

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
Mestrado em Bioética

Ricardo Alexandre Lagrotta Germano

**PESQUISA EM SERES HUMANOS:
CONSENTIMENTO CONTÍNUO À LUZ DA BIOÉTICA**

São Paulo
2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Ricardo Alexandre
Lagrotta Germano

**PESQUISA EM SERES HUMANOS:
CONSENTIMENTO CONTÍNUO À LUZ DA BIOÉTICA**

2010

Ricardo Alexandre Lagrotta Germano

**PESQUISA EM SERES HUMANOS:
CONSENTIMENTO CONTÍNUO À LUZ DA BIOÉTICA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Bioética do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. Dr. William Saad Hossne, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioética.

**São Paulo
2010**

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Pe. Inocente Radrizzani

Germano, Ricardo Alexandre Lagrotta

Pesquisa em seres humanos: consentimento contínuo à luz da bioética. / Ricardo Alexandre Lagrotta Germano -- São Paulo : Centro Universitário São Camilo, 2010.

87p.

Orientação de William Saad Hossne.

Dissertação de Mestrado em Bioética, Centro Universitário São Camilo, 2010.

1. Bioética 2. Consentimento livre e esclarecido 3. Pesquisa I. Hossne, William Saad II. Centro Universitário São Camilo III. Título.

Ricardo Alexandre Lagrotta Germano

**PESQUISA EM SERES HUMANOS:
CONSENTIMENTO CONTÍNUO À LUZ DA BIOÉTICA**

São Paulo, ____ de _____ de 2010.

Prof. Dr. William Saad Hossne (Orientador)

Prof. Dr. _____ (Examinador)

Prof. Dr. _____ (Examinador)

Dedicatória

A meus pais Themis e Alexandre
A minha esposa Débora
A meus filhos André, Júlia e Pedro
A minha irmã Carla
E aos sobrinhos lindos, em nome de toda a família

Você sabem o quanto eu teria para lhes dizer mas agora não consigo...

Agradecimentos

Ao Professor Dr. William Saad Hossne, mestre e ser humano extraordinário, agradeço o privilégio de sua orientação sempre atenta e ao mesmo tempo aberta, deixando espaço para a investigação e sugerindo limites inspiradores. Espero ter absorvido um pouco do tanto que o Professor me ofereceu.

Aos Professores Drs. Marco Segre e Trajano Sardenberg, examinadores da prova de qualificação pelas valiosas sugestões e análise que fizeram do projeto desta dissertação.

Ao meu pai, a minha esposa e a minha filha por terem revisado minuciosamente e feito sugestões tão importantes para aprimorar este trabalho. "... e amizade dada é amor" (J. G. Rosa).

À Bibliotecária Elenilde Gomes da Silva da Biblioteca do Centro Universitário São Camilo pela providencial ficha catalográfica e revisão das referências bibliográficas além de esclarecimentos quanto à impressão desta dissertação.

A Benjamin Heck, médico e amigo, com quem não se conversa sem ter um caderno para anotar sob risco de se perder muitas sugestões provocativas, ricas e inovadoras. Espero ter incorporado pelo menos parte disso tudo nesta dissertação.

A Anita Voos, biomédica, doutora e auditora de qualidade; uma profissional séria, ética e detalhista como todos na área de pesquisa com seres humanos deveriam ser. Suas sugestões de leitura, referências e anotações cabem em mais de uma dissertação.

A Mauricio Monaco, um amigo de longa data que proporcionou uma "ponte" bibliográfica a partir dos Estados Unidos.

A Eduardo Motti que cedeu incondicionalmente livros preciosos por seu conteúdo e raridade.

À meus colegas na PAREXEL International pela tolerância que tiveram com a minha "viagem" mental, essencial a quem adentra um campo desconhecido ao escrever um trabalho acadêmico.

Aos professores, assistentes, bibliotecários e colegas do Mestrado em Bioética do Centro Universitário São Camilo.

Aos doentes, pacientes e sujeitos de pesquisa, verdadeiro motivo pelo qual não temos o direito de nos acomodar.

Epígrafe

“VIVENDO, SE APRENDE; MAS O QUE SE APRENDE, MAIS,
É SÓ A FAZER OUTRAS MAIORES PERGUNTAS.”

“MIRE VEJA: O MAIS IMPORTANTE E BONITO, DO MUNDO, É ISTO:
QUE AS PESSOAS NÃO ESTÃO IGUAIS,
AINDA NÃO FORAM TERMINADAS
– MAS QUE ELAS VÃO SEMPRE MUDANDO.”

João Guimarães Rosa – *Grande Sertão: Veredas*

“A ÉTICA MÉDICA É MAIS FRÁGIL DO QUE NÓS PENSAMOS.”

Edmond Pellegrino

“TALVEZ O MAIS FUNDAMENTAL E PENETRANTE MITO SOBRE O CONSENTIMENTO INFORMADO
É QUE ELE TENHA SIDO OBTIDO QUANDO UM PACIENTE ASSINA O FORMULÁRIO”

Alan Meisel e Mark Kuczewski

GERMANO, Ricardo Alexandre Lagrotta. **Pesquisa em seres humanos: consentimento contínuo à luz da bioética**. 2010. 90f. Dissertação (Mestrado em Bioética)– Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2010.

O consentimento livre e esclarecido é a pedra fundamental da pesquisa em seres humanos. Há mais de 60 anos tem sido aplicado com mais frequência para alcançar seu objetivo principal: fornecer informações relevantes para esclarecer e auxiliar a decisão de um indivíduo que se dispõe a participar numa pesquisa clínica. As diretrizes internacionais e as normas de pesquisa quando tratam do consentimento estão cada vez mais abrangentes e contemplam hoje maior número de hipóteses que visam a proteção dos sujeitos em pesquisa. O número de publicações sobre esse assunto também aumentou ao longo dos anos e alternativas tem sido discutidas quanto à capacidade de compreensão e novas formas de apresentação das informações e documentos de consentimento. Algumas abordagens tratam da alfabetização, legibilidade, do uso de recursos audiovisuais ou da apresentação em grupos de discussão coletiva, e do envolvimento da comunidade, sobretudo em países em desenvolvimento, todas enfocando o melhor entendimento da informação por parte dos sujeitos no momento de conceder seu consentimento. Na última década não só a forma mas também a periodicidade da informação fornecida aos sujeitos se tornou uma preocupação, talvez pela maior disponibilidade dos meios de se obter informação relevante, fora do contexto da pesquisa clínica, particularmente com o desenvolvimento da *internet*. A partir dessa ideia procurou-se avaliar o que existia na literatura biomédica e nas diretrizes e normas de pesquisa a respeito do consentimento se tornar um processo contínuo. Por esse novo modelo, toda informação que possa ser relevante para o indivíduo refletir sobre sua decisão em continuar numa pesquisa em andamento é considerada um desencadeante de um processo de reconsentimento, formal ou informal, entre investigador e sujeito. Os resultados mostraram que as diretrizes e normas de pesquisa são surpreendentemente inovadoras em contemplar elementos que sustentam essa prática com ênfase crescente, e que algumas publicações também trazem sugestões e estudos sobre a implementação desse novo processo, o consentimento contínuo.

Palavras-chave: Bioética. Consentimento contínuo. Pesquisa em Seres Humanos.

Descritores: Bioética. Consentimento livre e esclarecido/ética. Ensaios clínicos como assunto/ética.

GERMANO, Ricardo Alexandre Lagrotta. Human experimentation: **continuing consent as seen through bioethics**. 2010. 90f. Dissertation (Master's degree in Bioethics)– Centro Universitário São Camilo, São Paulo, 2010.

The informed consent is the cornerstone of research in humans. For over 60 years, it has been applied most frequently to achieve its main objective (goal): to provide relevant information in order to clarify and support decision of an individual who is willing to participate in clinical research. International guidelines related to consent are increasingly comprehensive and now include a greater number of hypotheses aimed to protect research subjects. The number of publications on this subject has also increased over the years and alternatives have been discussed regarding the ability of understanding and new ways of presenting information and consent documents. Some approaches address the literacy, readability, use of audio and video resources or presentation in discussion groups, and the community involvement, particularly in developing countries, all focusing on better understanding of information by individuals at the time one grant consent. In the last decade not only ways and frequency the information is provided to the subjects became a concern. That's occurred probably due to greater availability of channels to obtaining relevant information outside the context of clinical research, particularly with the development of the internet. According this perspective, there was an assesement of the biomedical literature and the guidelines and norms on research regarding the consent to become a continuous process. Based on this new model, all information that is relevant to reflect over individual decision to continue an ongoing study is considered a trigger for a re-consent process, to be taken formally or not, from the subject. The results showed that guidelines are surprisingly innovative already including elements that support that practice with increasing emphasis, and that some publications also contain suggestions and studies on the implementation of this new continuing consent process.

Keywords: Bioethics. Continuing consent. Clinical trials.

MESH terms: Bioethics. Informed consent/ethics. Clinical trials as topic/ethics.

Lista de abreviaturas e siglas *

CI	Consentimento Informado
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i> ou Conselho para as Organizações Internacionais de Ciências Médicas
DHHS	<i>Department of Health and Human Services</i> ou Departamento de Serviços Humanos e de Saúde dos Estados Unidos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> ou Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos
GCP	<i>Good Clinical Practices</i> ou Boas Práticas de Pesquisa Clínica
IC	<i>informed consent</i> ou consentimento informado
ICH	<i>International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i> ou Conferência Internacional de Harmonização de Requerimentos Técnicos para o Registro de Medicamentos para Uso Humano
IRB	<i>Institutional Review Board</i> ou Comitê de Ética em Pesquisa
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
REB	<i>Research Ethics Board</i> ou Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TCPS	<i>Tri-Council Policy Statement</i> ou Declaração de Políticas dos Três Conselhos.
WMA	<i>World Medical Association</i> ou Associação Médica Mundial

* Tradução nossa

Sumário

1	Introdução	10
1.1	Evolução das normas e do consentimento	14
1.2	Terminologia do consentimento	25
1.3	Referenciais éticos do consentimento.....	27
1.4	Elementos do consentimento	29
1.5	Processo de consentimento	33
2	Objetivos	36
3	Material e Métodos	37
4	Resultados	39
4.1	Resultados quantitativos e referências iniciais.....	39
4.2	Consentimento contínuo em publicações	43
4.3	Consentimento contínuo em normas de pesquisa	53
5	Discussão.....	62
5.1	Consentimento contínuo em situações práticas.....	70
5.1.1	Hipótese 1: Informação nova a respeito do medicamento	70
5.1.2	Hipótese 2: Informação nova sobre um comparador.....	71
5.1.3	Hipótese 3: Sujeito readquire capacidade	71
5.1.4	Hipótese 4: Emenda de protocolo.....	72
5.1.5	Hipótese 5: Consentimento progressivo ou dinâmico	72
5.2	Papel dos agentes da pesquisa	74
6	Conclusão	78
	Referências.....	80

1 Introdução

A pesquisa biomédica é fundamental para o avanço da medicina. Depois de exaustivamente esgotados os modelos animais que reproduzem as doenças humanas e partindo de dados indicativos de potencial benefício com risco aceitável na pesquisa pré-clínica, admite-se iniciar a experimentação controlada em seres humanos. Dessa maneira inicia-se um dos empreendimentos mais complexos da ciência, cujo objetivo principal é proporcionar a melhoria nas condições de saúde ou, na melhor das hipóteses, a cura de uma doença.

Na pesquisa clínica, médicos (investigadores) avaliam os resultados de tratamentos diferentes comparando parâmetros de eficácia, segurança e tolerabilidade em grupos (amostras) de pacientes (sujeitos). Essas amostras devem envolver o mínimo necessário de sujeitos para se obter uma resposta válida do ponto de vista estatístico, o suficiente para antecipar que o mesmo resultado poderá vir a ser obtido em toda a população de pacientes, em condições semelhantes aos participantes da pesquisa.

Além do cálculo para a validade estatística, a atividade de pesquisa clínica tem normas estabelecidas para procedimentos padronizados compatíveis às leis aplicáveis, à ética e, naturalmente, à ciência médica. Essas normas foram criadas e aperfeiçoadas, de forma não linear, ao longo do tempo, com ênfase a partir do fim do século XIX (ROSE, 2007).

Antes disso, a pesquisa em seres humanos era empírica, fruto da imaginação, da capacidade criativa e dos padrões morais e éticos do investigador. Livre dos limites impostos por normas e alheio à avaliação por terceiros, o investigador punha em prática uma tentativa que podia resultar em erro, no caso, a morte do sujeito envolvido. Não havia metodologia estabelecida nem normas ou leis que ditassem a condução de uma investigação científica. Além disso, a atenção ao consentimento do indivíduo, tanto na pesquisa quanto no tratamento médico é muito recente. Cabe lembrar que a ciência médica até o século XX pouco argumentara sobre a necessidade de se levar em conta a vontade ou a opinião de um paciente, mesmo quando a decisão sobre o tratamento envolvia risco à sua vida.

Na antiguidade, Hipócrates afastou dogmas mágicos e sobrenaturais, criou a sistemática de observação do paciente e, com isso, promoveu grande avanço na medicina de sua época (séculos V a.C. e IV a.C.). O juramento de Hipócrates e o

Corpus Hipocraticum (seus escritos sobre ciência médica) enfatizaram que os médicos deveriam acima de tudo evitar o mal, agindo em defesa do bem-estar e da proteção dos pacientes, sem mencionar o dever do médico em revelar a verdade ou mesmo considerar a opinião do paciente no tratamento a ser realizado (BEAUCHAMP; FADEN, 2004). O conceito de autonomia e o exercício do poder de decisão do paciente, contudo, ainda levariam muito tempo para ser reconhecidos.

Ao longo de séculos, o desenvolvimento de tratamentos e de medicamentos foi feito tanto empiricamente pelos médicos quanto sem o conhecimento dos indivíduos que os experimentavam pela primeira vez. O *teriac*¹, um medicamento considerado um antídoto universal de diversos venenos e pestilências, teve grande popularidade e foi usado indiscriminadamente, inclusive por muitos imperadores. Segundo consta, o *teriac* foi inicialmente preparado e testado em escravos pelo rei de Pontus, Mitrídates VI, entre os séculos II e I a.C. Foi, então, modificado por Andrômaco, médico de Nero, no século I d.C. Depois disso, Galeno (séc. II), considerado um dos mais influentes médicos da história, aumentou o número de seus ingredientes até cerca de setenta e estes passaram de cem na Idade Média; entre eles estava o ópio (LYONS; PETRUCELLI, 1987).

Após a Idade Média, assim como ocorreu com outras ciências do mundo ocidental, houve grande impulso para o desenvolvimento da Medicina tanto pela introdução de uma nova metodologia científica por Descartes (1596-1650) quanto pelo aumento das necessidades de melhorias mínimas na saúde da crescente população assolada por epidemias diversas.

A varíola, considerada um flagelo no começo do século XVIII, empiricamente passou a ter uma forma de profilaxia, a variolação ou “método grego”. Essa iniciativa partiu de uma nobre inglesa Lady Mary Wortley-Montague, que tinha sequelas da varíola e que permitiu a variolação dos filhos depois de ver o resultado do método em um órfão e seis prisioneiros, estes beneficiados com a liberdade após esse ato ‘voluntário’ (VIEIRA; HOSSNE, 1991; FRIEDMAN; FRIEDLAND, 1998). Depois disso, em 1796, o acaso foi favorável ao médico inglês Edward Jenner que, ainda sem conhecer a etiologia da varíola humana, depois de muitos anos de observação de casos de imunização em ordenhadeiras pela varíola bovina, propôs o uso ativo dessa inoculação como forma de imunização, testando-a, finalmente, em um menino

¹ Da mesma raiz deriva *treacle*, ou melaço, em inglês.

de 8 anos, seu vizinho (ROTHMAN, 2004). James Phipps (como se chamava o menino, primeiro sujeito daquela pesquisa), felizmente sobreviveu e se beneficiou da descoberta da “vacina” contra a varíola (VIEIRA; HOSSNE, 1991). Esse fato desencadeou uma das primeiras iniciativas de saúde pública com a vacinação antivariólica em massa de pessoas ainda no começo do século XIX (BHATTACHARYA; BRIMNES, 2009).

Mesmo com o surgimento das idéias liberais no século XVIII, alguns experimentos importantes da história da medicina estiveram distantes dos parâmetros éticos consagrados hoje. William Beaumont (1785-1853), médico militar norte-americano, conduziu uma observação prolongada da fisiologia da digestão por meio de uma fístula gástrica que Alexis Saint Martin apresentava após um ferimento por projétil de arma de fogo em 6 de junho de 1822. Beaumont fez um contrato com Alexis para que este lhe servisse como empregado assalariado, permitindo, em troca, que Beaumont o observasse e fizesse experiências, testando as atividades e reações do estômago a diferentes alimentos, bebidas e outras substâncias. Esse contrato durou por alguns poucos anos e Alexis partiu de volta para o Canadá **“sem sua autorização”** nas palavras de Beaumont (ROTHMAN, 2004).

Outro exemplo de inobservância ética ocorreu com James Marion Sims (1813-1884), considerado o pai da Ginecologia e grande vulto da medicina norte-americana. Para o desenvolvimento de uma de suas técnicas cirúrgicas inovadoras, Sims tratou escravas para a reparação cirúrgica de fístulas vésico-vaginais, sem usar o éter anestésico, já conhecido e usado para esse fim. Ele também foi acusado de tratar mulheres em situações de submissão, com diminuição ou sem autonomia, como mulheres pobres, irlandesas ou escravas, usando técnicas experimentais sem seu consentimento (SARTIN, 2004).

Ainda no século XIX, autores médicos não consideravam relevante a opinião dos pacientes, como se os médicos estivessem acima de qualquer questionamento. Duas vertentes contribuíram para essa postura paternalista: (1) o médico [de acordo com o ‘juramento’ de Hipócrates] jamais usaria seu conhecimento para prejudicar o paciente, e (2) o pensamento de Platão sobre o sistema político transposto à medicina: o governante (médico) deveria ser virtuoso e procurar o bem do súdito (paciente). Por se ‘bom’ (virtuoso) e procurar o bem de seu paciente, o médico (governante) deveria ser obedecido totalmente pelo paciente. “Todos são, em certa medida, homens divinos” (GRACIA, 2007).

Thomas Percival, que em 1803 escreveu um tratado (*Medical Ethics*) que influenciou muito a ética anglo-saxônica dos últimos dois séculos (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2009), defendia a ‘decepção benevolente’, em que uma mentira era justificável, pois o médico agia no melhor interesse do paciente. Para ele, o bem-estar do paciente estava acima de tudo, sem levar em conta sua liberdade de escolha ou a autonomia exercida por meio do consentimento (BEAUCHAMP; FADEN, 2004).

Claude Bernard (1813-1878), o grande fisiologista francês, afirmava que o princípio da moralidade médica e cirúrgica consistia em nunca realizar um experimento que poderia ser prejudicial a um ser humano, mesmo que o resultado pudesse ser muito vantajoso para a ciência ou para a saúde de outros. Ele, contudo, admitiu algumas exceções, como a experimentação em pacientes terminais e em criminosos prestes a serem executados, justificando que não envolveriam danos aos sujeitos da pesquisa (ROTHMAN, 2004).

Louis Pasteur (1822-1895) foi muito cauteloso antes de usar o soro antirrábico em seres humanos, testando-o primeiro em muitos cães. O primeiro paciente tratado, ou melhor, submetido à pesquisa, foi Joseph Meister, um menino de 9 anos mordido seriamente por um cão, supostamente raivoso, cuja mãe, em desespero, procurou Pasteur. Ele discutiu a situação com dois colegas antes de administrar as 12 inoculações do soro antirrábico, com sucesso terapêutico, mudando a história natural da raiva humana (ROTHMAN, 2004). Antes disso, porém, Pasteur tentara vir ao Brasil fazer pesquisas sobre a raiva e a cólera em condenados à morte, mas foi elegantemente dissuadido por Dom Pedro II, Imperador do Brasil e seu amigo pessoal (VIEIRA; HOSSNE, 1991).

Muitos outros casos ilustrativos do empirismo da pesquisa biomédica e do papel coadjuvante dos sujeitos estão descritos detalhadamente (LYONS; PETRUCELLI, 1987; VIEIRA; HOSSNE, 1991; FRIEDMAN; FRIEDLAND, 1998; ROTHMAN, 2004). Nessa sucessão de experimentos, algumas resultaram em algum benefício para seus sujeitos e grandes inovações para a medicina. Contudo, por falta de regulamentação, de controle social e a pretexto de não impedir o progresso médico, os objetivos científicos quase sempre prevaleceram superando os princípios mais simples de conduta ética.

1.1 Evolução das normas e do consentimento

Em 1900, pela primeira vez uma norma estatal determinou a necessidade de consentimento para pesquisa em seres humanos. De acordo com Vollmann (1996), naquele ano o Ministério para Assuntos Religiosos, Educacionais e Médicos da Prússia (ou Alemanha) lançou uma diretriz para todos os hospitais e clínicas alertando seus diretores médicos que todas as intervenções médicas que não fossem para diagnóstico, tratamento ou imunização estavam excluídas sob todas as circunstâncias se “o indivíduo fosse menor ou não capaz por outras razões” ou se o sujeito não tivesse dado seu “**inequívoco consentimento**” após uma “explicação adequada das possíveis consequências negativas” da intervenção. Esta foi a primeira regulamentação conhecida no ocidente sobre pesquisa em seres humanos, determinando de maneira específica a necessidade de consentimento para a pesquisa.

Katz (1996) relata que, em 1916, o médico Walter Cannon², de Harvard, recomendou à *House of Delegates* da Associação Médica Americana que esta endossasse a importância de se obter o consentimento e a cooperação do paciente numa experimentação humana. Sua proposta, contudo, não foi levada em consideração naquela ocasião.

Ainda de acordo com Vollmann (1996) e Human e Fluss (2001), outra diretriz sobre terapias inovadoras e experimentação científica em seres humanos surgiu também na Alemanha, como uma Circular do Ministro do Interior do *Reich* Alemão, em 28 de fevereiro de 1931. Apesar de vigente durante a 2ª Guerra Mundial, esta norma foi frontalmente violada pelos conhecidos investigadores médicos nazistas que foram julgados por crimes contra a humanidade em Nuremberg após a guerra.

Na União Soviética, em 23 de abril de 1936, o *Bureau* do Conselho Médico-Científico do Comissariado do Povo para a Saúde criou uma resolução sobre o procedimento para testes de novos produtos medicinais que podiam representar um risco para a saúde e para a vida dos pacientes (HUMAN; FLUSS, 2001).

A Tabela 1, abaixo, traz um rol de normas e diretrizes éticas que foram pioneiras, influenciando as que se sucederam, e normas posteriores, de abrangência internacional, ou específica para diversos países, inclusive o Brasil.

² Em 1898, Walter Cannon descobriu, em pesquisas com animais, que misturas de bismuto e bário podiam ser usadas como contrastes radiológicos, técnica que se tornou padrão para o diagnóstico em radiologia.

Código de Nuremberg

Durante a 2ª guerra mundial, experimentos “médicos” brutais foram realizados com prisioneiros de diversos campos de concentração, na maioria pessoas civis de diversas raças e nacionalidades, adultos ou crianças, alguns considerados indesejáveis como homossexuais ou doentes mentais. Ao serem descobertas, essas experiências provocaram repúdio unânime e despertou-se a necessidade de regulamentação da pesquisa médica em seres humanos. O julgamento dos médicos e cientistas nazistas redundou na condenação à morte da maioria deles e num grande impacto para o futuro da pesquisa biomédica (WEINDLING, 2007).

O “**Código de Nuremberg**” (1947) foi o resultado daquele julgamento e passou a ser referência para as normas de pesquisa posteriores por se tratar do primeiro documento internacional sobre diretrizes de pesquisa em seres humanos. Ele está contido num documento chamado *Permissible Medical Experiments*, ou Experimentos Médicos Permitidos (tradução nossa) nos autos do processo de julgamento do “*Medical Case*”; não se trata exatamente de uma codificação mas de um rol de 10 artigos com princípios e recomendações. No breve preâmbulo desse texto há uma ressalva, afirmando que “[...] Todos concordam [...] que certos princípios básicos devem ser observados para satisfazer a conceitos morais, éticos e legais” (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1949).

Segundo Shuster (1997), a principal contribuição do “código” foi unir a ética de Hipócrates com a proteção dos direitos humanos num único documento. Resumidamente estabeleceram-se duas importantes asserções: a proclamação de que um sujeito pode ativamente proteger a si mesmo dando seu consentimento ou retirando-o se assim o desejar (artigos 1º e 9º) e a exigência que o médico-investigador proteja os interesses dos sujeitos (artigos 2º a 8º e 10).

O primeiro artigo afirma que “o consentimento voluntário do sujeito humano é absolutamente essencial”. Este primeiro princípio emergiu da simples constatação que os sujeitos das “pesquisas” realizadas pelos investigadores nazistas não tiveram direito de escolha nem foram informados do que lhes aconteceria, participando compulsoriamente delas. De forma mais detalhada, o primeiro artigo³ também trata de maneira muito abrangente e atual a questão do consentimento voluntário em

³ Este é também o mais longo e detalhado dos dez princípios que compõe o Código. Isso aponta a relevância que o tema teve no julgamento dos crimes cometidos na segunda guerra sob a suposta denominação de ‘pesquisas científicas’.

experimentação em seres humanos. Cuida-se da capacidade legal do indivíduo, seu livre poder de escolha e a obtenção do consentimento livre de vícios. Considera, ainda, que o indivíduo deve ter suficiente conhecimento e compreensão dos elementos do estudo para permitir entendimento e decisão claros. Antes de dar seu consentimento, o sujeito deve ter conhecimento da natureza, duração e propósito da experimentação; do método e meios de condução; dos inconvenientes e riscos esperados; e dos efeitos sobre sua saúde. Finalmente, estabelece a responsabilidade indelegável do investigador:

[...] O dever e a responsabilidade de certificar a qualidade do consentimento reside sobre cada indivíduo que inicia, dirige ou se ocupa do experimento. Este é um dever e responsabilidade que não pode ser delegado a outrem sem impunidade. (tradução nossa)

O artigo 9º recomenda que “[...] Durante o curso do experimento o sujeito humano deverá estar livre para encerrar o experimento se ele tiver alcançado um estado físico ou mental onde a continuação do experimento pareça a ele ser impossível” (tradução nossa). Essa afirmativa traz a possibilidade do retrocesso da decisão em que o sujeito concordou em participar numa pesquisa, reafirmando a liberdade de decisão e discordância do sujeito.

Segundo Rothman (2004) e Rose (2007), apesar de ter sido criado a partir um tribunal militar norte-americano, com marcante contribuição de médicos⁴ norte-americanos, os preceitos do Código de Nuremberg foram muito lentamente incorporados nos Estados Unidos, com raras exceções, tanto na pesquisa clínica (civil e militar) quanto na prática médica. O argumento foi que o ‘Código’ fora feito para médicos bárbaros (nazistas) e a solicitação de consentimento diminuía a confiança do paciente no médico. Até o começo dos anos 70, poucos artigos científicos citavam sua existência e muitas pesquisas seguiram seu curso, a despeito daqueles princípios (ROTHMAN, 2004 e ROSE, 2007). Um marco na história da ética em pesquisa foi o clássico artigo de Beecher (1966) que relatou 22 casos selecionados, entre muitos outros, que foram conduzidos com “[...] risco à saúde ou à vida dos seus sujeitos [...]”, por desatenção a princípios éticos e, até mesmo, científicos. Depois disso, começaram a se tornar públicos muitos outros

⁴ Leo **Alexander** (1905-1985) e Andrew Conway **Ivy** (1893-1978), médicos que colaboraram como consultores da acusação no julgamento de Nuremberg e que apresentaram recomendações que serviram de base para o Código de Nuremberg (FADEN; BEAUCHAMP, 1986).

casos de abusos em pesquisa biomédica como o estudo de sífilis de Tuskegee, conduzido por mais de 40 anos com o suporte das autoridades de saúde pública dos Estados Unidos. Esse lamentável estudo foi revelado por uma reportagem publicada no jornal Washington Star em 25 de julho de 1972 (BEAUCHAMP; FADEN, 2004).

No Reino Unido, também ocorreu a mesma resistência ao Código de Nuremberg. Apesar de haver um envolvimento ativo na formulação e adoção de normas de pesquisa por organismos médicos, os pesquisadores britânicos desprezaram amplamente sua existência no período pós-guerra. Segundo Hazelgrove (2002), em resposta às crescentes críticas da opinião pública à prática de investigação médica, a elite médica britânica dos anos 60 e 70 salvaguardou o prestígio dos médicos e o controle sobre a experimentação científica elaborando normas voluntárias. De todo modo, por muito tempo o código foi considerado válido apenas “para bárbaros”, não tendo relação direta com a pesquisa médica legitimamente conduzida.

Declaração de Helsinque

A Associação Médica Mundial (*WMA*, em inglês), foi criada em 1947 com o intuito de estimular a ética médica mundial. É uma confederação das associações nacionais de medicina, e também tem membros independentes de todas as partes do mundo. Em setembro de 1948, a *WMA* elaborou a Declaração de Genebra, um juramento médico influenciado pelo impacto da revelação e julgamento das atrocidades dos médicos alemães na 2ª Guerra, mas não voltado especificamente à pesquisa. A Declaração de Genebra estabelece que “[...] a saúde do meu paciente será minha primeira consideração [...]” e exige que o médico “[...] não use seu conhecimento médico de forma contrária às leis da humanidade [...]”. Esse documento, ligado à prática médica, foi adotado antes da divulgação da Declaração Universal dos Direitos Humanos da ONU, também de 1948.

Depois disso a *WMA* elaborou a **Declaração de Helsinque**, considerada sua ‘jóia da coroa’, nos dizeres de um de seus antigos presidentes (HUMAN; FLUSS, 2001). Esse documento, voltado às obrigações dos pesquisadores para com os sujeitos, foi aprovado e adotado pela 18ª Assembléia Médica Mundial em Helsinque, na Finlândia, em 1964.

Na versão atual⁵ (WMA, 2008), vários artigos são dedicados ao consentimento em pesquisa, detalhando suas características, elementos e exceções. Há ênfase na proteção aos sujeitos de pesquisa, reputando essa responsabilidade integralmente aos investigadores, ainda que aqueles tenham dado seu consentimento em participar da pesquisa. A premissa da responsabilidade dos médicos se manteve ao longo das revisões, apesar de que atualmente muitos outros profissionais de saúde estejam envolvidos e sejam também responsáveis por pesquisas em seres humanos. Na Declaração, afirma-se que os limites da pesquisa são aplicáveis a todos e de maneira geral respeitando a legislação de cada país; estabelece também que a avaliação de conformidade deve ser feita por sistemas de controle social independentes, os chamados Comitês de Ética em Pesquisa⁶, hoje presentes tanto nas instituições (hospitais, por exemplo) quanto em organismos regionais ou nacionais.

Entre as várias atualizações e inclusões sofridas, os comitês [de ética] independentes apareceram pela primeira vez na 2ª versão da Declaração (WMA, 1975). Sua função deveria ser a de fazer “considerações, comentários e orientações” a respeito do “protocolo de pesquisa” (documento que também aparece pela primeira vez nessa versão). Além disso, reputou-se àquele comitê a função de avaliar a exceção de **não se realizar o consentimento** numa determinada pesquisa:

II.5. Se o médico considerar que é essencial não obter o consentimento informado, as razões específicas para esta proposta devem ser declaradas no protocolo experimental para transmissão ao comitê independente. (WMA, 1975) (tradução nossa)

Nas revisões posteriores, o conceito do consentimento foi mantido em sua essência, como expressado desde o Código de Nuremberg. A modificação mais significativa ocorreu na versão de 2000, aprovada na 52ª Assembléia da WMA em Edimburgo, Escócia (WMA, 2000) com a inclusão de um novo elemento ao consentimento, a compreensão ou entendimento da informação pelo sujeito antes de consentir sua participação na pesquisa: “22.[...] Depois de assegurar que o sujeito tenha entendido a informação, o médico deverá então obter o consentimento

⁵ Versões da Declaração de Helsinque : 1964 – Helsinque, Finlândia (1ª); 1975 – Tóquio, Japão (2ª); 1983 - Veneza, Itália (3ª); 1989 - Hong Kong, China (4ª); 1996 – Somerset West, África do Sul (5ª) 2000 - Edimburgo, Escócia (6ª); e 2008 – Seul, Coréia (7ª).

⁶ *IRB* ou *REB*, em inglês.

informado dado livremente, de preferência por escrito [...]” (WMA, 2000) (tradução nossa).

Na versão atualmente vigente da Declaração de Helsinque (WMA, 2008), o consentimento de um adulto deve ser dado diretamente (se capaz) ou por seu representante legal; preferencialmente por escrito, caso contrário de forma não escrita mas documentada; de forma livre, sem coerção ou relação de dependência com o pesquisador. O sujeito deve ser informado sobre os objetivos, métodos, fontes de financiamento e qualquer conflito de interesses, afiliação institucional do pesquisador, dos riscos e benefícios potenciais da pesquisa e desconforto que pode sofrer além de qualquer outro aspecto relevante da pesquisa. O sujeito em potencial também deve ser informado que esta tem o direito de recusar sua participação na pesquisa ou retirar seu consentimento a qualquer momento sem represália a isso. A declaração também traz as hipóteses de perda temporária ou incapacidade permanente do sujeito, além de prever o processo de consentimento em situações em que a incapacidade possa ser inerente ao quadro clínico ou mesmo condição necessária para o objeto da pesquisa.

Relatório Belmont, normas norte-americanas e internacionais

Nos Estados Unidos, houve um clamor público por causa dos casos descritos de experimentação abusiva em seres humanos (Tuskegee, Willowbrook Hospital e outros) até que, em 1974, dois anos após a revelação do escandaloso estudo de sífilis de Tuskegee (FADEN; BEAUCHAMP, 1986), o congresso norte-americano aprovou a ***National Research Act***, ou Lei Nacional de Pesquisa (tradução nossa). Essa lei criou a **Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos da Pesquisa Biomédica e Comportamental** (tradução nossa), encarregada de identificar os princípios éticos que deviam servir de base de conduta na pesquisa biomédica e comportamental envolvendo seres humanos. Além disso, a comissão também desenvolveu orientações para serem seguidas para garantir que as pesquisas fossem conduzidas de acordo com esses princípios.

Após quase 5 anos de trabalho, a comissão elaborou o **Relatório Belmont** (1979), documento fundamental para a ética em pesquisa humana tanto nos Estados Unidos quanto no resto do mundo. Este relatório estabeleceu três princípios básicos norteadores da conduta ética em pesquisa: respeito pelas pessoas (ou autonomia), beneficência e justiça. Explicou ainda como esses princípios se

aplicavam às práticas de pesquisa, considerando vinculados a eles, respectivamente o consentimento informado, a avaliação de risco e benefício e a seleção de sujeitos. No caso do consentimento estabeleceu, também, três elementos: informação, compreensão e voluntariedade (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1979).

Em resposta a esse relatório, tanto a agência de Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA) dos Estados Unidos quanto o Departamento de Serviços Humanos e de Saúde (DHHS) revisaram suas normas regulamentadoras de pesquisas em seres humanos. As normas de conduta ética do DHHS, denominadas 45 CFR Part 46 – *Protection of Human Subjects* ou Código Federal de Regulações 45, Parte 46, Proteção dos Sujeitos Humanos (tradução nossa), eram de 1974 (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1974) e foram atualizadas, em 1981, após a publicação do Relatório Belmont (1979) quando também foram consolidadas as normas de pesquisa aplicada ao desenvolvimento de medicamentos pela FDA, 21 CFR Part 50 – *Protection of Human Subjects* ou Código Federal de Regulações 21, Parte 50, Proteção dos Sujeitos Humanos (tradução nossa) (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981b). Em ambas as normas existem parágrafos específicos sobre o consentimento informado, respectivamente, 21 CFR §50.25 – *Elements of informed consent*, ou elementos do consentimento informado (tradução nossa) e 45 CFR §46.116 – *General requirements for informed consent* ou requerimentos gerais para o consentimento informado (tradução nossa) (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981a). Apesar das diferentes esferas de atuação e dos títulos dessas subseções, ambas têm literalmente o mesmo conteúdo e têm sido mantidas assim a cada revisão periódica, o que significa que toda pesquisa em seres humanos, de interesse regulatório aos medicamentos ou não, apresenta o mesmo rol de obrigações a ser cumprido.

Em 1982, o CIOMS (*Council for International Organizations of Medical Sciences* ou Conselho para as Organizações Internacionais de Ciências Médicas) uma organização internacional não governamental aliou-se à OMS (Organização Mundial da Saúde) para criar diretrizes éticas em pesquisa. Dessa cooperação nasceu a “Proposta de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos” que posteriormente foi dividida em outras duas: (1) “Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos”, em 1991 e (2) “Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos”, em 1993, revisadas em 2002 (Tabela 1).

Outras normas e acordos internacionais também trataram da questão da pesquisa em seres humanos. O Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos da ONU (1966), um documento não ligado à ética em pesquisa, que foi incorporado ao arcabouço jurídico brasileiro apenas em 1992 (BRASIL, 1992), traz num mesmo artigo a tortura e o consentimento:

Artigo 7

Ninguém poderá ser submetido à tortura, nem a penas ou tratamento cruéis, desumanos ou degradantes. **Será proibido sobretudo, submeter uma pessoa, sem seu livre consentimento, a experiências médicas ou científicas.** (tradução nossa)

No Canadá, a norma de pesquisa em seres humanos - TCPS (de *Tri-Council Policy Statement* ou Declaração de Políticas dos Três Conselhos) é uma unificação adotada por três conselhos de pesquisa (*Canadian Institutes of Health Research, Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, e Social Sciences and Humanities Research Council of Canadá*); essa norma substituiu as normas anteriores da década de 1970 (CANADÁ, 2005). Em 1994, foi criado um grupo tripartite que discutiu e produziu a primeira versão da TCPS (ainda vigente) editada em 1998 e que foi revisada em 2005. Atualmente ela está em uma nova revisão prevista para ter sua versão ainda neste ano.

Nas Américas, a Organização Panamericana da Saúde (OPAS) preparou o **Documento das Américas** (2005) elaborado por um grupo de trabalho de boas práticas clínicas integrado por diversos países: Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, EUA, Guatemala, México, Peru e Venezuela (OPAS, 2005). Esse documento teve como metas e objetivos:

[...] estabelecer critérios harmonizados para as boas práticas clínicas em nosso hemisfério, nos quais diversos estágios de desenvolvimento são visíveis. O objetivo do Documento das Américas é propor diretrizes para as boas práticas clínicas que podem servir como fundamento para as agências regulatórias, assim como para investigadores, comitês de ética, universidades e empresas.

Tabela 1: Diretrizes éticas de pesquisa selecionadas.

Diretriz ou norma	País	Fonte	Ano e revisões
Pioneiras			
Alemanha	Alemanha		1900
Alemanha	Alemanha		1931
URSS	URSS		1936
Código de Nuremberg	Internacional	Tribunal Militar de Nuremberg	1947
Declaração de Helsinque	Internacional	World Medical Association	1964, 1975, 1983, 1989 1996, 2000, 2008
Relatório Belmont	EUA	NCPHSBBR	1979
Proposta de Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos	Internacional	CIOMS	1982
Posteriores			
Resolução nº 1	Brasil	Conselho Nacional de Saúde ¹	1978
21 CFR 50 / 45 CFR 46	EUA	FDA / DHHS	1981, anual
Portaria nº 16	Brasil	Ministério da Saúde ²	1981
Resolução nº 1	Brasil	Conselho Nacional de Saúde	1988
Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos	Internacional	CIOMS	1991
Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos	Internacional	CIOMS	1993, 2002
Resolução 196	Brasil	Conselho Nacional de Saúde	1996
Boas Práticas Clínicas	Europa	EMeA	1996
Boas Práticas Clínicas – ICH E6	Internacional	ICH	1996
Convenção de Direitos Humanos e Biomedicina	Internacional	Conselho da Europa	1997
TCPS	Canadá	Tri-Council Working Group	1998, 2005
Documento das Américas	Internacional	OPAS	2005
<i>Report of the International Bioethics Committee</i>	Internacional	UNESCO	2008

¹ Câmara Técnica de Medicamentos (extinta).

² Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos (antecessora remota da ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária).

Normas brasileiras

A primeira norma de pesquisa em seres humanos do Brasil foi produzida pela Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde (CNS), denominada **Resolução Normativa nº 1, de 27 de novembro de 1978**. Nela se estabeleceram os requisitos da “[...] sistemática de experimentação terapêutica, bem como todos os itens que devem ser abrangidos nas suas diversas etapas [...]”. A resolução descrevia as etapas pré-clínicas e clínicas “referente à experimentação terapêutica de uma substância nova”, subordinando a aprovação do “Plano de Pesquisa [Clínica]” àquela Câmara Técnica. De maneira complementar, foi elaborada outra norma, a **Portaria nº 16, de 27 de novembro de 1981**, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos do Ministério da Saúde, que estabeleceu uma forma de termo de consentimento, chamado “**Termo de Conhecimento de Risco**”. Seguiu-se a essas primeiras normas a **Resolução nº 1, de 14 de julho de 1988**, do Conselho Nacional de Saúde (CNS), uma norma mais detalhada e abrangente, de caráter técnico e com alguns poucos elementos sobre a ética da pesquisa em seres humanos.

Finalmente, em 1995, o CNS criou um Grupo Executivo de Trabalho para rever e atualizar a Resolução nº1/88 por meio da Resolução CNS nº170/95, em novembro de 1995. Esse grupo, composto por 15 membros, entre outros, de diferentes áreas da pesquisa biomédica, teólogos e representantes da sociedade, teve um plano de trabalho (Resolução CNS 173/95) para executar a revisão das normas. Esse plano de trabalho previa a redação de uma nova norma e deflagrar um processo nacional de discussão de sete campos temáticos distintos, entre outros a pesquisa de fármacos e medicamentos, e pesquisas conduzidas do exterior (inclusive os estudos multicêntricos).

Como resultado dessa missão, o CNS aprovou em 10 de outubro de 1996 a **Resolução CNS nº196/96**. Essa norma, atualmente vigente, além de estabelecer sólidos parâmetros éticos para a pesquisa em seres humanos, criou e definiu papéis para a CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, e para os CEPs - Comitês de Ética em Pesquisa das instituições. De particular interesse é o fato de a resolução ter uma natureza iminentemente bioética e dedicar um capítulo específico para o consentimento: “IV.Consentimento Livre e Esclarecido” (BRASIL, 1996). Nele se detalha como devem ser: (1) o esclarecimento dos sujeitos; (2) o termo de

consentimento livre e esclarecido (documento que comprova o consentimento dado pelo sujeito) e (3) os casos especiais em que o consentimento não pode ser exercido plenamente por peculiaridades da pesquisa, ou por limitações ou impossibilidade do sujeito, situações excepcionais que o comitê de ética em pesquisa deverá avaliar.

A Resolução CNS 196/96 foi ainda a pedra fundamental de todo um sistema de aprovação ética e serviu de base para a constituição de um corpo de normas complementares que a seguiram e que detalharam a pesquisa em áreas temáticas especiais para sua plena execução no Brasil (Quadro 1).

Resolução nº	Data	Plano de trabalho CONEP/CEPs
201	7 de novembro de 1996	Plano de trabalho CONEP/CEPs
240	5 de junho de 1997	Definição do termo “usuários”
251	7 de agosto de 1997	Área temática “novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos”
292	8 de julho de 1999	Área temática “pesquisa coordenada ou que envolva remessa de material biológico para o exterior ou com participação estrangeira”
303	6 de julho de 2000	Área temática “reprodução humana”
304	9 de agosto de 2000	Área temática “pesquisa em populações indígenas”
340	8 de julho de 2004	Área temática “genética humana”
346	13 de janeiro de 2005	Tramitação de projetos multicêntricos
347	13 de janeiro de 2005	Armazenamento e uso de materiais de pesquisas anteriores
370	8 de março de 2007	Registro, credenciamento ou renovação de CEP
421	18 de junho de 2009	Reestruturação na composição da CONEP

Quadro 1: Normas complementares à Resolução CNS 196/96.

1.2 Terminologia do consentimento

Diferentes expressões foram adotadas para denominar o consentimento dos sujeitos na pesquisa em seres humanos. Dessa maneira, reconhece-se, entre eles, **consentimento voluntário**, **consentimento informado**, **consentimento**, **termo de conhecimento de risco**, **consentimento pós-informação**, **consentimento livre e esclarecido** e **consentimento livre e informado**.

No Código de Nuremberg (1947), a expressão “**consentimento voluntário**” enfatizou o poder de livre decisão contido no ato de consentir bem como colocou o direito do indivíduo de decidir acima dos interesses coletivos ou da ciência.

A expressão “**consentimento informado**” (*informed consent*, em inglês) apareceu pela primeira vez em 1957 numa decisão judicial de uma corte norte-americana no caso: *Salgo versus Leland Stanford Jr. University Board of Trustees*. Esse caso introduziu novos elementos na lei⁷ criando o termo e determinando que a divulgação de informação deveria preceder o consentimento (FADEN; BEAUCHAMP, 1986). O tribunal determinou que o médico-réu violou o seu dever ao reter informações necessárias para o paciente tomar uma decisão racional a respeito de seu tratamento. Além disso, o médico deve divulgar “todos os fatos que afetem materialmente os direitos e interesses [do paciente] e os [...] riscos, ameaças e perigos, se houver” (BEAUCHAMP; FADEN, 2005). A decisão trouxe a inovação do termo “consentimento informado” reunindo-o ao conceito de autodeterminação, pela obrigação de alertar o paciente sobre possíveis danos ou prejuízos (PURTILO, 1984). De acordo com Beauchamp e Childress (2009), apesar de ter nascido no contexto legal, do ponto de vista moral, o consentimento informado tem menos a ver com a responsabilidade dos profissionais como agentes de esclarecimento e mais com as escolhas autônomas dos pacientes e sujeitos.

No Brasil, as resoluções anteriores relativas à pesquisa (Resolução Normativa 1/78, Portaria DNVSM/MS 16/81 e Resolução CNS 1/88) adotaram, respectivamente, “**consentimento**”, “**termo de conhecimento de risco**” [este documento não era propriamente um consentimento ético] e “**consentimento pós-informação**”. Na norma atualmente vigente (Resolução CNS 196/96) cunhou-se o termo “**consentimento livre e esclarecido**”, definido como:

⁷ Trata-se do direito de origem inglesa, ou *common law*, um direito de precedentes: as decisões judiciais têm força de lei, todas as posteriores nela se baseiam e os cidadãos devem agir de acordo. (VENOSA, 2003a).

[...] Anuência do sujeito da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após explicação completa e pormenorizada sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, formulada em um termo de consentimento, autorizando sua participação voluntária na pesquisa.

De acordo com Hossne (2002), a escolha da expressão “**consentimento livre e esclarecido**” adotada na Resolução CNS 196/96, justifica-se pelo fato de o sujeito da pesquisa dever ser suficientemente esclarecido, e não apenas informado, dos detalhes do projeto de pesquisa. Daí a exigência do esclarecimento ser feito em “linguagem acessível”, e o TCLE “ser elaborado pelo pesquisador responsável” e “ser aprovado pelo CEP que referenda a investigação” (BRASIL, 1996). Ele deve, ainda, ser livre para não conceder ou mesmo para retirar seu consentimento a qualquer momento depois de integrado à pesquisa, sem qualquer prejuízo. Ele também deve ser livre para decidir e agir sem qualquer tipo de coação, coerção, sedução ou constrangimento. Indo além, Pessini e Hossne (2009) afirmam que o termo de consentimento, “sobretudo quando denominado ‘informado’, é tido, não raras vezes, como um documento de ‘isenção de responsabilidade’, seja do pesquisador, seja da Instituição, seja do patrocinador”.

No Canadá, o motivo pelo qual o consentimento é “livre e informado” está explicado em uma nota de rodapé na seção “Contexto e Limites Éticos” na introdução da norma TCPS-1 (CANADÁ, 2010):

“**Consentimento livre e informado**” foi decidido por inúmeras razões: isto afirma a exigência da voluntariedade e da informação; sentiu-se que incluir a idéia de que o consentimento é o ato de decidir, talvez como resultado de equilibrar uma série de escolhas; ele mantém a palavra tradicional “consentimento”, e a frase tem um significado inequívoco na lei.

O termo adotado por determinado país revela indiretamente a abordagem, os valores e a visão do seu sistema normativo, e por vezes, o debate que se desenrolou nas comissões que redigiram o texto e nas opiniões abertas a especialistas e ao público. Existem, contudo, parâmetros que permeiam as designações do consentimento e se baseiam em referenciais éticos comuns a todas as normas no que se refere ao consentimento.

1.3 Referenciais éticos do consentimento

O Código de Nuremberg (1947) estabeleceu algumas diretrizes gerais aplicáveis à pesquisa em seres humanos e com base nele foram criados documentos posteriores como a Declaração de Helsinque (1964) e o Relatório Belmont (1979). Particularmente neste último, associaram-se princípios éticos à prática da pesquisa em seres humanos:

[...] Assim como o **princípio do respeito pelas pessoas** encontra a sua expressão nos requisitos para o **consentimento** e o **princípio da beneficência** na avaliação de risco/benefício, o **princípio da justiça** dá lugar aos requisitos morais para que hajam procedimentos e resultados justos na seleção dos sujeitos de pesquisa [...].

No Relatório Belmont (1979), vinculou-se o princípio do respeito pelas pessoas ao princípio ético da autonomia; ainda se considerou **o consentimento informado como a aplicação prática do princípio da autonomia**. Alguns autores também consideram a autonomia como sendo o princípio ético mais comumente relacionado ao consentimento (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2009). Segundo Goldim (2002), “na perspectiva de autonomia, o processo de consentimento é centrado apenas no indivíduo que autoriza”. Esse também é um conceito incluído em normas de pesquisa. Como exemplo pode-se tomar a Resolução CNS 196/96:

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em:

a) consentimento livre e esclarecido dos indivíduos-alvo e a proteção a grupos vulneráveis e aos legalmente incapazes (**autonomia**). Neste sentido, a pesquisa envolvendo seres humanos deverá sempre tratá-los em sua dignidade, respeitá-los em sua autonomia e defendê-los em sua vulnerabilidade [...] (BRASIL, 1996)

De fato, o indivíduo exerce sua autonomia, ou sua autodeterminação, ao consentir uma intervenção médica, tanto para um tratamento médico quanto em uma pesquisa clínica.

Há, contudo, outras dimensões que merecem ser consideradas. O Relatório Belmont (1979) teve até o cuidado de alertar que os parâmetros ali enumerados não eram os únicos relevantes, serviam apenas como uma estruturação analítica para os problemas envolvendo a pesquisa em seres humanos.

Nesse sentido mais abrangente, além da base principialista⁸ que influenciou de forma marcante as normas de pesquisa desde a divulgação do “Relatório”, Hossne (2006) afirma que mais do que aqueles princípios, a bioética deveria considerar “referenciais”. Por essa nova abordagem, os princípios tradicionais (autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça), passariam a ser “[...] pontos de referência, aliás importantíssimos, porém, não só eles [...]”. A eles poderiam se incorporar, entre outros, a vulnerabilidade, a responsabilidade, a dignidade, a prudência, a equidade e a alteridade, para dar mais universalidade à bioética.

Neste caso particular, Hossne (2009), aponta a **vulnerabilidade** como um referencial bioético em sentido amplo, que se aplica à ética biomédica e, alcança o consentimento dos sujeitos de pesquisa. A vulnerabilidade, lembra o autor, vincula-se ora ao princípio da autonomia, ora ao da justiça.

Originariamente, a principal consideração levantada desde o Código de Nuremberg (1947), reside no “respeito às pessoas” ou na “proteção às pessoas”, ou seja, aos sujeitos potenciais para as pesquisas biomédicas. Dentro desse contexto, o consentimento pode ser exercido livremente pelos indivíduos capazes, por auto-determinação ou autonomia, e deve haver uma proteção àqueles com diminuição ou prejuízo de capacidade, “que sejam dependentes ou **vulneráveis**”, como aparece nas Diretrizes da CIOMS (2002). Para eles deve-se dedicar atenção especial para que haja equilíbrio, sem o qual resulta em excesso de proteção de natureza excludente (HOSSNE, 2009). Aí também surge uma vinculação dupla ao **princípio da justiça**: protegem-se os direitos dos vulneráveis dando a eles as mesmas oportunidades que a todos. Ao se proteger os interesses dos indivíduos vulneráveis, age-se, ainda, com respeito à **dignidade** (CANADÁ, 2005), outro referencial que amplia os horizontes de importância do consentimento.

Adicionalmente, cabe lembrar que as novas diretrizes canadenses terão como base três princípios: respeito pelas pessoas, preocupação com o bem-estar e justiça (CANADÁ, 2010). O bem-estar surge, então, como outro referencial dentro do consentimento. Por ele se entende obter a opinião de qualquer sujeito (vulnerável ou não) respeitando-se seu grau de conforto, ao expressar preferências, garantindo, também, que sejam representados por alguém em quem confiam.

⁸ Os quatro princípios (autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça) foram apresentados por Beauchamp e Childress como “princípios da ética biomédica” na primeira edição (de 1979) no livro de mesmo nome, e passaram a ter abrangência para toda a bioética (AINSLIE, 2004).

1.4 Elementos do consentimento

Depois do Código de Nuremberg (1947), o conceito de consentimento foi aprimorado constantemente do ponto de vista ético. Suas características se consolidaram e a maioria dos autores reconhece cinco elementos básicos para o consentimento, todos relacionados à proteção do sujeito (FADEN; BEAUCHAMP; KING, 1986; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2009). São eles:

- Capacidade legal do sujeito;
- Informação;
- Entendimento ou compreensão da informação;
- Voluntariedade ou autonomia para decisão;
- Concordância ou consentimento propriamente dito.

Capacidade legal do sujeito

O consentimento é um ato que pode apresentar consequências na esfera jurídica (BAÚ, 2000). Assim, cabe considerar o que a lei prevê como capacidade legal do indivíduo. Segundo o **Código Civil Brasileiro** (2002), “todas as pessoas são capazes de direitos e deveres” (art.1º). As exceções são os indivíduos denominados absolutamente ou relativamente incapazes. Absolutamente incapazes são os menores de dezesseis anos; os doentes mentais sem o necessário discernimento de seus atos; e os que não puderem exprimir sua vontade, ainda que transitoriamente (Art. 3º, CC 2002). São relativamente incapazes os maiores de dezesseis e menores de dezoito anos; os alcoólatras e viciados em tóxicos; os que, tenham o discernimento reduzido por deficiência mental ou desenvolvimento mental incompleto; e os pródigos (art. 4º, CC 2002). A incapacidade pode ser suprida na dependência de seu grau por meio de representante, se absolutamente, ou assistente, se relativamente incapaz o sujeito.

Os índios têm sua capacidade civil regulada em uma lei própria (Estatuto do Índio - Lei 6.001, de 19 de dezembro de 1973). Para esses a regra, ao contrário, é do regime de tutela do estado, não tendo capacidade plena de exercício de direitos e deveres. Eles podem, contudo, requerer ao Poder Judiciário a sua liberação do regime tutelar, desde que (art. 9º): sejam maiores de 21 anos; tenham conhecimento da língua portuguesa; tenham “habilitação para o exercício de atividade útil, na comunhão nacional” (inciso III); e, razoável compreensão dos usos e costumes da comunhão nacional.

Na pesquisa em seres humanos adultos a capacidade legal geralmente está preservada, mas há situações em que pode estar modificada temporariamente ou não. Em doenças neuro-psiquiátricas, ou em situações de emergência, o indivíduo pode ter sua capacidade diminuída pelo menos no momento em que é necessário tomar seu consentimento. Nesses casos, a rigor, sua capacidade deveria ser suprida apenas por representante legal constituído judicialmente.

Ainda segundo Baú (2000), para que o consentimento tenha validade jurídica ele deve estar preferencialmente na forma escrita e ser tomado de uma pessoa legalmente capaz. Além disso, assevera:

[...] a real importância do consentimento, sob a ótica jurídica, não está no objetivo de gerar prova em uma futura demanda judicial, mas na fiscalização do cumprimento da lei, no sentido de fazer respeitar os direitos fundamentais da pessoa e trazer à responsabilidade ou chamar a atenção do pesquisador e do profissional da área médica aos seus deveres [...] (BAÚ, 2000).

Informação

A informação, ou sua divulgação, tem sido considerada o elemento mais importante do consentimento, às vezes, a única condição a ser cumprida no consentimento informado (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2009). Isso decorre da doutrina legal norte-americana, a *common law*, e se assenta na obrigação geral do médico, ao exercer cuidados, de fornecer informação ao paciente. O termo “consentimento informado” nasceu, de fato, no contexto legal, a partir de decisões reiteradas dos tribunais dos Estados Unidos, em diferentes momentos, afirmando o direito prévio dos pacientes à informação a respeito de qualquer intervenção médica a que se submetessem (BERT et al., 2001).

O acesso à informação está também previsto em normas e diretrizes de pesquisa em seres humanos (BRASIL, 1996; CANADÁ, 2005; ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981; WMA, 2008). As exigências de conteúdo de informação para os documentos de consentimento geralmente exigem a apresentação das razões da pesquisa, sua forma de condução e aderência dos sujeitos, riscos potenciais e benefícios esperados, além das alternativas existentes para tratamento da mesma condição clínica fora do contexto de pesquisa. Na prática, os documentos de consentimento tendem a ser muito extensos e de difícil compreensão (HOCHHAUSER, 2008), até como medida de proteção daqueles que propõe a

pesquisa, desconsiderando a natural variabilidade de entendimento do universo de sujeitos a que se dirigem.

Entendimento ou compreensão da informação

Há uma considerável quantidade de artigos científicos sobre o entendimento ou a compreensão do consentimento na pesquisa e sobre formas de facilitar sua compreensão ao simplificá-lo (ZAVALA-SARRIO, GUTIÉRREZ, CHIANG, 2007; MIRANDA et al., 2009; ARAÚJO; ZOBOLI, MASSAD, 2010). Essa literatura aborda uma ampla gama de análises da vulnerabilidade natural dos pacientes, indivíduos leigos em medicina, com diferentes graus de alfabetização, ao entenderem plenamente as implicações em participar num estudo clínico (LORENZO, 2007; MENEGUIN et al., 2010).

Alguns desses artigos identificam a dificuldade de se comprovar o pleno entendimento pelos sujeitos que deram seu consentimento. Uns pela incompreensão do que lhes é apresentado, na forma de um texto, ou por meio de uma explicação demasiadamente técnica (HOCHHAUSER, 2008; WALTERS; HAMRELL, 2008). Outras vezes ocorre uma grave confusão entre participar numa pesquisa e receber um tratamento convencional. A isso se dá o nome de *therapeutic misconception* ou equívoco terapêutico (tradução nossa), situação em que um paciente superestima os benefícios em participar numa pesquisa clínica sem levar em conta os riscos, por não entender a conexão entre ambos nessa situação, diferente da prática da medicina curativa (APPELBAUM; LIDZ; GRISSO, 2004). Num tratamento convencional o objetivo é tratar diretamente a doença, enquanto numa pesquisa clínica existem diferentes possibilidades de tratamento em teste e não se conhece totalmente a extensão dos benefícios nem dos riscos a que se submetem os pacientes/sujeitos integrantes dos grupos-teste das novas alternativas ou do eventual grupo-placebo.

Voluntariedade ou autonomia para decisão

Desde o Código de Nuremberg (1947) exige-se a liberdade de decisão do sujeito “sem intervenção de nenhum elemento de força, fraude, engano, coação, embuste, ou outra forma oculta de constrangimento ou coerção” (tradução nossa). Segundo Beauchamp e Childress (2009), pode-se entender voluntariedade como sendo “a presença de conhecimento adequado, a ausência de compulsão psicológica e a

ausência de constrangimentos externos”. Isso é equivalente à ação autônoma, aquela que acontece sem qualquer controle, interferência ou influência de outrem.

Concordância ou consentimento propriamente dito

O consentimento se concretiza pela anuência dada pelo sujeito para ingressar na pesquisa. Aqui se observam dois significados para o consentimento informado, segundo Faden e Beauchamp (1986) e Beauchamp e Childress (2009). O primeiro é o da autorização intencional e genuína, vinculada ao que foi, de fato, proposto para o sujeito e ele aceitou por compreender e acreditar no que lhe foi dito. O segundo é o da formalização social do consentimento, o chamado consentimento válido, em que as regras são seguidas a risca (independente da opinião do sujeito). Para Wendler (2004), o consentimento informado válido também requer que os sujeitos entendam e consintam voluntariamente para o estudo em questão.

1.5 Processo de consentimento

O consentimento é o ato que geralmente determina o início da participação do sujeito na pesquisa, o primeiro passo para se iniciarem as atividades de pesquisa propriamente ditas. Após se identificar um sujeito que atende aos critérios para inclusão sem apresentar outros contrários (critérios de não-inclusão ou de exclusão), se propõe ao sujeito a participação na pesquisa, geralmente, numa consulta chamada de “visita de *screening*” ou visita de avaliação (tradução nossa). Nela se apresenta um termo de consentimento (no Brasil, o TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), documento que contém as informações detalhadas da pesquisa, que também atende às determinações das normas aplicáveis. O **sujeito deve ter tempo suficiente** para pensar e decidir pela participação ou não na pesquisa. Idealmente, o sujeito deveria poder discutir com um familiar ou alguém de sua confiança sem qualquer relação com a unidade de saúde em que está. Decidida a participação, o sujeito assinaria o termo e reteria uma cópia do termo de consentimento consigo⁹. A partir daí podem ser realizados os primeiros procedimentos da pesquisa: a coleta dos exames basais (*baseline*) modificações de tratamentos (no caso de ser necessário ajuste ou interrupção de determinada medicação). A inclusão efetiva no estudo geralmente se dá na próxima consulta (“visita de randomização”) quando se atribui um determinado tratamento por escolha aleatória, após confirmação da sua elegibilidade conforme o protocolo da pesquisa em posse dos resultados dos exames basais do sujeito.

Apesar de ser um ato relevante, inserido numa consulta médica com características diferentes das consultas de rotina, há sinais que o processo de consentimento se tornou uma atividade burocrática, uma interferência legalista ou um ritual vazio, longe dos ideais conceituais a que se propunha, tanto na pesquisa quanto na prática médica (ARNOLD; LIDZ, 2004; LIDZ; APPELBAUM; MEISEL, 1988). Por ser um momento solene, diferente da consulta médica usual, pois se exige mais dedicação do profissional de saúde que apresenta o termo de consentimento e mais atenção do paciente (sujeito potencial para a pesquisa), é importante que ambas as partes tenham motivação para passar juntos pelo processo de consentimento. Caso contrário, as informações necessárias parecerão repetitivas e detalhadas para o profissional, e muito complexas e incompreensíveis

⁹ Resolução CNS 196/96, IV.2,d (BRASIL, 1996).

para o paciente, dificultando seu entendimento e tendo pouco impacto na sua decisão em participar ou não na pesquisa, em aceitar ou não um novo tratamento (LIDZ; APPELBAUM; MEISEL, 1988). Esse ainda é um desafio no Brasil visto que a maioria das pendências na CONEP são decorrentes de problemas na linguagem dos TCLE como TCLE incompleto ou muito resumido (26%), informações inadequadas sobre riscos ou benefícios (22%) e linguagem inacessível (20%) (FREITAS; LOBO; HOSSNE, 2005).

Nesse processo atualmente consagrado, frequentemente não se atingem os objetivos propostos de informar adequadamente e proporcionar o esclarecimento para a decisão voluntária do sujeito, **apenas naquele momento único**, no início da pesquisa. Em portadores de doenças graves, observou-se que a motivação para dar o consentimento surge antes mesmo de se divulgar a informação ou haver entendimento por parte do sujeito, talvez pela ansiedade provocada pela nova perspectiva de cura dentro da pesquisa (BOSK, 2002). Mais do que isso, McKneally e Martin (2000) descobriram, em pacientes cirúrgicos com câncer de esôfago, outros seis motivos apontados para tomar a decisão em se tratar ao invés do modelo aceito de consentimento informado e decisão compartilhada. São eles: (1) a crença na cura, (2) a confiança pela indicação àquele determinado serviço médico, (3) a idealização da capacidade técnica do médico especialista, (4) a crença na competência técnica do médico mais do que na compreensão da informação médica recebida (5), a resignação com os riscos do tratamento em favor da cura e, (6) a recomendação do médico especialista ser suficiente para o consentimento do tratamento.

Hossne (2002) afirma que existe uma **assimetria** na relação entre pesquisador e sujeito da pesquisa e o consentimento cria “um momento e um espaço em que o sujeito da pesquisa pode ter a oportunidade de ser ouvido e respeitado como ser humano”. De fato, um processo de consentimento bem conduzido pode diminuir o desnível de informação, e entendimento, que o sujeito tem em relação ao profissional que o assiste e o convida a integrar uma pesquisa. Contudo, a informação, mutável por natureza, ainda que fornecida ao sujeito no início da pesquisa tende a se tornar obsoleta, recriando a assimetria entre investigador e sujeito. Dessa maneira, a informação pertinente, contida no consentimento deveria ser **continuamente** reapresentada ao sujeito, sempre que se revelassem novos achados. Nesses casos, sua validade estaria limitada ao intervalo entre as reafirmações de vontade do sujeito em continuar na pesquisa. Diante de

novas informações, positivas ou negativas sobre o próprio medicamento, seu comparador ou outros medicamentos para a mesma indicação terapêutica, o sujeito da pesquisa teria a oportunidade de reanalisar sua decisão, confirmando ou retirando, a anuência dada anteriormente para participar do estudo clínico.

Assim, tem sido pouco discutido na literatura em geral a frequência com que se divulga ou atualiza a informação para o sujeito participante. No curso de uma pesquisa clínica, outras informações surgem, pois, num cenário de intensa renovação do conhecimento, outras pesquisas caminham em paralelo e, se divulgadas ao sujeito, podem servir para confirmação ou retirada do consentimento anteriormente dado. Discutir essa questão, à luz da bioética, parece ser oportuno, válido e necessário.

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho foi fazer uma análise crítica, à luz da bioética, sobre o processo de consentimento contínuo, a partir do que existia a esse respeito na literatura biomédica (artigos, trabalhos acadêmicos e livros), em normas gerais e de pesquisa, e em bases de dados internacionais de pesquisas clínicas.

Os limites da busca foram restringidos àquilo que tratasse essencialmente da construção do conceito e do uso prático do consentimento contínuo em pesquisa clínica de novos medicamentos, em sujeitos portadores de doenças e não vulneráveis (ou seja, adultos com capacidade legal, intelectual e discernimento preservados). Essa amostra delimitou as condições da pesquisa e da análise ao patamar de menor complexidade na pesquisa clínica em seres humanos. Por ser uma primeira incursão analítica sobre uma nova abordagem do processo de consentimento na pesquisa, almeja servir de base para alcançar outras áreas onde o consentimento contínuo também pode (ou deve) vir a ser aplicado.

3 Material e Métodos

Foram selecionadas palavras-chave e fontes para o levantamento dos dados de interesse relacionados ao tema do consentimento contínuo.

As fontes de informação para a obtenção das referências sobre o tema foram:

- buscas livres na *internet*;
- bases de dados de literatura biomédica:
 - para artigos científicos e trabalhos acadêmicos;
- livros;
- legislação específica nacional e internacional.

O critério inicial do levantamento dos artigos científicos para análise foi a pesquisa de palavras-chave tanto na *internet* quanto nas bases de dados de literatura biomédica. Nessa última fonte também se pesquisou usando alguns descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH *Medical Subject Headings*) específicos com qualificadores permitidos (“/ética” ou “/legislação e jurisprudência”), quando pertinente. Para ampliar a gama de possibilidades, usou-se termos tanto em português quanto em inglês para ambos os critérios adotados. As pesquisas foram feitas por palavras isoladas ou em associações lógicas booleanas (*AND/OR*, ou seja, *e/ou*) ou ainda em frases-chave fechadas, que foram as seguintes:

- consentimento (*consent*);
- consentimento livre e esclarecido ou consentimento informado (*informed consent*);
- consentimento contínuo (*continuing consent*);
- pesquisa em consentimento (*consent research*);
- reconsentimento (*reconsent* ou *reconsenting*);
- re-consentimento (*re-consent* ou *re-consenting*).

Os descritores usados nas buscas em bases de dados foram:

- experimentação humana (*human experimentation*);
- humanos (*humans*);
- consentimento livre e esclarecido (*informed consent*);
- consentimento livre e esclarecido/ética (*informed consent/ES*);
- consentimento livre e esclarecido/legislação jurisprudência (*informed consent/LJ*);
- ensaios clínicos como assunto (*clinical trials as topic*).
- ensaios clínicos como assunto/ética (*clinical trials as topic/ES*).

A busca livre na *internet* foi feita pelos sítios Google® e Google® acadêmico. A busca em bases de dados foi feita pela *internet* no sítio de revistas da NCBI-

PubMed¹⁰ e na BVS/BIREME (Biblioteca Virtual da Saúde da Biblioteca Regional de Medicina). Os documentos ou artigos abertos a captura foram transferidos e aqueles com *copyright* adquiridos diretamente dos sítios das respectivas fontes ou por meio do serviço SCAD da BIREME. Os artigos das revistas *JAMA* e *New England Journal of Medicine* foram obtidos por meio de uma assinatura pessoal anual.

Foram pesquisados, também, a partir das mesmas citações, alguns livros-texto relacionados ao tema proposto em busca de aspectos gerais, históricos ou conceituais, ou específicos, acerca do assunto propriamente dito. As fontes foram a biblioteca do Centro Universitário São Camilo, ou a aquisição direta.

Pesquisou-se, ainda, as diretrizes e normas de pesquisa de alguns países (Brasil, Canadá, Comunidade Européia e Estados Unidos) e diretrizes exaradas por organismos ou entidades internacionais como *CIOMS*, *ICH*, *OPAS* com o intuito de se obter uma amostra da regulação de pesquisa em seres humanos vigente no mundo. Essa legislação foi consultada nas fontes eletrônicas e físicas dando-se prioridade ao documento oficial acessível, preferencialmente aquele publicado em jornais ou diários oficiais ou disponíveis em sítios de *internet* dos governos ou dos organismos internacionais.

O processo de busca e esgotamento das fontes de referência está ilustrado abaixo (Figura 1).

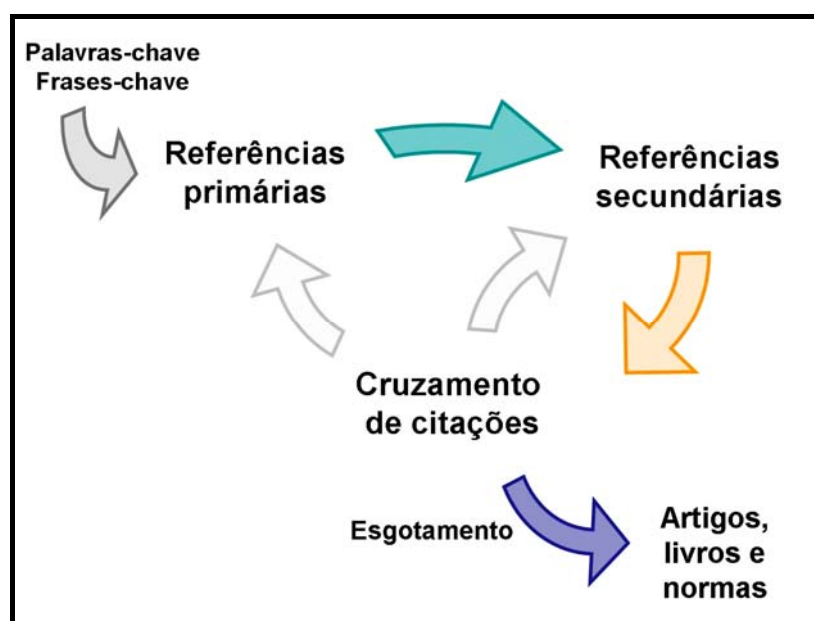


Figura 1: Método adotado para o levantamento das referências bibliográficas.

¹⁰ National Center for Biotechnology Information (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/journals>) ou Centro Nacional para Informação Biotecnológica (tradução nossa).

4 Resultados

As referências primárias surgiram pela pesquisa a partir das palavras e frases-chave. Após a obtenção física ou eletrônica dessas primeiras referências encontraram-se também os descritores específicos e foram realizadas as pesquisas com estes e o cruzamento entre eles até a obtenção das referências secundárias (citações das citações). Esse processo foi repetido até que se tornasse redundante, sem que mais surgissem citações ou referências novas (ver Figura 1).

4.1 Resultados quantitativos e referências iniciais

Como subsídio para melhor avaliação da temática considerou-se válido apresentar alguns índices bibliométricos correlatos, sem a pretensão de analisá-los em profundidade, para não ir além do escopo deste trabalho.

As palavras ou frases-chave foram encontradas nas bases de dados NCBI-PubMed e BVS-BIREME com a frequência seguinte (Tabela 2):

Tabela 2: Palavras ou frases-chave encontradas nas bases de dados NCBI-PubMed e BVS-BIREME.

Expressões	NCBI-PubMed¹	BVS-BIREME²
<i>consent</i>	47.578	51.155
<i>consent research</i>	17.716	13.163
<i>"consent research"</i>	15	34
<i>continuing consent</i>	413	404
<i>"continuing consent"</i>	2	2*
<i>informed consent</i>	40.973	41.122
<i>"informed consent"</i>	37.035	40.313
<i>reconsent</i> ou <i>reconsenting</i>	5	6
<i>re-consent</i> ou <i>re-consenting</i>	10	2

¹ NCBI-PubMed em 19 de junho de 2010.

² BVS-BIREME em 31 de julho de 2010.

* mesma referência em duas ocorrências iguais.

Entre esses achados foram considerados pertinentes, por sua perfeita correlação com o tema pretendido, os artigos Mueller e Instone (2008), Dal-Ré et al. (2008) e Resnik (2009). O primeiro artigo surgiu nas pesquisas contendo as expressões *"continuing consent"* e *re-consent*; o segundo artigo surgiu na pesquisa contendo *re-consent*; e o terceiro surgiu na variante *re-consenting* como palavra-chave.

Tomando-se algumas das expressões pesquisadas, consideradas mais relevantes para o tema, observa-se que aquelas com ocorrência mais antiga são *consent* e *informed consent*; esta última tanto na forma livre como numa frase fechada (Tabela 3).

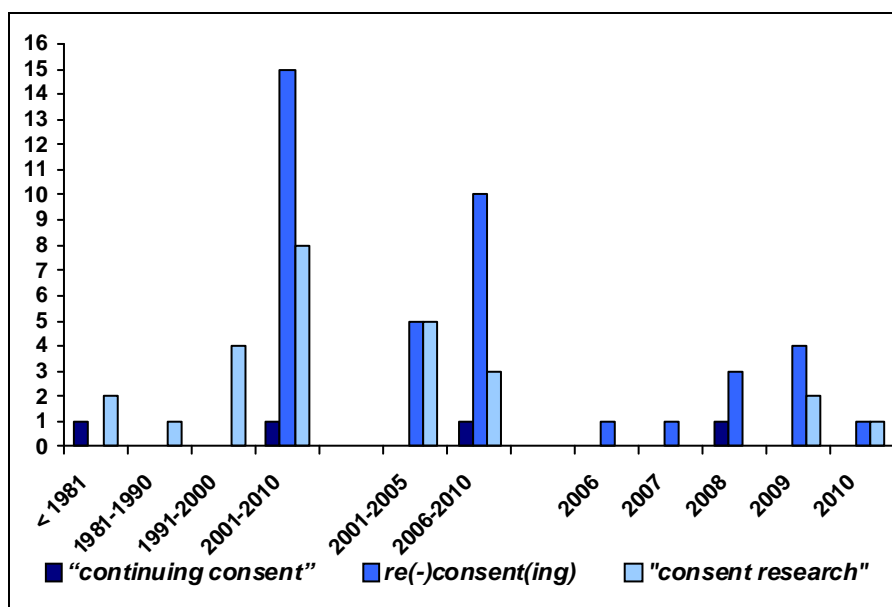
Tabela 3: Ocorrência mais antiga de palavras ou frases na base de dados NCBI-PubMed.

Expressão	Ocorrência mais antiga
<i>consent</i>	1905
<i>informed consent</i>	1951
" <i>informed consent</i> "	1951
" <i>continuing consent</i> "	1964
" <i>consent research</i> "	1978
<i>reconsent(ing)</i>	2001
<i>re-consent(ing)</i>	2001

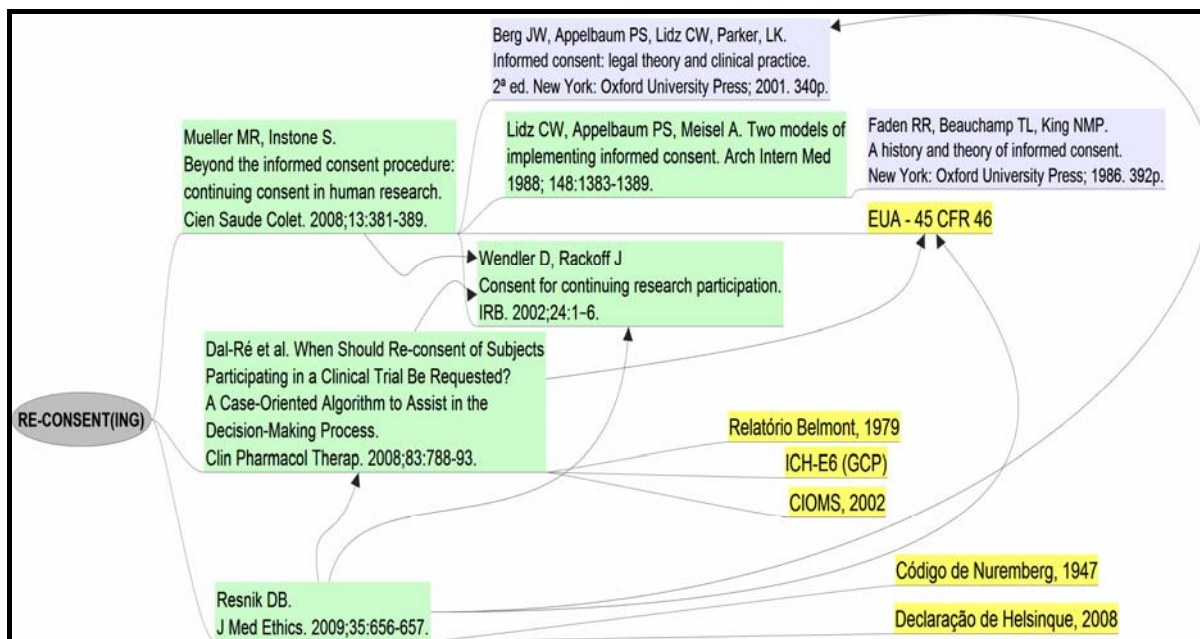
*NCBI-PubMed em 19 de junho de 2010.

O Gráfico 1 mostra a distribuição temporal das expressões mais modernas "*continuing consent*", *reconsent(ing)* e *re-consent(ing)* (somadas) e "*consent research*". A maioria das ocorrências é posterior a 2001, com maior concentração nos últimos três anos (2008 a 2010).

Gráfico 1: Distribuição temporal de expressões encontradas na base NCBI-PubMed.



A partir dos três primeiros artigos, Mueller e Instone (2008), Dal-Ré et al. (2008) e Resnik (2009), foi obtido o primeiro rol de citações e referências sobre o tema (referências primárias). Por meio da entrada dessas referências na NCBI-PubMed obteve-se os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) principais e realizou-se novas pesquisas cruzando esses descritores entre si. O mapa de citações das referências primárias está abaixo (Figura 2).



Legenda: verde: referências primárias;
 azul: livros;
 amarelo: normas ou diretrizes.

Figura 2: Mapa de citações das referências primárias.

Os descritores usados na pesquisa nas bases de dados científicas NCBI-PubMed e BVS-BIREME foram encontrados com a frequência abaixo (Tabela 4):

Tabela 4: Descritores encontrados nas bases NCBI-PubMed e BVS-BIREME.

Descritores	NCBI-PubMed	BVS-BIREME
"human experimentation"	10.513	4.164
"humans"	11.154.784	5.439.485
"informed consent"	30.687	14.694
"informed consent/LJ"	7.251	3.552
"informed consent/ES"	2.321	78
"clinical trials as topic"	227.297	66.069
"clinical trials as topic/ES"	1.478	28

*NCBI-PubMed e BVS-BIREME em 21 de junho de 2010.

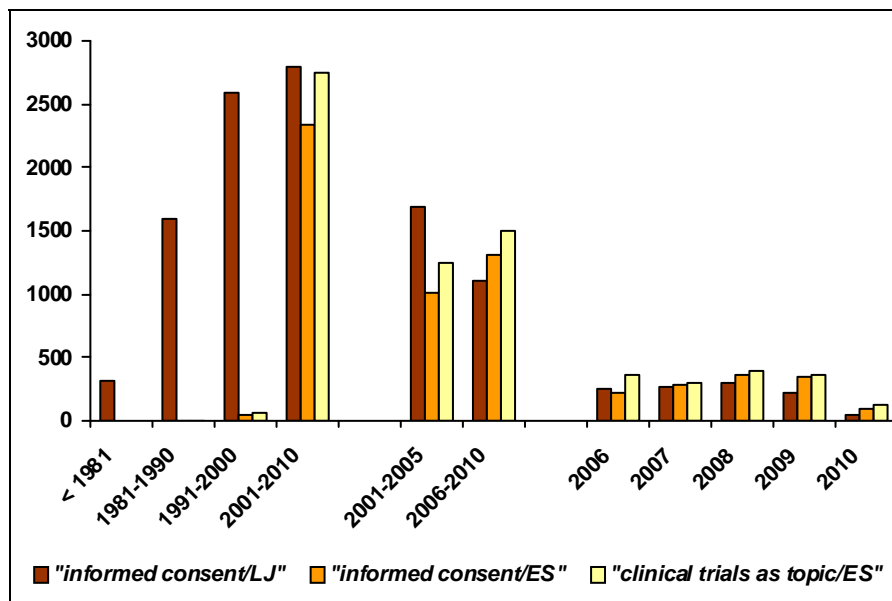
Observou-se, ainda, a ocorrência mais antiga de alguns descritores (Tabela 5).

Tabela 5: Ocorrência mais antiga de descritores na base de dados NCBI-PubMed.

Descritor	Ocorrência mais antiga
"human experimentation"	1942
"humans"	1947
"informed consent"	1951
"clinical trials as topic"	1960
"informed consent/LJ"	1966
"clinical trials as topic/ES"	1979
"informed consent/ES"	1983

*NCBI-PubMed em 21 de junho de 2010.

Gráfico 2: Distribuição temporal de alguns descritores na base NCBI-PubMed.



Foram definidas como referências primárias para análise como resultados os artigos de Lidz, Appelbaum e Meisel (1988), Wendler e Rackoff (2002), Mueller e Instone (2008), Dal-Ré et al. (2008) e Resnik (2009), além das normas e diretrizes encontradas a partir das referências primárias, secundárias ou diretamente por eleição dos países ou organismos internacionais mais relevantes. Não foram encontrados artigos nacionais específicos nem trabalhos acadêmicos.

As referências secundárias (artigos, livros, diretrizes e normas), úteis à discussão, foram encontradas a partir das referências primárias e por cruzamento e esgotamento das citações e por novas pesquisas nas fontes citadas.

4.2 Consentimento contínuo em publicações

Em 1988, Lidz, Appelbaum e Meisel propuseram uma inovação no procedimento de consentimento para a prática médica [não para a pesquisa]. Segundo esses autores o modelo tradicional, o “**consentimento evento**”, é o mais utilizado clinicamente e se realiza antes de iniciar o tratamento; concentra-se na divulgação de informações a respeito da terapia que se propõe e implica em simples aceitação ou rejeição do paciente. Para os autores trata-se de uma tarefa burocrática, “um ritual vazio em que são apresentadas informações complexas que os pacientes não entendem e que têm pouco impacto em sua decisão [no tratamento]”. O “consentimento evento” pode até satisfazer as preocupações legais de quem presta a assistência médica mas não considera realmente a participação do paciente na decisão final de seu tratamento.

Os mesmos autores sugerem, por outro lado, um novo modelo de consentimento, o “**consentimento processo**”, mais integrado à relação médico-paciente, envolvendo a participação contínua e ativa de ambos os lados. Para que este novo modelo seja bem sucedido, três requisitos devem ser atendidos: (1) o médico deve estar aberto à colaboração e interação com menos distância, ao invés do estilo paternalista comumente adotado na relação médico-paciente; (2) o paciente e o médico devem tentar compreender suas diferenças culturais e as crenças incomuns [ou credices]; e, (3) ambos devem alinhar seus valores pessoais e as expectativas em relação ao tratamento sugerido (LIDZ; APPELBAUM; MEISEL, 1988).

Segundo esses autores, o “consentimento processo” requereria diálogo contínuo do médico com o paciente, aproximando ambos e aumentando o vínculo entre eles. As vantagens seriam provavelmente notáveis, diante do modelo anterior, unidirecional. Por outro lado, as dificuldades desse novo consentimento seriam a necessidade de maior dedicação de tempo e a quase impossibilidade de aplicar esse modelo em situações em que o contato médico-paciente é efêmero, por si mesmo, como num procedimento anestésico ou num atendimento de emergência. De qualquer maneira, a transposição dessa ideia para o cenário da pesquisa parece ser viável pois a relação investigador-sujeito costuma ser mais duradoura quando comparada com sua equivalente no atendimento médico.

Wendler e Rackoff (2002) foram os primeiros a tratar especificamente da dinâmica do consentimento na pesquisa em seres humanos. Segundo os autores, o

consentimento inicial só pode ser considerado duradouro quando os fatores relevantes para a decisão dos sujeitos em participar de uma pesquisa permanecem constantes. Esses fatores podem ser divididos em três categorias “[...] (a) a natureza da própria investigação, tal como determinado pela sua finalidade, riscos, benefícios, requisitos e alternativas, (b) situações médica e pessoal do indivíduo, e (c) as preferências e interesses individuais” (WENDLER; RACKOFF, 2002).

Por outro lado, eles afirmam que existe uma lacuna entre a norma regulatória ética norte-americana (45 CFR §46.116) e sua aplicação prática na pesquisa clínica. Segundo a norma, os *IRBs* (CEPs) deveriam considerar a situação em que um termo de consentimento deveria ter uma afirmativa de que serão apresentados a todos os sujeitos “novos achados significantes” durante o curso de uma pesquisa. Na norma, esse é um elemento adicional ou complementar do consentimento informado (45 CFR §46.116 alínea b, item 5), que deve ser incluído quando apropriado ao protocolo em questão (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981).

A partir da constatação daquela lacuna, Wendler e Rackoff desenvolvem uma análise sistemática da necessidade de um chamado “**consentimento contínuo**”, que atenderia a todas as situações em que não se pode afirmar que o consentimento continua válido ao longo do curso de uma pesquisa clínica.

Eles distinguiram quatro modalidades distintas de consentimento contínuo:

1. o **reconsentimento**;
2. o **consentimento contínuo** [propriamente dito];
3. a **reafirmação da disposição em participar**;
4. a **discordância**.

Os autores discorreram, ainda, sobre a importância de cada uma dessas modalidades, e quando devem ser solicitados, quais informações devem ser incluídas e como os sujeitos devem manifestar sua vontade em continuar a participar de uma pesquisa.

Reconsentimento

Consiste na repetição integral e mandatória do procedimento de consentimento, em que se apresentam novas informações materiais e significantes ao propósito da pesquisa, riscos, benefícios potenciais e exigências ou alternativas novas.

Consentimento contínuo [propriamente dito]

Esta modalidade, em inglês *on-going consent* (tradução nossa), consiste na apresentação de novas informações materiais mas não significantes (por ex., a mudança de uma escala de avaliação, surgimento de eventos adversos não-sérios, etc.).

Reafirmação da disposição em participar

Ocorre em contatos periódicos e antecipados com o sujeito, especialmente em estudos de longa duração com visitas programadas com intervalos muito longos. O investigador convida o sujeito a refletir novamente sobre sua participação na pesquisa.

Discordância

Ação ativa da equipe de pesquisa em observar atitudes do sujeito que deixam transparecer desconforto ou perda da vontade de continuar no estudo, mesmo que sejam em manifestações sutis. Wendler e Rackoff ponderam, contudo, que o respeito à autonomia e à dignidade dos sujeitos não impõe que eles sejam retirados de uma pesquisa ao primeiro sinal de discordância:

[...] Como a discordância nem sempre se expressa verbalmente, os membros da equipe podem interpretar mal certas ações como sendo sinais dela. E algumas expressões de discordância podem refletir uma reação momentânea de um sujeito e não sua preferência. Mesmo os sujeitos de pesquisa mais empenhados podem hesitar em tirar sangue, se recusar a passar por uma punção lombar, cansar-se de responder às perguntas de um questionário ou ter súbita vontade de ir para casa. [...] (tradução nossa)

A Tabela 6 compara, resumidamente, as 4 hipóteses apresentadas por Wendler e Rackoff (2002) para consentimento contínuo ao longo de uma pesquisa clínica.

Tabela 6: Comparação entre as modalidades de consentimento apresentadas por Wendler e Rackoff (2002)*

	Quando se aplica?	Como se solicita?	Informação a ser dada	Como se aplica?
Reconsentimento	Sempre que houver mudanças “materiais” e “significativas” nos propósitos, nos riscos e benefícios potenciais, nas exigências, ou nas alternativas da pesquisa.	Por um investigador responsável, em uma reunião dedicada a esse fim, com documentação e uma testemunha independente.	A alteração específica, bem como quaisquer aspectos do protocolo afetados pelas mudanças.	Da mesma forma que o consentimento inicial; assinatura não obrigatória.
Consentimento contínuo [propriamente dito]	Sempre que houver alterações materiais, mas não significativas nos propósitos, nos riscos e benefícios potenciais, necessidades, ou alternativas da pesquisa.	Por um investigador responsável, com a documentação, mas sem uma testemunha independente.	Natureza da(s) mudança(s) específica(s).	Acordo verbal, assinatura inadequada.
Reafirmação da disposição em participar	A cada dois meses em pesquisas com participação contínua; em um novo contato com intervalos prolongados.	Por qualquer membro da equipe, como parte das interações periódicas e regulares; deve ser documentado e testemunhado.	Natureza e importância da pesquisa, procedimentos programados adiante, e o direito de desistir.	Acordo verbal, assinatura inadequada.
Discordância (dissent)	Toda a equipe de pesquisa deve acompanhar o sujeito por todo o tempo de sua participação na pesquisa.	Não se solicita ativamente. [observa-se o sujeito apenas]	Os membros da equipe devem alertar os sujeitos que eles estão livres para desistir pesquisa.	Expressão corporal ou declarações verbais do sujeito. [direta ou indiretamente percebidas]

Uma mudança “material” é aquela que é relevante para a participação do sujeito na pesquisa e coerente com suas preferências e interesses. Uma mudança “substancial” é aquela que tem probabilidade razoável de afetar o sujeito em relação às preferências e interesses.

* Adaptada de Wendler e Rackoff (2002).

Mueller e Instone (2008) realizaram um estudo sobre o consentimento informado em pesquisas com sujeitos portadores de hepatite C. As autoras avaliaram retrospectivamente os dados coletados por meio de entrevistas gravadas e transcritas, e em termos de consentimento arquivados em quatro pesquisas previamente realizadas, em 19 sujeitos. Elas tentaram identificar naquele material se as modalidades de consentimento contínuo propostas por Wendler e Rackoff (2002) foram realizadas e qual sua frequência. Naquele material, as autoras observaram a ocorrência de duas modalidades, não encontraram outras duas e acabaram descobrindo uma quinta modalidade de consentimento contínuo.

A modalidade mais frequente foi o “**re-consentimento**” pelos sujeitos quando ocorreram emendas no protocolo. Duas características nessas situações foram notadas também por elas. Primeiro que o centro onde realizaram o levantamento de dados (Mountainview ¹¹, um centro terciário de tratamento de doenças gastrointestinais e do fígado) estabeleceu como padrão de conduta sempre re-submeter o consentimento aos seus sujeitos quando houvesse quaisquer mudanças no protocolo, independente de sua natureza. Além disso, que os re-consentimentos foram todos tomados sem presença de uma testemunha neutra, talvez pela carência de enfermeiras naquele momento no centro de pesquisa. O procedimento com testemunha levaria mais tempo que o disponível pelo número de profissionais alocados na execução das tarefas de pesquisa.

As autoras observaram, em apenas um caso, a ocorrência da modalidade de “**discordância**” no centro de pesquisas. Por outro lado, a partir da constatação de um comportamento oposto a esse elas relataram uma nova modalidade de consentimento contínuo, não descrito na tipologia de Wendler e Rackoff (2002). Nesta os sujeitos foram cooperativos, atendendo com assiduidade às consultas e aderindo aos tratamentos propostos nas pesquisas. A essa nova modalidade elas deram o nome de “**consentimento implícito**”.

Finalmente, as duas outras modalidades do modelo de Wendler e Rackoff (2002), testado pelas autoras, não foram observados em Mountainview: a “reafirmação da disposição em participar” e o “consentimento contínuo” [propriamente dito].

Dal-Ré et al. (2008) apresentaram um algoritmo para auxiliar o processo de decisão sobre quando se deve solicitar um reconsentimento para um sujeito numa

¹¹ Mountainview, Califórnia, EUA.

pesquisa clínica. Os autores analisaram situações hipotéticas em que surgem novas informações a respeito do novo medicamento que está em desenvolvimento tanto uma primeira indicação quanto para uma nova indicação terapêutica.

O algoritmo proposto levou em consideração três parâmetros:

- a natureza da nova informação: se positiva ou negativa;
- o risco da exposição dos sujeitos: quer durante a pesquisa ou na fase de acompanhamento após a pesquisa, e
- a possibilidade de se manejar ou controlar a exposição a que o sujeito se submeteu ou ainda virá a se submeter.

O algoritmo permitiu o cruzamento dos três parâmetros, criando oito situações hipotéticas. Os autores sugerem que o re consentimento seja obtido em três das oito hipóteses descritas; em todas as situações em que é mandatório, a informação a respeito do medicamento em estudo deve ser negativa - segundo os autores, informações novas e positivas não são consideradas desencadeantes de um novo consentimento. Em duas daquelas situações (quando a informação for negativa) também deve existir risco de exposição ao medicamento, independentemente da possibilidade de intervenção nesse risco. Finalmente, a última condição em que se deve proceder a um re consentimento é aquela em que apesar de não haver risco de exposição existe a possibilidade de intervenção (Figura 3).

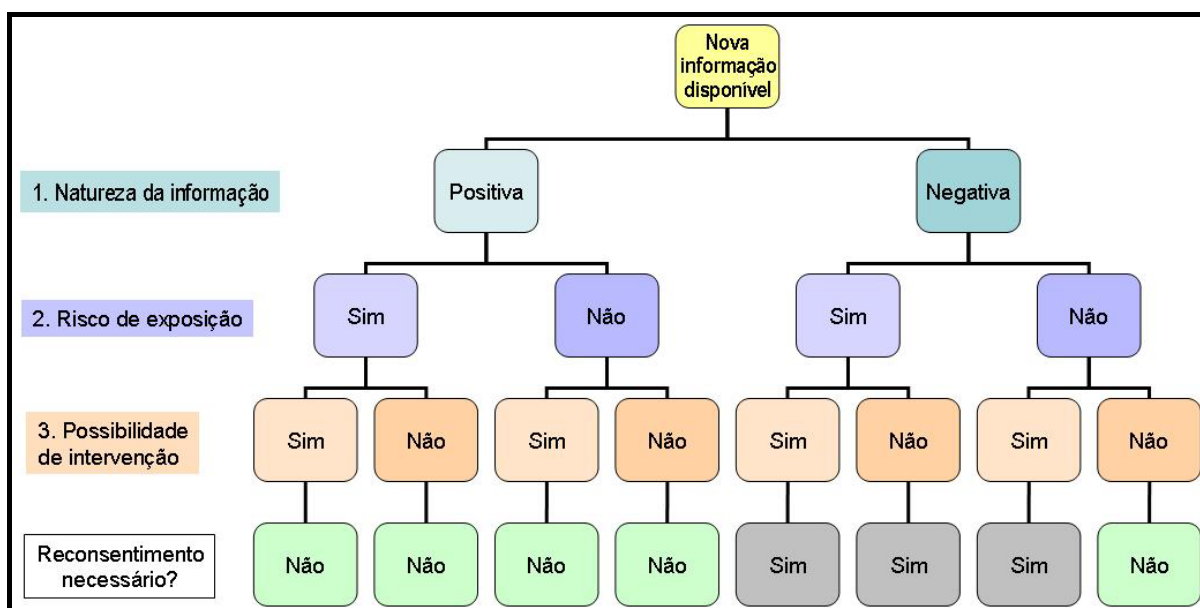


Figura 3: Algoritmo de decisão para o re consentimento segundo Dal-Ré et al. (2008).

Os autores exemplificam as oito situações hipotéticas para simular casos reais em que o re-consentimento deveria ser aplicado. Eles admitem, contudo, que seu modelo apresenta limitações pois não contempla algumas situações possíveis em que o re-consentimento seria desejável, se não absolutamente necessário. Esse é o caso de novas informações a respeito de um medicamento comparador numa pesquisa clínica, ou ainda, o surgimento de uma nova opção terapêutica comprovadamente eficaz para a mesma patologia, agora disponível para aquisição no comércio (DAL-RÉ et al, 2008).

Em 2009, Resnik publicou um comentário no *Journal of Medical Ethics* a respeito dos aspectos éticos, legais e práticos do reconsentimento. De acordo com o autor, reconsentir é uma ação em que um sujeito (ou seu representante) toma a decisão de participar numa pesquisa outra vez; por outro lado, reaconsentir é diferente de reafirmar um compromisso em participar num estudo, porque ao reaconsentir o indivíduo leva em conta novamente a informação necessária para tomar sua decisão, enquanto que na reafirmação apenas se expressa a aceitação em agir de acordo com uma decisão já tomada anteriormente (RESNIK, 2009).

Segundo ele, uma situação comum de reaconsentimento surge quando o patrocinador, durante o curso de uma pesquisa e a partir da experiência acumulada, cria uma emenda ao protocolo e, depois de aprovada pelo CEP, submete-se o reaconsentimento a todos os sujeitos informando-os do teor da emenda. O autor faz a ressalva que, assinar o termo de consentimento, não é suficiente para saber se houve entendimento pelo sujeito do que se tratava a pesquisa; da mesma maneira, no reaconsentimento a simples assinatura do documento não implica que houve plena reconsideração da decisão do sujeito em participar da pesquisa.

Resnik enumera, ainda, situações em que o reaconsentimento é necessário como no caso de o consentimento inicial ter sido inválido ou terem ocorrido mudanças substanciais na pesquisa desde seu começo. Entre essas situações estão:

- falha ao informar o sujeito sobre riscos da pesquisa no consentimento inicial;
- consentimento dado por um sujeito com sua capacidade diminuída ou sob pressão;
- alterações significantes em procedimentos, riscos/benefícios, alternativas à pesquisa;
- a condição médica do sujeito piora ou não responde ao tratamento;
- pesquisa com crianças ou adolescentes que alcançam a maioridade (para confirmar se coincide com a expressão anterior de vontade manifestada pelo responsável).

Há situações, ainda, em que a exemplo da maioria do sujeito, justifica-se um re-consentimento por motivos regulatórios ou para atendimento de requisitos legais. Segundo Resnik, um documento mal traduzido ou com desvios de informação (desatualizado, incompleto), ou um representante inadequado para decidir pelo sujeito que assinou um consentimento, deve ser revalidado por re-consentimento.

Finalmente, alguns outros artigos e trabalhos acadêmicos abordaram pontualmente, em meio a outros temas e preocupações na pesquisa em seres humanos, algumas indagações sobre o processo de consentimento, sua perenidade, periodicidade ou forma de aplicação e manutenção.

Woodsong e Karim (2005), em artigo referente a formas de incrementar o consentimento informado em pesquisas sobre prevenção de transmissão de HIV sem uso de vacinas, relatam o impacto de diferenças culturais e do necessário envolvimento comunitário para não se perder a continuidade dos sujeitos nas pesquisas por discordância. Essa atitude acontece pelos mais variados motivos. A ignorância inerente aos sujeitos pesquisados, que distorcem ou interpretam mal uma informação, é o maior risco para que uma pesquisa fracasse (por exemplo, a ocorrência de novos casos de HIV positivos entre os sujeitos, ou boatos que o sangue retirado para as análises laboratoriais seriam vendidos para grupos satânicos e o dinheiro revertido para a pesquisa). O descrédito com a pesquisa em curso precisa, segundo os autores, ser combatido com informação adequada e o precoce envolvimento de lideranças comunitárias que possam esclarecer de forma compreensível a verdade aos sujeitos. Os autores constataram que é necessário manter constante comunicação com os sujeitos; evitar que a mídia geral seja a primeira a divulgar resultados parciais; e atuar junto com as comunidades no sentido de esclarecer os sujeitos durante o curso da pesquisa para que não haja discordância infundada. Isso causaria sérios prejuízos ao estudo mas também aos indivíduos que se beneficiavam, supostamente, como sujeitos nas pesquisas. Emanuel et al. (2004) também sugeriram que em países em desenvolvimento devem ser adotados os métodos aceitáveis dentro da comunidade para divulgação da informação, como debates para a tomada de decisão e obtenção de consentimento com a supervisão de um observador independente, se possível.

Foram, também, encontradas publicações brasileiras e uma peruana relevantes quanto ao tema do consentimento livre e esclarecido. Mesmo não fazendo parte da

amostra selecionada por correlação direta, merecem destaque pois serão consideradas, adiante, relevantes à discussão do tema.

Lorenzo (2007) discutiu o problema do analfabetismo funcional que alcança mais de 70% da população brasileira e sugere mudanças na norma brasileira (Resolução CNS 196/96) para se adaptar a essa realidade.

Miranda et al. (2009) correlacionaram o grau de dificuldade de termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) ao perfil de escolaridade dos usuários de um ambulatório de oncologia e descobriram ser necessários aproximadamente 18 anos de escolaridade para a compreensão dos TCLEs. Com isso, concluíram que o grau de dificuldade dos TCLE é incompatível com a escolaridade de população brasileira.

Araújo, Zoboli e Massad (2010) avaliaram 399 pacientes do ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e verificaram a frequente ocorrência de analfabetismo funcional (46,6%) entre os que se consideravam alfabetizados, maior que na população geral do Brasil (32%). Os autores concluíram que é necessário elaborar o TCLE adequado ao nível de alfabetização dos usuários de hospitais públicos universitários onde se realizam a maioria das pesquisas clínicas no país; fazem um série de sugestões que podem ser adotadas para aumentar a capacidade de entendimento daquela população e reforçam, ainda, as recomendações da Resolução CNS 196/96 a respeito do TCLE.

Silva, Oliveira e Muccioli (2005) apontaram diversas dificuldades no processo de obtenção do consentimento particularmente quanto ao entendimento pelo sujeito. Sugeriram que os investigadores devem estar abertos a esclarecer as dúvidas para reduzir as falhas na compreensão do sujeito, agendando dias subsequentes, se for o caso, para o paciente se sentir a vontade para esclarecimentos imparciais.

Goldim et al. (2003) avaliaram uma nova forma de realizar o processo de consentimento dos sujeitos de pesquisa, num estudo em ginecologia, por meio de uma palestra com material audiovisual apresentando as informações para a obtenção do consentimento livre e esclarecido. Comparado a um estudo anterior do mesmo autor principal, adotando o método convencional de consentimento individual dos sujeitos, a recordação das informações relevantes foi muito superior: integral para os procedimentos do estudo (100%) e maior para os benefícios (96%) do que para os riscos (54%). Concluiu-se que a transmissão coletiva de informações é um instrumento eficaz para o consentimento em pesquisa.

Slawka (2005) estudou as características do processo de obtenção do consentimento e o cumprimento dos quatro princípios da ética em pesquisa em seres humanos. Os artigos encontrados em sua revisão sistematizada da literatura revelaram inúmeras variáveis. Características negativas da prática médica (relação médico-paciente, processo de decisão, interesses individuais) refletiram-se sobre o sujeito potencial cuja decisão de participar numa pesquisa clínica, nessas condições, mostrou-se não plenamente informada, autônoma e genuína, ainda que fossem atendidos todos os pré-requisitos.

Zavala-Sarrio, Gutiérrez, Chiang (2007) encontraram as dificuldades de entendimento do consentimento informado em pacientes de quatro estudos no Peru. Interessante notar que a presença de um familiar no momento do consentimento não aumentou o entendimento do sujeito, por interferências na comunicação direta entre o profissional e o sujeito na presença do familiar intercedente, que tanto assumia a responsabilidade de entender, quanto 'traduzia' esse entendimento ao sujeito, frequentemente com distorções de conteúdo.

Moderno (2008) estudou a compreensão de profissionais da saúde e pacientes a um protocolo hipotético de pesquisa clínica para tratamento da hipertensão arterial. O autor descobriu, entre outros achados, que 69% dos profissionais da saúde e cerca de 30% dos pacientes não entenderam, a princípio, a existência de um grupo placebo na proposta da pesquisa. Um terceiro grupo avaliado, que tinha lido o manual de orientação da CONEP, reconheceu o uso do placebo num percentual maior (70%). Isso sugere que este último grupo, previamente instruído, prestou mais a atenção àquela particularidade da pesquisa a que foi convidado (BRASIL, 2005).

Meneguín et al. (2010) avaliaram sujeitos de pesquisa em cardiologia num hospital público em São Paulo e concluíram que o consentimento livre e esclarecido foi mal compreendido de maneira geral mas, para alguns, houve interferência da confiança no médico em sua decisão em participar numa pesquisa clínica. Além disso o nível de alfabetização também influenciou sua compreensão do termo "placebo".

4.3 Consentimento contínuo em normas de pesquisa

As normas (e diretrizes), apresentadas a seguir, estão organizadas por ordem cronológica de surgimento da primeira no arcabouço regulatório do país ou do organismo internacional a que se vincula.

A primeira menção sobre a necessidade de um **processo contínuo de consentimento** apareceu em 1981 nas normas de pesquisa clínica norte-americanas 45 CFR 46 – norma ética do *DHHS* (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981a) e 21 CFR 50 – norma sanitária da *FDA* (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981b). No item sobre os elementos adicionais do consentimento informado, lê-se o seguinte:

45 CFR §46.116 Requerimentos gerais para o consentimento informado.

[...] (b) Elementos adicionais do consentimento informado. Quando apropriado, um ou mais dos seguintes elementos de informação devem também ser fornecidos a cada sujeito:

[...] (5) Uma declaração que **novos achados significantes desenvolvidos durante o curso da pesquisa que possam estar relacionados à vontade do sujeito em continuar a participar serão fornecidos ao sujeito**; [...] ¹²

e

21 CFR §50.25 Elementos do consentimento informado.

[...] (b) Elementos adicionais do consentimento informado. Quando apropriado, um ou mais dos elementos de informação seguintes devem também ser fornecidos a cada sujeito:

[...] (5) Uma declaração que **novos achados significantes desenvolvidos durante o curso da pesquisa que possam estar relacionados à vontade do sujeito em continuar a participar serão fornecidos ao sujeito**; [...] ¹²

Como se nota, ambas as normas têm a mesma redação mostrando uniformidade de intenções entre as normas ética e sanitária dos Estados Unidos. A escolha da terminologia “novos achados” resultou de consulta pública realizada antes da edição final de 1981. Esta sugeriu que a redação inicial de “novas informações” era vaga ou abrangente demais e que apenas informação substantiva e relevante que poderia afetar a disposição do sujeito em continuar sua participação no estudo, portanto,

¹² Tradução nossa; grifos nossos.

deveria ser comunicada. Além disso, a inserção desse tópico entre os “elementos adicionais do consentimento informado” foi justificada no preâmbulo da norma (21 CFR 50). como sendo facultativa, a ser decidida pelo *IRB* e aplicável apenas em pesquisas de mais longa duração. Nessas pesquisas haveria tempo para que novos achados pudessem provocar a necessidade de revalidação do consentimento pelo sujeito durante o curso de um mesmo estudo.

No **Brasil**, a Resolução Normativa nº 1 de 1978, no tópico “Plano de Pesquisa”, faz a única menção a um aspecto ético da pesquisa em seres humanos:

[...] [o plano de pesquisa deve conter]

l) Aspectos éticos (configuram a obediência ao estatuído na declaração de Helsinki, na qual, para as pesquisas terapêuticas, segundo o critério do pesquisador o consentimento do paciente poderá ser obtido de modo verbal ou por escrito, quando julgado conveniente). (BRASIL, 1978)

A Portaria nº 16, de 27 de novembro de 1981, da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos do Ministério da Saúde, complementar à Resolução nº1/78, criou o “**Termo de Conhecimento de Risco**”, um documento que deveria “ser lido e/ou informado ao paciente ou seu responsável” que fosse participar de uma pesquisa clínica com um produto ainda não registrado para uso comercial no Brasil (BRASIL, 1981).

A primeira norma brasileira que efetivamente trouxe tanto a definição de consentimento quanto uma menção significativa de sua continuidade foi a Resolução nº 1/88:

Art. 10 - Entende-se por **Consentimento Pós-Informação** o acordo por escrito mediante o qual o indivíduo objeto da pesquisa ou, se for o caso, seu representante legal, autoriza sua participação na pesquisa, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

Art. 11 - Para que o Consentimento Pós-Informação se considere existente, o indivíduo objeto da pesquisa, ou se for o caso seu representante legal, deverá receber uma explicação clara e completa, de tal forma que possa compreendê-la, pelo menos, sobre os seguintes aspectos:

[...] VII – A liberação de **retirar seu consentimento a qualquer momento** e deixar de participar no estudo, sem que isto traga prejuízo à continuação do seu cuidado e tratamento;

[...] IX – O compromisso de proporcionar **informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando**; [...] (BRASIL, 1988)

Em 1996, a Resolução nº1/88 foi substituída pela Resolução CNS 196/96 que trouxe disposições claras que remetem ao consentimento contínuo. Nela se determina que o consentimento livre e esclarecido inclua necessariamente uma garantia de esclarecimentos durante a pesquisa. Há ainda outra previsão de atualização do CEP acerca de novas informações de segurança que surjam durante o andamento da pesquisa:

IV.1.e) “[...] a **garantia de esclarecimentos**, antes e **durante o curso da pesquisa**, sobre a metodologia [...]”

[...] V - RISCOS E BENEFÍCIOS

[...] V.4 - O Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes **que alterem o curso normal do estudo**. (BRASIL, 1996)

Depois disso, a Resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1997 foi criada com o objetivo de complementar a “área temática específica de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos” (BRASIL, 1997). Nela se encontram, também, elementos que corroboram com o consentimento contínuo:

III.2 - O pesquisador responsável deverá:

[...] f - Colocar à disposição, do CEP, da CONEP e da SVS/MS toda **informação devidamente requerida**.

g - Proceder à **análise contínua dos resultados**, à medida que prossegue a pesquisa, com o objetivo de detectar o mais cedo possível benefícios de um tratamento sobre outro ou para evitar efeitos adversos em sujeitos de pesquisa.

h - Apresentar **relatórios periódicos** dentro de prazos estipulados pelo CEP havendo no mínimo, relatório semestral e relatório final.

As Diretrizes da CIOMS de 1993 estabeleceram parâmetros aplicáveis a todas as pesquisas internacionais. Nos comentários da Diretriz nº 2 “Informação essencial para os sujeitos potenciais de pesquisa” aparece a primeira menção que o

consentimento é um processo que apenas começa no primeiro contato com o sujeito potencial, como ficaria consolidado na versão de 2002 dessas diretrizes (ver abaixo).

Processo. A obtenção do consentimento informado é um **processo que se inicia quando o contato inicial é feito com um sujeito potencial e continua durante todo o curso do estudo**. Ao informar os sujeitos potenciais, por repetição e explicação, respondendo às suas perguntas enquanto surgem, e garantindo que cada indivíduo compreenda cada procedimento, a equipe de pesquisa não apenas obtém o consentimento informado mas também manifesta profundo respeito por dignidade dos sujeitos¹³.

Na Diretriz nº 3 “Obrigações aos investigadores acerca do consentimento informado”, o investigador tem o dever de [...] **renovar o consentimento** informado de cada sujeito **se houver mudanças materiais nas condições ou procedimentos** da pesquisa”. Nos comentários dessa Diretriz nº 3, está a explicação seguinte:

Consentimento contínuo. **A autorização inicial deverá ser renovada quando alterações substanciais ocorrerem nas condições ou procedimentos da pesquisa**. Por exemplo, novas informações podem ter vindo à luz, a partir do estudo ou de fora dele, sobre os riscos e benefícios dos tratamentos sendo testados ou sobre alternativas a eles. Aos indivíduos deve ser dada essa informação. Em muitos ensaios clínicos, os dados não são divulgados para indivíduos e os investigadores até que o estudo seja concluído. Isto é eticamente aceitável se os dados são monitorados por uma comissão responsável pelos dados e monitorização da segurança [...] e um comitê de revisão ética ter aprovado a sua não divulgação¹³.

Na versão atual das Diretrizes da CIOMS (2002), aparece mais uma vez como o consentimento deve ser um processo ao longo da pesquisa e não apenas um requisito inicial; também esclarece quando o consentimento deve ser “renovado” (*renewing consent*, em inglês). Assim, nos comentários da Diretriz nº 4 “Consentimento informado individual”^{*} aparecem as recomendações:

Processo. Obtenção do consentimento informado é um **processo que se inicia quando o contato inicial é feito** com um sujeito potencial **e continua durante todo o curso do estudo**. Ao informar

¹³ Tradução nossa; grifos nossos.

os sujeitos potenciais, por repetição e explicação, respondendo às suas perguntas enquanto surgem, e garantindo que cada indivíduo compreenda cada procedimento, os investigadores obtêm seu consentimento informado e ao fazê-lo manifestam respeito por sua dignidade e autonomia [até aqui poucas modificações no texto em relação à versão anterior]. A cada indivíduo deve ser **dado quanto tempo for necessário para chegar a uma decisão**, incluindo o tempo para a consulta com os membros da família ou outros. O tempo e os recursos adequados devem ser reservados para os procedimentos de consentimento informado (CIOMS, 2002).

[...] **Renovando o consentimento. Quando as mudanças materiais ocorrerem nas condições ou nos procedimentos de um estudo, e também periodicamente em estudos de longo prazo, o pesquisador deve, uma vez mais buscar o consentimento informado dos sujeitos.** Por exemplo, novas informações podem ter vindo à luz, **tanto a partir do estudo quando de outras fontes, sobre os riscos ou benefícios de produtos a sendo testados ou sobre as alternativas a eles.** Aos sujeitos devem ser dadas essas informações prontamente. Em muitos ensaios clínicos, os resultados não são divulgados para sujeitos e investigadores até que o estudo esteja concluído. Isto é eticamente aceitável se um comitê de ética tiver aprovado sua não divulgação (CIOMS, 2002)¹⁴.

Na Diretriz nº 6, “Obtendo o consentimento informado: obrigações dos patrocinadores e investigadores”, lê-se com mais detalhes as duas determinações sobre as circunstâncias em que patrocinadores e investigadores têm o dever de renovar o consentimento:

[...]

- **renovar o consentimento informado de cada sujeito se existirem mudanças significativas nas condições ou procedimentos da pesquisa** ou se novas informações tornarem-se disponíveis que possam afetar a disposição dos sujeitos em continuar a participar; e,
- **renovar o consentimento informado de cada sujeito em estudos de longo prazo**, em intervalos pré-determinados,

mesmo se não houver mudanças no projeto ou nos objetivos da pesquisa (CIOMS, 2002)¹⁴.

As diretrizes da *ICH-E6* (1996) e as normas da Comunidade Européia – CE (CPMP/ICH/135/95), que são unificadas, também trazem definições novas, uma a respeito das responsabilidades dos *IRB*, ou comitês de ética em pesquisa, que devem “prover revisão contínua” do protocolo da pesquisa (item 1.31) (ICH, 1996; EMeA, 2006).

Entre as obrigações dos investigadores está que eles devem prontamente informar aos *IRBs* caso: ocorram alterações que “aumentem o risco dos sujeitos afetando significativamente a condução da pesquisa” (item 3.3.8.b), ou “novas informações que possam afetar adversamente a segurança dos sujeitos ou a condução da pesquisa” (item 3.3.8.d).

Outro tópico relevante (dessas normas harmonizadas) trata do consentimento em si:

[...] 4.8.2 O formulário de consentimento informado e qualquer outra informação escrita a ser prestada aos sujeitos devem ser revisados **sempre que novas informações importantes se tornem disponíveis e que possam ser relevantes para o consentimento do sujeito**. Qualquer formulário de consentimento informado e informação por escrito revisados devem receber a aprovação ou parecer favorável do *IRB* antes da utilização. **O sujeito ou seu representante legal do sujeito deve ser informado em tempo hábil, se surgirem novas informações que possam ser relevantes para a disposição do sujeito em continuar a participar da pesquisa**. A comunicação dessas informações deve ser documentada¹⁵.

Tanto a discussão do consentimento informado quanto a do formulário de consentimento informado e quaisquer outras informações escritas fornecidas aos pacientes devem incluir explicações sobre o seguinte:

[...] p) que o sujeito ou seu representante legal serão informados, em tempo hábil, se informações que possam ser relevantes para a

¹⁴ Tradução nossa; grifos nossos.

disposição do sujeito em participar da pesquisa se tornarem disponíveis (item 4.8.10)¹⁵

Finalmente, entre as obrigações do patrocinador está a de que ele deve atualizar a Brochura do Investigador quando nova informação significativa se tornar disponível (item 5.12.2).

No Canadá, a norma de pesquisa *TCPS* está atualmente em revisão. Na primeira versão (CANADÁ, 2010), ainda vigente, há uma nota de rodapé explicativa relatando que:

[...]
durante a preparação houve ampla discussão sobre a melhor maneira para se referir à decisão tomada pelo sujeito potencial da pesquisa de se participar na pesquisa. A frase frequentemente usada "**obter o consentimento informado**" foi rejeitada logo no início do debate porque "**obter**" implica que tomar o consentimento é a meta, enquanto que **eticamente o objetivo é capacitar o sujeito potencial para decidir livremente, com informações completas**, sobre se concorda em participar da pesquisa. Embora os rascunhos anteriores tenham utilizado tanto "escolha" quanto "consentimento", muitas vezes foi difícil ter certeza qual era o mais adequado nos diversos contextos¹⁶ [...]

Já a versão revisada de dezembro de 2009 do rascunho da 2ª edição (atualmente em discussão), apresenta modificações substanciais no capítulo sobre o consentimento livre e informado (CANADÁ, 2010). Entre elas aparece a ideia do consentimento como um **processo contínuo**, isto é, **o consentimento deve ser mantido durante todo o andamento do estudo**, nos seguintes termos¹⁶:

[...] Seção 2.D1. Condições gerais [do consentimento livre e informado]

[...] Artigo 2.4 Os pesquisadores devem fornecer aos sujeitos prospectivos ou terceiros autorizados, a divulgação completa e franca de toda informação relevante para o consentimento livre e informado. [...] o pesquisador ou seus representantes qualificados designados devem fornecer aos sujeitos prospectivos o seguinte:

[...] (d) Uma garantia que sejam livres para não participar, tenham o direito de desistir a qualquer momento sem prejuízo para seus

¹⁵ Tradução nossa; grifos nossos.

direitos precedentes e sejam dadas **oportunidades contínuas e significantes de decidir se continuam** ou não a participar;

[...] O Artigo 2.4(d) também exige que os pesquisadores verifiquem especificamente o **consentimento contínuo dos sujeitos com base em novas informações**.

[...] Tabela 1 - Informações adicionais que pode ser exigidas por alguns projetos

1. **Uma garantia que novas informações serão fornecidas** aos sujeitos de maneira oportuna sempre que **sejam relevantes para a decisão do sujeito em continuar** ou desistir da participação [na pesquisa]. [...]

No Documento das Américas (2005) afirma-se, a respeito do consentimento informado, que:

[...] 4.3.6 Todas as informações escritas ou documentos devem ser **revistos quando novas informações surgem**, as quais possam ser relevantes ao consentimento do sujeito. Essas informações devem ser aprovadas pelo comitê independente de ética, exceto quando for necessário eliminar perigos imediatos aos sujeitos ou quando as alterações envolverem apenas aspectos logísticos ou administrativos do estudo. As novas informações devem ser comunicadas ao sujeito ou seu representante legal autorizado **de forma oportuna**. A comunicação dessas informações deve ser documentada¹⁶.

Estipula-se, ainda, que “[...] durante a participação de um sujeito no estudo, ele ou seu representante legal autorizado deve receber uma cópia de quaisquer atualizações ao formulário [de consentimento] assinado e datado, assim como das informações escritas atualizadas fornecidas;.

Além disso, nos elementos do consentimento informado (item 4.4) afirma-se também:

[...] p) A comunicação oportuna ao sujeito ou seu representante legal autorizado de quaisquer novas informações surgidas que possam ser relevantes ao desejo do sujeito de continuar a participar do estudo¹⁷;

O Relatório do Comitê Internacional de Bioética em Consentimento da UNESCO (IBC) de 2008, afirma que os elementos principais que embasam o consentimento

¹⁶ Tradução nossa; grifos nossos.

são: a informação adequada fornecida pelo profissional de saúde aos pacientes e sujeitos de pesquisa; o entendimento adequado da informação fornecida; e a liberdade de consentir ou recusar uma intervenção proposta (UNESCO, 2008). No seu artigo 28, *in fini*, lê-se: “[...] Se novos métodos aparecerem (medicamentos, possibilidades cirúrgicas), então é necessário atualizar as informações dadas anteriormente e perguntar se há alguma mudança em termos de consentimento” (tradução nossa).

Finalmente, a Declaração de Helsinque (2008) também traz sutilmente uma sugestão da continuidade do processo de consentimento. No caso de pesquisas em que a incapacidade do sujeito é uma característica necessária, a inclusão é inadiável e na ausência de um representante para consentir, deve-se obter o consentimento para **continuar** na pesquisa assim que possível, por seu representante ou pelo próprio sujeito, se recuperada a capacidade física ou mental. Esse deslocamento do momento do consentimento, desde que aceito pelo comitê de ética que avaliou o protocolo, é um sinal que o consentimento é um processo mais que um requisito estanque no início da pesquisa (WMA, 2008).

5 Discussão

Na curta história da regulamentação da pesquisa em seres humanos muito se produziu a esse respeito na literatura biomédica. Não faltaram dados gerais, de caráter bibliométrico, na pesquisa realizada nas diversas fontes definidas anteriormente na metodologia. Observou-se que as palavras-chave (ou frases) e os descritores pesquisados sempre mostraram crescimento ao longo do tempo, o que revela interesse progressivo pelos temas da pesquisa em seres humanos. Houve uma discrepância desprezível nos resultados numéricos (na casa das unidades) visto que não foram exatamente iguais quando analisados por períodos longos ou ano a ano¹⁷.

O resultado da busca livre por palavras-chave e frases na base de dados NCBI-PubMed revelou um número crescente de ocorrências como já dito, numa proporção superior a 50% alcançando mais de 100% na década passada (Tabela 7).

Tabela 7: Ocorrências anteriores a 30 anos e nas últimas três décadas (NCBI-PubMed).

expressão	< 1981	1981-1990	1991-2000	2001-2010
<i>consent</i>	4.190	6.680	13.968	22.741
<i>informed consent</i>	3.791	6.114	12.358	18.711

É surpreendente que a primeira ocorrência da palavra ***consent*** é de 1905 e só em 1951, quase 50 anos depois, surgiu pela primeira vez ***informed consent*** (SHIELDS, 1905; PEYTEL, 1951). Também é notável as aparições **neste século** (2001) de ***reconsent*** e ***re-consent*** (e seus gerúndios como variações).

O resultado do levantamento de descritores na base de dados NCBI-PubMed apresentou mais de 227.297 ocorrências para “***clinical trial as topic***” e um total de 11.154.784 artigos para “***humans***”. Sob a lógica inclusiva (“E”), o primeiro representa cerca de 2% do total dos dois. Levando-se em conta que o levantamento pode estar sujeito a falhas metodológicas, a começar da falta de indexação dos artigos mais antigos e a parcialidade de se usar apenas um descritor como parâmetro, o número de artigos com o descritor “***clinical trials as topic***” dobrou na década atual em relação às duas décadas anteriores e mais que triplicou o que foi publicado do começo da indexação até 1980 (Tabela 8):

¹⁷ Quando se desmembrou a última década em dois períodos e os último cinco anos, ano a ano a soma dessas parciais era superior ao valor obtido para o período da década inteira.

Tabela 8: Ocorrências anteriores a 30 anos e nas últimas três décadas (NCBI-PubMed).

descriptor	< 1981	1981-1990	1991-2000	2001-2010
" <i>clinical trials as topic</i> "	33.170	45.089	42.719	106.321

Quase todos os descritores foram introduzidos entre a década de 1960 e 1970. A primeira ocorrência numa publicação do descritor "*human experimentation*" é de 1942, apenas cinco anos antes do mesmo ocorrer com o descritor "*humans*" (1947). A partir desses, os outros descritores foram paulatinamente surgindo até os últimos sub-descritores "*/ethics*", os mais recentes: "*clinical trials as topic/ES*" em 1979 e "*informed consent/ES*" em 1983. [o descritor "*bioethics*" foi introduzido em 1978 e a primeira ocorrência é de 1973!]

Nas pesquisas qualitativas realizadas para se obter as referências deste trabalho, a metodologia de cruzamento exaustivo foi adequada para o levantamento específico dos artigos, pois resultou em pequeno número de referências relevantes e pertinentes ao tema. Para um assunto mais amplo em que se estime encontrar maior número de citações ela pode ser muito complexa e difícil de manejar. Outra ressalva: no material obtido pelos levantamentos houve uma predominância de publicações sobre consentimento na prática clínica, por esse motivo, delimitou-se os achados àqueles cujo elementos inovadores eram também aplicáveis à pesquisa em seres humanos.

Das referências selecionadas observa-se que o consentimento do sujeito, uma das pedras fundamentais da ética da pesquisa em seres humanos, tem sido muito debatido mas nem sempre há uma posição unânime a seu respeito. Desde sua recomendação no Código de Nuremberg (1947), sua adoção dependeu de muitos outros determinantes devido à relutância dos operadores da ciência biomédica em admitir que o sacrifício individual não pudesse ser justificado por um suposto benefício coletivo.

Alguns ainda fazem objeções ao consentimento. O'Neill (2003), por exemplo, discute algumas limitações do consentimento informado e afirma que é muito difícil um paciente exercer plenamente sua liberdade ao consentir. Isso se percebe pelo seu oposto: sua liberdade em rescindir o consentimento. No caso de um tratamento cirúrgico, por exemplo, a rescisão do consentimento não desfaz o procedimento já realizado nem restitui um órgão removido. Segundo ele, "[...] num mundo ideal, se os

pacientes podem fazer uma escolha, então eles devem ser capazes de rescindí-la. [...] Às vezes isso é possível, por exemplo, ao rescindir a decisão de participar numa pesquisa clínica” (tradução nossa).

Outros, como Loftus e Fries (2008), sustentam que o consentimento pode ser indesejável e deve ser evitado, pois não traz benefícios ao paciente conhecer os inconvenientes de um novo tratamento se isso não for muito diferente do que se esperava no tratamento-padrão: isso poderia suggestionar o indivíduo a ter as reações adversas relatadas no consentimento. Truog et al. (1999) ponderam que há situações, como em estudos randomizados com grupo controle sob tratamento-padrão, ou em situações de tratamentos muito equivalentes, ou também em pesquisas no atendimento de emergência, por exemplo, que o consentimento não seria necessário, desde que essa condição de dispensá-lo tivesse sido ratificada por um comitê de ética em pesquisa.

Exceções à parte, a maioria da literatura é favorável ao consentimento dos sujeitos. Ainda que possam existir limitações ao consentimento, sua existência é, do ponto de vista ético, um passo importante para o exercício da autonomia e a proteção da dignidade dos sujeitos. Por isso, muito ainda se discute sobre maneiras eficazes de fazer a informação chegar na quantidade, qualidade e forma adequadas ao melhor entendimento daqueles.

Antes mesmo de alcançar a esfera ética da pesquisa, deve-se levar em conta que na doutrina do Direito observa-se que

“[...] há um dever na medicina que deve ser obedecido pelo médico. Tem ele **o dever de informar o paciente, ou sua família, de seu estado, da metodologia e técnica a serem utilizadas, dos riscos e possibilidades de cura [...]**” (VENOSA, 2003b).

Aqui se delimita o objetivo deste trabalho: discutir, à luz da bioética, o **consentimento contínuo** que se renova no curso de uma pesquisa em seres humanos, indo além de uma simples assinatura do sujeito após uma informação pontual.

A noção de que consentir continuamente é necessário provém do próprio conceito de consentimento onde está implícito que o sujeito deve receber informações sobre a pesquisa clínica e entendê-las antes de aceitar ou anuir sua participação. Assim, novas informações com potencial para interferir na natureza da

pesquisa devem ser apresentadas ao sujeito, por este compreendidas e, então, novo consentimento obtido para seguir adiante. Resgatando-se a ideia da **assimetria na relação entre pesquisador e sujeito da pesquisa** mostrada por Hossne (2002), nada melhor do que um processo contínuo de nivelamento, para cima, da informação disponível, renovando o respeito e a proteção ao sujeito.

De fato, é importante ressaltar que a pesquisa em seres humanos é uma atividade muito complexa e peculiar, até mesmo delicada. Nessa situação, o sujeito de pesquisa abre mão de seguir um tratamento conhecido em troca de um benefício coletivo. O novo conhecimento que será gerado com sua contribuição nem sempre poderá ser usufruído por ele mesmo. Por esse motivo, participar de uma pesquisa clínica é uma renúncia temporária e condicionada de um direito (de se tratar) que só se justifica se as premissas que determinaram aquela decisão continuarem as mesmas.

A renúncia do sujeito é motivada por um sentimento de altruísmo e foi constatada, recentemente, por Wendler et al. (2008) num estudo de tratamento do HIV, em sujeitos da **Argentina, Brasil e Tailândia**. Nesse estudo, houve alta concordância dos participantes em manifestar a crença de estarem dando uma contribuição para a sociedade (cerca de 90%), sentirem orgulho de sua participação na pesquisa (acima de 83%) e, mais impressionante, acreditarem que, como pacientes com HIV, teriam a obrigação de participar em pesquisas (acima de 79%).

Ao convidar um indivíduo doente para integrar uma pesquisa, deixando de lado o tratamento médico específico a que tinha direito, tem-se o dever de compartilhar com ele tudo o que se sabe a respeito daquela proposta e do contexto em que ela se insere: outras pesquisas e novos achados podem desatualizar as bases do tratamento ou mesmo da proposta feita anteriormente. Em novas condições, sua decisão também pode diferir daquela tomada anteriormente, mesmo porque o sujeito tem o direito de retirar seu consentimento a qualquer momento (Resolução CNS 196/96, IV.1,f).

Assim, o consentimento do sujeito é um elemento essencial para se **iniciar** uma pesquisa clínica mas pode não ser suficiente para mantê-lo nela **ao longo do tempo**. Isso significa que a tomada do consentimento dos sujeitos no **início**, por si só, não basta para validar **todo curso** da pesquisa clínica sob o ponto de vista ético. Segundo Beecher (1966), “[...] um experimento é ético ou não por princípio; ele não

se torna ético a *posteriori* – os fins não justificam os meios. Não existe distinção ética entre fins e meios.”

Ao se analisar o vocábulo “consentimento” de acordo com o dicionário Houaiss (2001), vê-se que entre seus significados um é coincidente com o que se expôs anteriormente:

consentimento: ato ou efeito de consentir.

1- manifestação favorável a que (alguém) faça (algo); permissão, licença; [...]

2- manifestação de que se aprova (algo); anuência, aquiescência, concordância; [...]

3- tolerância, condescendência; [...]

4- uniformidade de opiniões, concordância de declarações, acordo de vontade das partes para se alcançar um objetivo comum.

Isso se reforça quando se analisa o verbo “consentir”, que é “[...] dividir determinado sentimento com, ser de igual opinião, sentimento ou conduta, decidir de comum acordo, **sentir ao mesmo tempo**, simpatizar com [...]”. Assim, o significado de consentimento pode ser **sentir ou ter a mesma opinião e ao mesmo tempo que outrem**.

Interessante notar que na literatura analisada, Lidz, Appelbaum e Meisel (1988) ao sugerirem de forma inovadora o “consentimento processo” para a prática clínica, afirmaram que ele requereria diálogo contínuo do médico com o paciente, aproximando ambos e aumentando o vínculo entre eles (portanto, haveria mais **sentimento** nessa relação). A transposição dessa ideia para pesquisa parece ser bem bastante viável pois a relação investigador-sujeito pode ser até mais duradoura quando comparada com sua equivalente no atendimento médico, particularmente numa instituição de ensino e pesquisa.

Wendler e Rackoff (2002), fizeram um rol abrangente de possibilidades de exercício do consentimento contínuo. Sua sistematização das quatro modalidades (reconsentimento, consentimento contínuo propriamente dito, reafirmação da disposição em participar e discordância) serve como um roteiro para dirigir os operadores da pesquisa em seres humanos por essa nova forma de agir em relação aos sujeitos.

Por outro lado, Mueller e Instone (2008) inovaram agregando o “consentimento implícito” como outra modalidade de consentimento contínuo. Apesar da pequena amostra desse estudo (19 sujeitos), as autoras fizeram a primeira tentativa bem-sucedida de se confirmar, na prática, a ocorrência das modalidades do modelo de Wendler e Rackoff.

Dal-Ré et al. (2008) propuseram um algoritmo para ser usado em algumas situações práticas com hipóteses fechadas, que têm seu valor mas, como admitiram, foram uma limitação do seu artigo. Por outro lado, a sistematização de sua análise é válida para o futuro das pesquisas no tema do consentimento contínuo. Esquemas que dirigem o raciocínio lógico podem ser úteis na mudança de um modelo de comportamento, como é o caso do processo de consentimento em que tantos agentes atuam, cada um com sua perspectiva do problema. A simplificação de análise proposta por eles [avaliação da natureza da nova informação, do risco da exposição e da possibilidade de intervenção], embora limitante, pode facilitar o equacionamento das possibilidades de aplicação de um novo consentimento em linhas gerais.

Resnik (2009) alertou que nem sempre realizar um re-consentimento será uma tarefa fácil, portanto, deve haver equilíbrio por parte dos envolvidos nessa ação (sujeito, centro/investigador e CEP). Uma das dificuldades, de saída, pode ser contatar o sujeito, que pode estar inacessível ou não desejar ser alcançado fora das visitas programadas, até por motivos de privacidade. O sujeito pode, ainda, sentir-se confuso ou ansioso pelo contato inesperado, e mesmo perder a confiança em continuar na pesquisa por uma suspeita infundada de que se o procuram é porque existem “problemas”. Essa situação merece ser esclarecida exhaustivamente sob risco de abandono ou desistência antecipados do sujeito.

Por outro lado, ao ser contatado deve-se deixar claro que existe uma alternativa para o sujeito continuar no estudo. Caso contrário, cria-se um efeito inibidor da iniciativa do centro/investigador, reflexo de um receio de que ao convocar um sujeito para reconsentir possa haver risco dele simplesmente desistir de continuar na pesquisa. Esse conflito de interesses deve ser manejado adequadamente e supervisionado pelo CEP que deve determinar quando é mandatório realizar o reconsentimento, sem deixar isso a cargo da iniciativa voluntária do centro/investigador.

Observou-se, ainda, no material de literatura selecionado, que existem muitos estudos a respeito do consentimento em pesquisa sobre a compreensão do sujeito ou sobre as melhorias que o processo de obtenção ou os documentos de consentimento podem sofrer. Isso é positivo na medida que aumenta a percepção de todos os agentes da pesquisa em seres humanos que muito pode ser melhorado na atenção ao sujeito. As diversas publicações brasileiras e a peruana, selecionadas intencionalmente em maior número, mesmo não tratando especificamente do tema deste trabalho, mostraram qualidade e proposições merecedoras de destaque. Como muitas delas estão em inglês, favorece-se sua divulgação e aumenta-se notavelmente o universo de influência que podem exercer. Todos os esforços de aprimoramento da qualidade do consentimento em si e do seu processo [incluindo, aqui, o consentimento contínuo] ajudarão os sujeitos a tomar decisões mais conscientes e darão mais meios aos investigadores para responder às necessidades e eventuais de todos os envolvidos, garantindo maior integridade ao processo (AGRE et al., 2002). Cabe também, com base nas sólidas colocações de Agre et al. (2002), louvar o esforço de realização dessas pesquisas, cuja metodologia qualitativa é elaborada e a aceitação muito lacônica pelos envolvidos [por se tratarem muitas vezes de “pesquisas sobre pesquisas” dependem dos elementos de outras para sua casuística e sobrepondo “consentimento sobre consentimento”, algo realmente complexo].

O consentimento é reconhecido como um princípio ético da pesquisa por mais de um século (HUMAN; FLUSS, 2001; BEAUCHAMP; FADEN, 2005). É surpreendente, portanto, se notar que historicamente o “consentimento” apareceu antes em uma **norma de pesquisa em seres humanos** do que em qualquer **artigo** indexado pelo NCBI-PubMed para a **prática médica**. Assim, o “inequívoco consentimento” da diretriz do Ministério para Assuntos Religiosos, Educacionais e Médicos da Prússia (VOLLMANN, 1996) foi a mais antiga referência a esse instituto no material selecionado. Depois disso, em 1905, observou-se o primeiro artigo sobre a proteção que o consentimento poderia dar ao cirurgião contra uma ação judicial (SHIELDS, 1905). O desenvolvimento do conceito de consentimento certamente deve muito a alguns autores como Alexander e Ivy, mas é inegável o caráter pioneiro das normas, nesse em particular.

No caso do tema deste trabalho, aliás, as normas éticas de pesquisa também foram inovadoras em se antecipar a necessidade do **consentimento contínuo**

como uma atividade inerente à pesquisa, ainda que essa expressão não apareça explicitamente em nenhuma delas atualmente vigente. Nas Diretrizes da CIOMS de 2002 estão as explicações mais detalhadas e explícitas desse conceito.

Todas as normas citadas, **sem exceção** (Diretrizes da CIOMS de 1993 e 2002; ICH-E6, 1996; Guideline for Good Clinical Practice – EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2006; TCPS-1 – Canadá, 1998; Documento das Américas - OPAS, 2005; UNESCO, 2008; Declaração de Helsinque, 2008; revisão da TCPS-2 – Canadá, 2010) contém elementos conceituais da necessidade ou exigência de um **processo contínuo de consentimento**. A primeira citação literal dessa expressão está no rascunho da revisão em andamento na nova diretriz canadense (CANADÁ, 2010).

Adotando-se o modelo de Wendler e Rackoff (2002), modificado por Mueller e Instone (2008), observa-se que as cinco modalidades de consentimento contínuo são aplicáveis pois aparecem esparsamente distribuídas desde as primeiras normas norte-americanas e suas versões recentes (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1981a; _____, 1981b).

É importante ressaltar que a norma brasileira vigente, a Resolução CNS 196/96 (BRASIL, 1996), **prevê o instituto do consentimento contínuo e não precisa de adaptações para contemplar sua aplicação imediata no estudos em andamento e futuros no Brasil**. A referida resolução se mostra abrangente, antecipando a tendência de que novas informações ou achados, particularmente envolvendo a segurança do sujeito, devam ser atualizados ao sujeito. Entre as normas complementares, destaca-se a Resolução CNS nº251/97 (BRASIL, 1997) por também trazer obrigações ao investigador para acompanhar os achados ao longo da pesquisa e para atualizar CONEP, CEP e autoridade sanitária.

5.1 Consentimento contínuo em situações práticas

Com base nos elementos apresentadas, elaborou-se, a título de ilustração, algumas hipóteses de aplicação prática do consentimento contínuo na pesquisa clínica de novos medicamentos.

5.1.1 Hipótese 1: Informação nova a respeito do medicamento¹⁸

5.1.1.1 Informação negativa

Informação nova: reação adversa observada naquela, em outra pesquisa ou no uso comercial aprovado do medicamento.

Exemplos: uso da eritropoetina humana recombinante em casos de quimioterapia para o câncer; ou, uso de imunomoduladores para tratamento artrite reumatóide. Os resultados em outros estudos mostram que o uso do medicamento ativo provocou aumento de risco de recorrência/recidiva da neoplasia primária ou aparecimento de outra neoplasia.

Situação: o sujeito deve decidir se quer continuar na pesquisa atual (considerando que irá avaliar sua própria situação de saúde), sabendo-se que, como medida preventiva desses riscos, terá de se submeter a controles diagnósticos mais frequentes.

5.1.1.2 Informação positiva

Informação nova: resposta positiva ao uso do mesmo medicamento, com novo registro para uso comercial. O medicamento é registrado e passa a estar disponível comercialmente com base em resultados positivos obtidos em pesquisas recentemente divulgadas.

Exemplo: aprovação do uso da monoterapia durante o curso de um estudo com a associação medicamentosa para o tratamento da mesma patologia. Obtém-se o registro para uso comercial, com os resultados favoráveis do uso em monoterapia, por exemplo, de um broncodilatador ou um anti-hipertensivo. O sujeito, contudo, está num estudo duplo-cego e comparativo de uma associação do mesmo medicamento com outro que foi o comparador (menos eficaz) naquela pesquisa que serviu de base para o registro da monoterapia. Surge, então, a opção de passar a usar a monoterapia imediatamente, pois, no estudo em que está, pode tanto pertencer ao

¹⁸ A continuidade da pesquisa depende, a princípio, de não enquadramento no item V.3 da Resolução CNS 196/96 ou no item III.2.g da Resolução CNS 251/97. Esses preveem a proteção do sujeito pela suspensão precoce com interrupção de terapia arriscada ou manutenção daquela comprovada.

grupo do medicamento quanto daquele comparador, cujo resultado foi inferior no estudo de registro da monoterapia.

Situação: o sujeito deve decidir se quer continuar na pesquisa comparativa com a nova associação ou se pretende sair dela para adotar a monoterapia, imediatamente se beneficiando do que se sabe.

5.1.2 Hipótese 2: Informação nova sobre um comparador

5.1.2.1 Informação negativa

Não há diferenças com o que foi apresentado na hipótese 5.1.1.1 (acima).

5.1.2.2 Informação positiva

Informação nova: resposta positiva ao uso do comparador em outra pesquisa; mudança de um padrão de tratamento com mais um novo esquema terapêutico com o comparador ou com outro medicamento concorrente; registro sanitário para uso comercial nas duas situações.

Exemplo: uso de quimioterapia na mesma indicação. Anuncia-se o registro e a disponibilidade imediata para uso comercial do comparador ou de outro produto concorrente com base em resultados favoráveis e superiores ao padrão de tratamento mas ainda não se sabe se também ao da pesquisa em andamento.

Situação: o sujeito deve optar por se quer continuar na pesquisa ou se pretende sair dela para adotar outro tratamento.

Observação: nas duas situações de informação positiva acima (5.1.1.2 e 5.1.2.2) o risco de desistência parece alto, mas o sujeito, alertado pelo investigador, deve levar em conta sua própria situação de saúde antes de decidir. Nem sempre a opção fora da pesquisa, por idiosincrasia, será a mais adequada.

5.1.3 Hipótese 3: Sujeito readquire capacidade

5.1.3.1 Maioridade

Informação nova: um sujeito adolescente alcança a maioridade durante uma pesquisa.

Exemplo: estudos de longo prazo em endocrinologia (para hormônio do crescimento ou diabetes melito), em que o sujeito opina sobre sua inclusão e andamento no estudo desde o começo ou a partir do momento que alcança entendimento.

Situação: um novo consentimento deve ser obtido, dessa vez do próprio sujeito, que deverá decidir se quer continuar na pesquisa ou se pretende sair dela. Deve-se reapresentar o termo de consentimento livre e esclarecido completo e obter também assinatura.

5.1.3.2 Incapacidade transitória

Situação inicial: sujeito incluído numa pesquisa em situação de emergência ou durante incapacidade temporária.

Informação nova: o sujeito retoma sua capacidade de decidir no curso da pesquisa.

Exemplo: uso de antibiótico/quimioterápico/outro durante um choque grave com inconsciência; doença psiquiátrica com incapacidade transitória.

Situação nova: o sujeito deve decidir se quer continuar na pesquisa ou se pretende sair dela. Deve-se apresentar o termo de consentimento livre e esclarecido completo como se fora para sua inclusão na pesquisa.

5.1.4 Hipótese 4: Emenda de protocolo

Informação nova: o protocolo da pesquisa é modificado e cabe re consentimento.

Exemplo: ocorre acréscimo de novas avaliações ou exames laboratoriais ou outras atividades que podem interferir na decisão do sujeito em continuar participando do estudo.

Situação: o sujeito deve decidir se quer continuar na pesquisa ou se pretende sair dela. O TCLE a ser apresentado é a versão nova aprovada pelo CEP da instituição.

5.1.5 Hipótese 5: Consentimento progressivo ou dinâmico

5.1.5.1 Limitação de informações ao sujeito no início da pesquisa

Situação: os sujeitos não podem ter acesso aos detalhes do escopo da pesquisa para não comprometer sua validade. Essa característica foi aceita e o estudo aprovado pelo CEP.

Exemplo: pesquisas em sociologia, psicologia ou metodologia de pesquisa.

Nova situação: a Resolução CNS nº 196/96 (item IV.3.f) e as diretrizes da CIOMS de 2002 (comentários à Diretriz nº 6) preveem a possibilidade de que uma pesquisa, por questões metodológicas, não possa revelar suas intenções reais aos

sujeitos, pelo menos no início, no momento consentimento. Se assim não proceder, a pesquisa seria invalidada tecnicamente por causar um viés na atitude do sujeito distorcendo o objeto da pesquisa. É o caso de pesquisas envolvendo a psicologia do comportamento ou mesmo pesquisas sobre o próprio consentimento. Dessa maneira, o sujeito deve consentir sua inclusão e permanência desinformada dos propósitos da pesquisa até que seu conhecimento não interfira nos dados a serem coletados numa próxima fase ou na conclusão da pesquisa. Assim que possível, conforme previsto no protocolo e aprovado pelo CEP, serão fornecidas todas as informações omitidas anteriormente.

5.1.5.2 Inovação metodológica

Situações: metodologia desenvolvida mais recentemente pode ser usada no diagnóstico de um espécime (DNA, amostra de tecido, etc.) coletado anteriormente e armazenado; novo acompanhamento de uma amostra de sujeitos para observar a evolução de um parâmetro (de qualquer natureza biológica ou social).

Exemplos: novo antígeno de superfície para um anticorpo monoclonal em oncologia; reavaliação da condição de evolução profissional/econômica de uma amostra anterior.

Nova situação: reconvocação dos sujeitos para que deem outro consentimento para se proceder à análise ou se reintroduzir na nova pesquisa. Esses estudos podem avaliar a eficácia dessa reconvocação por meio de um **índice de reconsentimento** (MORAHAN et al., 2006).

5.2 Papel dos agentes da pesquisa

O consentimento contínuo não é uma idéia nova, visto que está presente em diversas normas de pesquisa internacionais, de forma expressa ou implicitamente, desde os anos 80; no Brasil, como vimos, a Resolução CNS 196/96 também faz essa exigência (BRASIL, 1996). Ainda assim, pouco vezes essa medida é aplicada de maneira eficaz, em especial na pesquisa de novos medicamentos em que, frequentemente, surgem novos achados ou descobertas, positivas ou negativas, sobre o medicamento, seu comparador ou outro. Essas novas informações podem invalidar a pesquisa em andamento, ou modificá-la, por uma emenda ao protocolo, dependendo da relevância das alterações necessárias para sua continuidade.

A **iniciativa** de promover um novo consentimento pode vir de muitos lados: por exigências éticas ou legais; por iniciativa do patrocinador, do investigador e do comitê de ética; e, ou até desencadeada pelo próprio sujeito. Uma nova versão do protocolo ou do TCLE produzidas pelo patrocinador ou pelo investigador são os exemplos mais comuns; assim que aprovadas pelo CEP da instituição, solicita-se o reconsentimento pelo sujeito. O investigador e a instituição também devem ter a iniciativa de reaplicar um consentimento, formal ou informalmente, nos estudos mais longos [os sujeitos podem se esquecer dos detalhes da pesquisa que estão participando] e sempre que houver atualizações de segurança dos medicamentos em pesquisa.

Além disso, o sujeito, ao dar sinais de não cooperação, está manifestando desconforto em seguir adiante na pesquisa. Uma nova interação num processo de consentimento informal pode reafirmar sua disposição em continuar ou concluir pela sua discordância ou desistência. Vale lembrar que o abandono de um estudo é diferente de uma desistência. Na primeira circunstância, interrompe-se abruptamente a participação do sujeito e seus dados podem ter lacunas relevantes, não só quanto à eficácia, mas particularmente quanto à segurança. No caso de uma desistência, uma atitude mais **amigável e cooperativa**, o sujeito pode admitir que, mesmo sem continuar a fazer as visitas e avaliações periódicas da pesquisa (às vezes, o motivo da desistência), ele está disposto a contribuir mantendo contato por telefone, por exemplo. Essa alternativa preserva as informações de eficácia e de segurança **pós-estudo**, que podem ser bastante conclusivas e relevantes até para o sujeito.

De qualquer maneira é muito importante que o consentimento contínuo seja aplicado sempre que devido. Isso só se tornará rotina com sua maior divulgação e com o acultramento adequado dos agentes da pesquisa clínica em seres humanos. Não se pode admitir que sua aplicação seja limitada pela acomodação, ou pior, pelo preconceito ou pela resistência. Todos os envolvidos tem que agir com motivação, flexibilidade, agilidade, pró-atividade para dar-lhe início, analisá-lo e implementá-lo imediatamente, em benefício e respeito aos sujeitos, dentro dos preceitos bioéticos.

Um dos obstáculos à implementação do consentimento contínuo é o quanto essa prática aumenta a complexidade e o custo do projeto, pelo tempo e esforço a ser dedicado a ela. Morahan et al. (2006) constataram um aumento de complexidade (tempo e custos associados) ao aplicar o re consentimento num estudo em ciências sociais (evolução de carreira) realizado com professoras universitárias de medicina e odontologia num período de 10 anos. Devido às mudanças de composição dos Comitê de Ética das instituições e ao surgimento de novas exigências nesse período, solicitou-se o re consentimento para a participação dos sujeitos que responderiam aos questionários posteriores. Por esse motivo, houve a necessidade de desviar recursos humanos e fundos destinados à coleta de dados para cobrir os custos de obtenção do re consentimento.

Segundo Shalala (2000), ex-Secretária da Saúde dos Estados Unidos (gestão de Bill Clinton) o custo da proteção dos pacientes deve ser calculado e provisionado de acordo com essa necessidade (SHALALA, 2000). A partir disso infere-se que o impacto de custo poderá ser maior no começo da adoção da prática do re consentimento como costuma acontecer com novas medidas administrativas. Conforme isso se torne uma rotina, o esforço e recursos necessários serão naturalmente incorporados aos projetos de pesquisa no futuro. Mesmo havendo aumento de custo, a adaptação à ética e à bioética do novo modelo deve prevalecer.

Por fim, cabe discutir, no Brasil, o papel da CONEP e dos CEPs nessa nova modalidade de consentimento. Como representantes da sociedade civil, ambos exercem o controle social da pesquisa em seres humanos e são a esfera decisória das questões relacionadas à proteção aos sujeitos, além de o CEP ser co-responsável pela pesquisa após aprová-la (Resolução CNS nº196/96, IX.4) e ter por obrigação acompanhar o desenvolvimento da pesquisa (VII.13.d) e receber denúncias e adaptar novo consentimento (VII.13.f).

A Resolução CNS 196/96 prevê que os CEPs têm a atribuição de revisar o protocolo da pesquisa “de modo a garantir e resguardar a integridade e os direitos dos voluntários participantes nas referidas pesquisas” (item VII.13.a). Na prática, os CEPs revisam mais que o protocolo, entre outros documentos, também o TCLE. Como este é a fonte principal das informações que influirão diretamente na decisão do sujeito, cumpre seu papel como previsto na norma acima; qualquer omissão no TCLE poderia provocar um sério vício no consentimento.

O “Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa” (Brasil, 2007) também contém recomendação para que o processo de consentimento seja mais do que simplesmente a obtenção da assinatura do sujeito. Nesse documento, ressalta-se a importância do pleno esclarecimento do sujeito para que o consentimento seja adequado:

[...] 9.5 Avaliação do processo de obtenção do consentimento

O CEP deve realçar a importância do processo de consentimento livre e esclarecido e não só a assinatura do Termo de Consentimento, que somente deverá ser obtida após o sujeito da pesquisa estar suficientemente esclarecido de todos os possíveis benefícios e riscos e fornecidas todas as informações pertinentes à pesquisa.

[...] A assinatura do TCLE constitui apenas um momento do processo de consentimento e não obrigatoriamente o momento final, uma vez que todo consentimento, além de livre e esclarecido, também é renovável e revogável.

Por outro lado, os CEPs também devem “[...] desempenhar papel consultivo e educativo, fomentando a reflexão em torno da ética na ciência [...]” (item VII.13.e) (BRASIL, 1996). O exercício mais efetivo desse papel educativo pelos CEPs nos cursos de medicina, trazendo à luz as questões envolvendo a pesquisa em seres humanos, é uma das boas perspectivas para mudar esse ponto fraco na formação ética do médico, como apontado por Sechinato (2006).

A introdução do consentimento contínuo como nova prática na pesquisa em seres humanos exige mudanças: “reconstruir as relações entre profissionais e pacientes e entre pesquisadores e participantes de pesquisa nesta nova perspectiva. O resgate de relações que sejam efetivamente solidárias é o desafio proposto” (GOLDIM, 2002).

Finalmente, sugere-se que a mudança no processo de consentimento com a introdução do **consentimento contínuo**, comece por meio de uma atualização normativa, numa norma complementar específica a esse fim, mais detalhada e explicativa. A partir daí, o sistema CONEP-CEPs passaria a exercer seu papel educativo retreinando os profissionais de saúde dos centros de pesquisa, coordenadores e investigadores. Em paralelo, diante das novas exigências exaradas na norma, outros interessados, como as entidades de fomento e as empresas patrocinadoras também assumiriam a observância desse novo processo.

O consentimento contínuo pode vir a ser um instrumento de maior comprometimento, adesão e responsabilidade mútua entre as partes envolvidas na pesquisa em seres humanos: sujeitos, investigadores/CEPs e patrocinadores; também pode se tornar um novo impulso à profissionalização dos centros. Em meio à dinâmica e ao incremento da produção da pesquisa em seres humanos, o consentimento contínuo parece ser a medida certa para atualizar os sujeitos no mesmo ritmo.

6 Conclusão

Mais de meio século depois do julgamento de Nuremberg, o consentimento está presente em debates acadêmicos tanto para a pesquisa quanto para a prática médica. Apesar da força desse mandamento moral, ainda existe espaço para aperfeiçoamentos e melhorias visando a proteção de sujeitos e pacientes.

Na pesquisa clínica, o consentimento deve ser o ato inaugural da participação do sujeito. Nenhum procedimento deve ser realizado antes disso, sob risco de invalidação dos dados ou até imposição de sanções àqueles que a promovem ou patrocinam sua realização. Em princípio, nada justifica a falta de consentimento; nenhum suposto benefício, individual ou coletivo, é aceitável quando um indivíduo desconhece estar sendo submetido a uma intervenção nova e dissimulada sobre sua saúde.

Consentir significa aceitar, decidir e concordar de forma consciente, sem vícios e mediante liberdade para refletir, sobre a possibilidade de participar numa pesquisa clínica. A informação que serve de base a essa decisão deve ser explicada ao sujeito de forma a lhe dar a oportunidade de ser esclarecido sobre o que se trata a pesquisa, na medida do seu entendimento, para que tome a decisão que lhe pareça melhor. Essa decisão deve ser livre de cerceamento, coerção ou ameaças, caso recuse integrar a pesquisa que se propõe. Também não se admite que o consentimento seja dado mediante a oferta de vantagens excepcionais de qualquer natureza, a não ser aquelas relacionadas e necessárias à pesquisa em questão.

Ainda que não seja objeto de muitas controvérsias, o consentimento em pesquisa merece passar por inovações. Nos últimos anos, alguns artigos discutiram o caráter de continuidade do consentimento dado por um sujeito no início de uma pesquisa clínica de desenvolvimento de novos medicamentos. Esses autores alegaram que durante o andamento da pesquisa, diante de novas informações acerca daquele novo medicamento ou sobre seus concorrentes, seria necessário atualizar os sujeitos e dar-lhes a oportunidade de consentir novamente sua participação na pesquisa. Essas novas informações poderiam ter caráter positivo, neutro ou negativo para o sujeito em si, mas mereceriam sua reconsideração para um novo procedimento de consentimento.

Com a crescente disponibilidade de novas alternativas terapêuticas e a intensa dinâmica no desenvolvimento de novos medicamentos, o consentimento contínuo

surge como uma responsabilidade inerente a todos os envolvidos em pesquisa clínica de novos medicamentos. Pouco conhecido e aplicado na prática, apesar de previsto em normas e diretrizes de pesquisa no Brasil e em outros países, diminui de forma eficaz a assimetria das relações entre investigadores e sujeitos de pesquisa.

É urgente tornar o consentimento contínuo uma prática rotineira na pesquisa clínica de novos medicamentos, em respeito aos sujeitos que nela participam. Essa é uma responsabilidade inadiável de seus operadores, pois permitirá novas oportunidades de reflexão sobre os benefícios esperados e os riscos aceitáveis nas pesquisas.

Referências

- Agre P, Rapkin B, Dougherty J, Wilson R. Barriers encountered conducting informed consent research. *IRB*. 2002;24:1-5.
- Ainslie DC. Principlism. In Post SG., editor chefe. *Encyclopedia of bioethics*. 3ª ed. New York: Thomson; 2004.
- Alexander L. Medical science under dictatorship. *N Engl J Med*. 1949;241:39-47.
- Appelbaum PS, Lidz CW, Grisso T. Therapeutic misconception in clinical research: frequency and risk factors. *IRB*. 2004;26:1-8.
- Araújo DVP, Zoboli ELCP, Massad E. Como tornar os termos de consentimento mais fáceis de ler? *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56:151-6.
- Arnold RM, Lidz CW. Clinical aspects in consent in healthcare. In Post SG., editor chefe. *Encyclopedia of bioethics*. 3ª ed. New York: Thomson; 2004.
- Baú MK. Capacidade jurídica e consentimento informado. *Bioética*. 2000;8:285-96.
- Bhattacharya S, Brimnes N. Introduction: simultaneously global and local: reassessing smallpox vaccination and its spread, 1789–1900. *Bull Hist Med*. 2009;83:1–16.
- Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 6ª ed. New York: Oxford University Press; 2009. 432 p.
- Beauchamp TL, Faden RR. Informed Consent. In Post SG., editor chefe. *Encyclopedia of bioethics*. 3ª ed. New York: Thomson; 2004.
- Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966;274:1354-60.
- Berg JW, Appelbaum PS, Lidz CW, Parker, LS. *Informed consent: legal theory and clinical practice*. 2ª ed. New York: Oxford University Press; 2001. 340p.
- Informed consent: ethical, legal, and medical implications for doctors and patients who participate in randomised clinical trials. *Br Med J*. 1983;286:1117-21.
- Bosk CL. Obtaining voluntary consent for research in desperately ill patients. *Med Care*. 2002; 40:V64–V68.
- Brasil. Lei nº 6.001, de 19 de dezembro de 1973 (Estatuto do Índio). Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6001.htm. Acessado em 6 de janeiro de 2010.
- _____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Câmara Técnica de Medicamentos. Resolução Normativa nº1/78. DOU, de 17 de outubro de 1978.
- _____. Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos. Portaria nº 16, de 27 de novembro de 1981. DOU, de 14 de dezembro de 1981.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 1, de 13 de junho de 1988. DOU, de 14 de julho de 1988.

_____. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm. Acessado em 6 de janeiro de 2010.

_____. Decreto nº 592, de 6 de julho de 1992. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1990-1994/D0592.htm. Acessado em 6 de janeiro de 2010.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 196, de 10 de outubro de 1996. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/1996/Reso196.doc>. Acesso em 10 de novembro de 2009.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1996. Disponível em: <http://www.conselho.saude.gov.br/resolucoes/1997/Reso251.doc>. Acesso em 31 de julho de 2010.

_____. Código Civil de 2002. Disponível em http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/2002/L10406.htm. Acessado em 6 de janeiro de 2010.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Manual operacional para Comitês de Ética em Pesquisa / Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. – 4ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2007. 138p.

_____. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde - 2005. Voluntário em pesquisa: informe-se para decidir! Disponível em: http://www.conselho.saude.gov.br/Web_comissoes/conep/aquivos/materiaeducativo/folder01.pdf. Acesso em 23 de julho de 2010.

_____. Revised draft 2nd edition of the Tri-Council Policy Statement: ethical conduct for research involving humans (TCPS). Disponível em <http://www.pre.ethics.gc.ca/eng/index/>. Acessado em 14 de fevereiro de 2010.

_____. Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans. Section 2 - Free and Informed Consent - 2005. Disponível em <http://www.pre.ethics.gc.ca/eng/policy-politique/tcps-eptc/section2-chapitre2/>. Acessado em 7 de janeiro de 2010.

CIOMS. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva: CIOMS; 1993.

_____. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. in collaboration with the World Health Organization (WHO). Geneva: CIOMS; 2002.

Dal-Ré R, Avedaño C, Gil-Aguado A, Graia D, Caplan AL. When should re-consent of subjects participating in a clinical trial be requested? A case-oriented algorithm to assist in the decision-making process. Clin Pharmacol Therap. 2008;83:788-93.

Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis.* 2004;189:930–7.

EMeA - European Medicines Agency. Guideline for Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). Versão de 2006. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. Acessado em 14 de fevereiro de 2010.

Estados Unidos da América. The Nuremberg Code. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law nr. 10 v.2. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949. p.181-4. Disponível em http://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/NTs_war-criminals.html . Acessado em 16 de junho de 2010.

_____. Federal Register, Vol. 39, NO. 105 part II —(Thursday, May 30, 1974). 45 CFR Part 46 - Protection of Human Subjects. <http://www.hhs.gov/ohrp/related.html>. Acessado em 4 de janeiro de 2010.

_____. Part X. Department of Health and Human Services. Office of the Secretary. 45 CFR Part 46 - Protection of Human Subjects. Fed Register. 1981;46:8390. Disponível em: <http://www.hhs.gov/ohrp/related.html>. Acessado em 4 de janeiro de 2010.

_____. Part IX. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. 21 CFR Part 50 - Protection of Human Subjects. Fed Register. 1981;46:8951. Disponível em: <http://www.hhs.gov/ohrp/related.html>. Acessado em 4 de janeiro de 2010.

Faden RR, Beauchamp TL, King NMP. A history and theory of informed consent. New York: Oxford University Press; 1986. 392p.

Freitas CBD, Lobo M, Hossne WS. Oito anos de evolução: um balanço do sistema CEP-Conep. *Cadernos de Ética em Pesquisa.* 2005;16:20-30.

Friedman M, Friedland GW. *Medicine's 10 greatest discoveries.* New Haven: Yale University Press; 1998. 263p.

Goldim JR. O consentimento informado numa perspectiva além da autonomia. *Rev AMRIGS.* 2002;46:109-16.

Goldim JR, Pithan CF, Oliveira JG, Raymundo MM. O processo de consentimento livre e esclarecido em pesquisa: uma nova abordagem. *Rev Assoc Med Bras.* 2003;49:372-4.

Gracia D. *Fundamentos de bioética.* 2ª ed. Coimbra: Gráfica de Coimbra 2; 2007. 817p.

Hazelgrove J. The old faith and the new science: the Nuremberg code and human experimentation ethics in Britain, 1946–73. *Soc Hist Med.* 2002;15:109-35.

Hochhauser M. Consent comprehension in the 21st century: what is missing. *DIJ*. 2008;42:375-84.

Hossne WS. Consentimento: livre e esclarecido. *Cadernos de Ética em Pesquisa*. 2002; 5:3.

Hossne WS. Bioética: princípios ou referenciais. *Mundo da Saúde*. 2006;30:673-6.

Hossne WS. Dos referenciais da bioética: a vulnerabilidade. *Boethikos*. 2009;3:41-51.

Houaiss A, Villar MS. *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*. 1ª ed. Rio de Janeiro: Objetiva; 2001. 2925p.

Human D, Fluss SS. The World Medical Association's declaration of Helsinki: historical and contemporary perspectives. 2001. Disponível em http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki/draft_historical_contemporary_perspectives.pdf. Acessado em 11 de janeiro de 2010.

ICH - International Conference on Harmonisation-ICH. Guideline for good clinical practice - E6(R1). Step 4 version (10 June 1996). Disponível em <http://www.ich.org>. Acessado em 3 de junho de 2010.

Katz J. Human sacrifice and human experimentation: reflections at Nuremberg. 1996. Disponível em http://digitalcommons.law.yale.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1006&context=ylops_papers. Acessado em 11 de janeiro de 2010.

Lidz CW, Appelbaum PS, Meisel A: Two models of implementing informed consent. *Arch Intern Med* 1988;148:1385-9.

Loftus EF, Fries JF. The potential perils of informed consent. *MJM*. 2008;11:217-8.

Lorenzo C. O consentimento livre e esclarecido e a realidade do analfabetismo funcional no Brasil: uma abordagem para a norma e para além da norma. *Rev Bioética*. 2007;15(2):269-82.

Lyons AS, Petrucelli RJ. *Medicine: an illustrated history*. New York: Abrahams, 1987

McKneally MF, Martin DK. An entrustment model of consent for surgical treatment of life-threatening illness: perspective of patients requiring esophagectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120:264-9.

Meneguim S; Zoboli ELCP; Domingues RZL; Nobre MR; César LAM. Entendimento do termo de consentimento por pacientes partícipes em pesquisas com fármaco na cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94: 4-9.

Miranda VC et al. Como consentir sem entender? *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55:328-34.

Moderno LFO. Pacientes e profissionais da saúde como sujeitos de pesquisa clínica hipotética. Adesão, motivação e compreensão do projeto. [dissertação]. São Paulo: Centro Universitário São Camilo; 2008. 101p. Mestrado em Bioética.

Morahan PS, Yamagata H, McDade SA, Richman R, Francis R, Odhner VC. New challenges facing interinstitutional social science and educational program evaluation research at academic health centers: a case study from the ELAM Program. *Acad Med.* 2006; 81:527–34.

Mueller MR, Instone S. Beyond the informed consent procedure: continuing consent in human research. *Cien Saude Colet.* 2008;13:381-9.

O'Neill O. Some limits of informed consent. *J Med Ethics* 2003;29:4–7.

OPAS. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas. 2005. 88p. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf. Acessado em 26 de fevereiro de 2010.

Pessini L, Hossne WS. Consentimento? Por que livre e esclarecido? *Bioethikos.* 2009;3:155-7.

Peytel A. Necessity of informed consent in case of electroshock. *Paris Med.* 1951;41:321-3.

Purtilo RB. Applying the principles of informed consent to patient care. *Phys Ther.* 1984;64:93-7.

Resnik DB. Re-consenting human subjects: ethical, legal and practical issues. *J Med Ethics.* 2009;35:656-7.

Rose H. From Nuremberg to informed consent in the 21st century. *Review of Bioethics,* 2007;1:20-37. Disponível em http://www.bioethicsreview.uoc.gr/Vol1/Issue1/v1i1ae2_Rose.pdf. Acessado em 12 de dezembro de 2009.

Rothman DJ. Research, human: historical aspects. In Post SG., editor chefe. *Encyclopedia of bioethics.* 3ªed. New York: Thonson; 2004.

Sartin JS. J. Marion Sims, the father of gynecology: hero or villain? *South Med J.* 2004;97:500-5.

Sechinato MS. Opinião de um grupo de professores de medicina de uma faculdade privada de Minas Gerais a respeito da autonomia do paciente [dissertação]. São Paulo: Centro Universitário São Camilo; 2006. 78p. Mestrado em Bioética.

Shalala D. Protecting research subjects – what must be done. *N Engl J Med.* 2000;343:808-10.

Shields JF. As to the necessity of consent to render surgical operations lawful. *Ann Surg.* 1905;42:762-3.

Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med.* 1997;337:1436-40.

Silva LMP, Oliveira F, Muccioli C. O processo de consentimento na pesquisa clínica: da elaboração à obtenção. *Arq Bras Oftalmol.* 2005;68:704-7.

Slawka S. O termo de consentimento livre e esclarecido e a pesquisa em seres humanos na área da saúde: uma revisão crítica. [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2005. 288p. Mestrado em Ciências.

Truog RD, Robinson W, Randolph A, Morris A. Is informed consent always necessary for randomized, controlled trials? *N Engl J Med*. 1999;340:804-7.

Venosa SS. Direito Civil: parte geral. 3ªed. São Paulo: Atlas; 2003. 663p.

_____. Direito Civil: responsabilidade civil. 3ª ed. São Paulo: Atlas; 2003. 245p.

Vieira S, Hossne WS. Experimentação com seres humanos. 3ªed. São Paulo: Editora Moderna; 1991. 160p.

Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *Br Med J*. 1996;313:1445-7.

Walters KA, Hamrell MR. Consent forms, lower reading levels, and using Flesh-Kincaid readability software. *DIJ*. 2008;42:385-94.

Weindling P. Human experiments and nazi genocide: a problematic legacy. *Review of Bioethics*, 2007;1:4-19. Disponível em http://www.bioethicsreview.uoc.gr/Vol1/Issue1/v1i1ae1_Weindling.pdf. Acessado em 12 de dezembro de 2009.

Wendler D, Rackoff J. Consent for continuing research participation. *IRB*. 2002;24:1-6.

Wendler D. Can we ensure that all research subjects give valid consent? *Arch Intern Med*. 2004;164:2201-4.

Wendler D, Kohmal B; Emanuel EJ, Grady C. Why patients continue to participate in clinical research. *Arch Intern Med*. 2008;168:1294-9.

WMA. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical doctors in biomedical research involving human subjects. Tokio, Japan, 1975.

_____. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000;284:3043-5.

_____. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Disponível em <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Acessado em 1º de fevereiro de 2010.

Woodsong C, Karim QA. A model designed to enhance informed consent: experiences from the HIV prevention trials network. *Am J Public Health*. 2005;95:412-9.

Zavala-Sarrio S, Gutiérrez W, Chiang M. Seguimiento del proceso de obtención del consentimiento informado en los participantes de protocolos de investigación. *Rev Soc Peru Med Interna*. 2007;20:10-5.

Outras referências consultadas

Abbagnano N. Dicionário de filosofia. 4ª ed. São Paulo: Martins Fontes, 2003. 1014p.

Bendit RK. Manual do centro de pesquisa. São Paulo: Dendrix; 2010. 166p.

Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA. 2000;189:2701-11.

Espínola HM. Termo de consentimento livre e esclarecido na pesquisa clínica: aspectos éticos e jurídicos. [monografia]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2008. 49p. Curso de Especialização em Pesquisa Clínica.

Estigara A. Consentimento livre e esclarecido na pesquisa envolvendo seres humanos. A distância entre o "dever ser" e o "ser". (2006) Disponível em <http://jus2.uol.com.br/doutrina/texto.asp?id=8803>. Acessado em 17 de julho de 2010.

Goldim JR. Consentimento e informação: a importância da qualidade do texto utilizado. Rev HCPA. 2006;26:117-22.

Gulbrandsen P, Jensen BF. Post-recruitment confirmation of informed consent by SMS. J Med Ethics. 2010;36:126-28.

Harkness JM. Belmont revisited: ethical principles for research. N Engl J Med. 2006;355:634-5.

Hipócrates. Aforismos. São Paulo: Martin Claret; 2007. 133p.

Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. Proc Am Acad Arts Sci (Daedalus). 1969;2:219-47.

Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with human subjects. In Freund PA, editor. Experimentation with Human Subjects. New York: George Brazillier; 1970.

Kahn JP, Mastroianni AC & Sugarman J, editores. Beyond consent: seeking justice in reseach. New York: Oxford University Press, 1998. 190p.

Kuritzkes DR. Ethical conduct of research in resource-limited settings. JID. 2004;189:764-5.

Manson NC, O'Neill O. Rethinking informed consent in bioethics. Cambridge: Cambridge University Press; 2007. 212p.

Meisel A , Kuczewski M. Legal and ethical myths about informed consent. Arch Intern Med. 1996;156:2521-6.

Miller FG, Emanuel EJ. Quality-Improvement Research and Informed Consent. N Engl J Med. 2008;358:765-7.

Pellegrino ED. The nazi doctors and Nuremberg: some moral lessons revisited. Ann Intern Med. 1997;127:307-8.

Pereira CMS. Instituições de Direito Civil. 19^a.ed. Rio de Janeiro: Forense; 2002. p.141-184.

Pizzani L. O estado da arte da produção científica em educação especial na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): um estudo bibliométrico. [dissertação]. São Carlos: UFSCar; 2009. 160p. Mestrado em Educação Especial.

Sneader W. Drug discovery: a history. Chichester: Wiley; 2005.

Tauber AI. Patient autonomy and the ethics of responsibility. Cambridge: MIT Press, 2005. 328p.

Vanderpool HY. Ed. The ethics of research involving human subjects: facing the 21st century. Frederick: University Publishing Group, 1996. 531p.

Wager E, Tooley PJH, Emanuel MB, Wood SF. How to do it: get patients' consent to enter clinical trials. Br Med J. 1995;311:734-7.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)