro Nassetti. São Paulo: Martin Claret, 2006.

PRÚSSIA. *Der Minister der geistlichen. Anweisung an die Vorsteher der Kliniken, Polikliniken under sinstigen Krankenanstakten*. Centralblatt der gesamten Unterrichtsverwaltung in Preussen. Berlin: prussian Government, 1901, 188-189.

QUINTANA TRÍAS, Octavi. *Bioética y consentimiento informado*. Materiales de bioética y derecho. Ed. Cedecs S.L.: Barcelona, 1996.

RIBEIRO, Joaquim de Souza. *O problema dos contratos: as cláusulas contratuais gerais e o princípio da liberdade contratual*. Ed. Livraria Almedina: Coimbra, 1999.

ROGERS, Wendy; BALLANTYNE, Angela. *Populações especiais: vulnerabilidade e proteção*. RECIIS, Revista Eletrônica de Comunicação, Informação e Inovação em Saúde, Rio de Janeiro, v. 2, p. 31-41, dez. 2008. supl. 1: *Ética na pesquisa: dezembro de 2008*. p. 39. Acesso em: 12/12/2010. Disponível em: <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/207/181>.

ROHDEN, Valério. *Kant e a Instituição da Paz*. Coord. Valério Rohden. Porto Alegre: Ed. Universidade/UFRGS, Goethe-Institut/ICBA, 1997.

SASS, HM. *Reichsrundschreiben 1931: pre-Nuremberg German regulations concerning new therapy and human experimentation*. The journal of medicine and philosophy. 1983 May; 8(2): 99-111.

Saunders CM, Baum M, Houghton J. Apud CLOTET, Joaquim; FRANCISCONI, Carlos Fernando; GOLDIM, José Roberto (org.). *Consentimento informado e sua prática na assistência e pesquisa no Brasil*. Porto Alegre: EDIPUCRS, 2000.

SCHERER, Frederic M. *La nueva estructura de la industria farmacêutica, em los medicamentos ante las nuevas realidades econômicas*. Compiladores Félix Lobo e Germán Velásquez. Madrid: Civitas, 1997.

SCHNEEWIND, J. B. A invenção da autonomia. Trad. Magda França Lopes. Rev. Álvaro Montenegro Valls. São Leopoldo: Unisinos, 2001.

SPITZ, Vivien. Doctor from hell: the horrific account of nazi experiments on humans. EUA: 1 st. Sentient Publications, 2005.

STRECK, Lenio Luiz; BARRETO, Vicente de Paulo; CULLETON, Alfredo Santiago. 20 Anos de Constituição: os Direitos Humanos entre a norma e a política. Org. Lenio Luiz Streck, Vicente de Paulo Barreto, Alfredo Santiago Culleton. São Leopoldo: Oikos, 2009.

THOMPSON, L. Experimental treatments? Unapproved but not always unavailable. FDA Consumer Magazine, 2000, vol. 1, n. 34. Disponível em: [http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100\\_exp.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2000/100_exp.html). Acesso em: 13 mai. 2010.

THOMPSON, D. Understanding conflicts of interest. New England Journal of Medicine, v. 329, n. 8, 1993.

TRÍAS, Octavi Quintana. Bioética y consentimiento informado. Materiales de bioética y derecho. Ed. Cedecs S.L.: Barcelona, 1996

TRONCAS, Dinorah Sanvitto. Transdisciplinaridade em Edgar Morin. Caxias do Sul: Educus, 2006.

UN. United Nations. General Assembly. THE UNIVERSAL DECLARATION OF HUMAN RIGHTS. Disponível em: <http://www.un.org/en/documents/udhr/>. Acesso em: 10/01/2010.

UNESCO. Bioethics Committees at Work: procedures and policies. 1. ed. Paris: UNESCO, 2005.

WMA. WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 1997. Declaration of Helsinki: Recommendation guiding physicians in biomedical research involving humans subjects. Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acesso em: WHO. World Health Organization). Council for International Organizations of Medical Sciences. Guidelines for preparing core clinical safety information on drug from CIOMS Working Group III. Geneva; 1995.