

# Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos

---

Preparado pelo Conselho das Organizações  
Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS)  
em colaboração com a Organização Mundial  
da Saúde (OMS)





**Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas  
CIOMS**

**DIRETRIZES ÉTICAS  
INTERNACIONAIS PARA PESQUISAS  
RELACIONADAS A SAÚDE  
ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

Preparado pelo Conselho das Organizações Internacionais  
de Ciências Médicas (CIOMS) em colaboração com a  
Organização Mundial da Saúde (OMS)

Publicado pelo CIOMS em 2016

4ª edição

CFM  
Brasília, 2018

**Copyright © 2018** – Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) – **Todos os direitos reservados.**

As publicações do CIOMS podem ser obtidas diretamente de:

CIOMS, P.O. Box 2100, CH-1211

Genebra 2, Suíça

Tel.: +41 22 791 6497

www.cioms.ch

e-mail: info@cioms.ch

### **Conselho Federal de Medicina**

SGAS 915, Lote 72 – Brasília /DF – CEP 70390-150

Fone: (61) 3445-5900 – Fax: (61) 3346-0231

portal.cfm.org.br – email: cfm@portalmedico.org.br

Como citar este documento:

CONSELHO DAS ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS DE CIÊNCIAS MÉDICAS. *Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos*. 4. ed. Genebra: CIOMS; Brasília, DF: CFM, 2018.

Os autores são os únicos responsáveis pelas opiniões expressas nesta publicação, as quais não necessariamente representam as decisões, políticas ou pontos de vista de suas respectivas instituições ou companhias.

**Supervisão editorial:** Thaís Dutra, Dirceu Greco e Paulo Henrique de Souza

**Copidesque/revisão:** Caio Ramalho e Andressa Picosque | Tikinet

**Capa, diagramação e impressão:** Quality Gráfica e Editora

**Tiragem:** 3 mil exemplares

### **Catálogo na fonte: Eliane Silva (CRB1ª Região /1678)**

Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS)

Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas a saúde envolvendo seres humanos/ Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), Organização Mundial da Saúde (OMS). – 4. ed. Genebra: CIOMS; Brasília, DF: CFM, 2018.

244 p. ; 13,5x20,5 cm.

ISBN: 978-929036093-3

1-Pesquisa clínica. 2-Pesquisa em seres humanos. 3-Experimentação humana. I-Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas. II. CIOMS. III. Organização Mundial da Saúde. IV. OMS.

CDD 362.88

## AGRADECIMENTOS

O Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) reconhece a contribuição do Grupo de Trabalho estabelecido para a revisão das Diretrizes Éticas. Em 2011, o Comitê Executivo do CIOMS decidiu instalar um Grupo de Trabalho para revisar suas diretrizes, formado por dez integrantes (Anant Bhan, Eugenijus Gefenas, Dirceu Greco, David Haerry, Bocar Kouyaté, Alex London, Ruth Macklin, Annette Rid, Rodolfo Saracci, Aissatou Toure, um presidente (Hans van Delden), quatro conselheiros: da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Marie-Charlotte Bouesseau e depois Abha Saxena), Unesco (Dafna Feinholz), COHRED (Carel IJsselmuiden) e Associação Médica Mundial (WMA) (Urban Wiesing e Hans-Joerg Ehni); e um secretário científico (Rieke van der Graaf).

Todos os integrantes são reconhecidos internacionalmente. A composição desse grupo levou em conta a presença de integrantes com diferentes perspectivas culturais, diversidade de experiências e competências, e equilíbrio de gênero. Um dos integrantes representou a opinião dos participantes da pesquisa. A afiliação dos membros está no Anexo 3.

O CIOMS agradece as valiosas contribuições dos autores, individuais e de instituições, em seu primeiro rascunho (Anexo 4). Suas análises e comentários contribuíram muito para o conteúdo do documento final.

Várias instituições e organizações fizeram valorosas contribuições, como espaços para as reuniões do Grupo de Trabalho (Universidade de Utrecht, nos Países Baixos; Universidade de Vilnius, na Lituânia; e Unesco, em Paris, França).

Agradecimento especial a Carla Saenz e Tânia Gomes, da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), que traduziram

para o inglês, sem nenhum custo, comentários enviados por organizações de língua espanhola. O trabalho delas foi extremamente útil, garantindo significativo envolvimento global no processo de revisão.

Estas Diretrizes foram revisadas em colaboração com a Organização Mundial da Saúde (OMS) como consequência de uma análise realizada por todas as instâncias da Organização e consistente com suas diretrizes e políticas. Ronnie Johnson, Melba Gomes, Joan Dzenowagis e Sheryl Vander Roel contribuíram substancialmente para o documento preliminar.

No CIOMS, Sev Fluss editou o documento preliminar, com comentários construtivos, e Gunilla Sjölin-Forsberg, secretária-geral do CIOMS até o final de 2015, participou de muitas reuniões do Grupo de Trabalho e contribuiu com sua experiência em muitos outros grupos dos quais participou. Lembit Rägo contribuiu com a revisão depois de se tornar o novo secretário-geral, em abril de 2016. Finalmente, Caprice Fraiha e Sue le Roux deram grande apoio administrativo à revisão.

# SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b> .....	7
<b>PREFÁCIO</b> .....	9
<b>RECUPERAÇÃO E SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS</b> .....	17
<b>PREÂMBULO</b> .....	21
<b>DIRETRIZES</b>	
Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos .....	25
Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos.....	31
Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus na seleção de indivíduos e grupos em pesquisa. ....	37
Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa .....	41
Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos .....	53
Diretriz 6 – Cuidados com as necessidades de saúde dos participantes .....	63
Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade .....	71
Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão .....	77
Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado.....	83
Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado ....	91
Diretriz 11 – Coleta, armazenagem e uso de material biológico, e dados relacionados.....	97
Diretriz 12 – Coleta, armazenagem e uso de dados em pesquisas de saúde .....	109
Diretriz 13 – Reembolso e compensação para participantes de pesquisa.....	121
Diretriz 14 – Tratamento e compensação de danos relacionados à pesquisa.....	125
Diretriz 15 – Pesquisa com pessoas e grupos vulneráveis .....	129

Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado .....	135
Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes.....	141
Diretriz 18 – Mulheres como participantes em pesquisas .....	149
Diretriz 19 – Grávidas e lactantes como participantes em pesquisas...	153
Diretriz 20 – Pesquisa em região de desastre ou surto de doença .....	159
Diretriz 21 – Ensaios clínicos randomizados controlados ( <i>cluster randomized trials</i> ) .....	169
Diretriz 22 – Dados obtidos em ambiente on-line e ferramentas digitais em pesquisas de saúde .....	175
Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos .....	181
Diretriz 24 – Responsabilização pública pela pesquisa em saúde .....	189
Diretriz 25 – Conflitos de interesse .....	195

## **ANEXOS**

Anexo 1 – Itens a incluir em protocolo (ou documentos associados) de pesquisa em saúde envolvendo seres humanos.....	205
Anexo 2 – Obtenção do consentimento informado: informações essenciais para potenciais participantes em pesquisa.....	213
Anexo 3 – Grupo de Trabalho do CIOMS na revisão das Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, de 2002 .....	221
Anexo 4 – Comentaristas.....	233
<b>ÍNDICE REMISSIVO</b> .....	239

## APRESENTAÇÃO

O Conselho Federal de Medicina tem a satisfação de disponibilizar esta versão brasileira das *Diretrizes éticas internacionais para pesquisas relacionadas à saúde envolvendo seres humanos*, do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS).

“Pesquisa relacionada a saúde” refere-se a todas as atividades estabelecidas para desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável em saúde, incluindo pesquisa observacional, pesquisa clínica, biobancos e estudos epidemiológicos.

As Diretrizes do CIOMS de 2016 atualizaram e expandiram a versão de 2002, trabalho feito em parceria com a Organização Mundial da Saúde (OMS), contando com a participação de um grupo de trabalho internacional estabelecido para esse fim. Esta versão expandida contém 25 diretrizes específicas e quatro anexos, e tem como foco primário a proteção dos participantes das pesquisas, mas, e tão importante quanto, objetiva que pesquisas relevantes sejam realizadas de maneira equânime, sem duplo-*standard*, em qualquer lugar do mundo, independentemente de raça, gênero ou poder aquisitivo das populações locais.

Este documento tem a expectativa de contribuir para que, globalmente, sejam sempre realizadas pesquisas éticas, de qualidade e com valor social. Esta versão de 2016 realça os mesmos temas relevantes e caros para todos nós, temas que no Brasil já estão bem estabelecidos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde/Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

O CFM espera que esta versão em português contribua para o efetivo cumprimento dos preceitos éticos nela discutidos

e que estes sejam aplicados em todas as pesquisas realizadas no Brasil. Acreditamos ainda que o estabelecimento e efetivo cumprimento dessas normas no ambiente controlado da pesquisa sirva de alavanca para que os produtos que se mostrarem eficazes sejam disponibilizados na saúde pública para todos que dela necessitarem.

**Carlos Vital Tavares Corrêa Lima**

*Presidente do Conselho Federal de Medicina*

**Dirceu Greco**

*Membro da Câmara Técnica de Bioética do CFM*

# PREFÁCIO

## Sobre o CIOMS

O Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) é uma organização não governamental (ONG) internacional, vinculada oficialmente à Organização Mundial da Saúde (OMS), fundado em 1949 com patrocínio da OMS e da Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco). Uma de suas atribuições é colaborar com as Nações Unidas e suas agências especializadas, especialmente Unesco e OMS.

## A primeira versão das Diretrizes do CIOMS (1982)

No final da década de 1970, o CIOMS iniciou os trabalhos sobre ética em pesquisa biomédica. A partir daí, em colaboração com a OMS, foi iniciada a preparação de um guia de diretrizes, cujo objetivo era (e ainda é) fornecer princípios éticos aprovados, seguidos de avaliações detalhadas, dando atenção especial às pesquisas realizadas em locais com recursos limitados. O resultado dessa colaboração recebeu o título de *Propostas de diretrizes éticas internacionais para pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos*.

## A segunda versão das Diretrizes (1993)

O período subsequente à primeira edição das Diretrizes viu a eclosão da pandemia do HIV/aids e propostas de testes em larga escala para preveni-la e tratá-la. Os resultados trouxeram novas questões éticas que não haviam sido consideradas durante a preparação da *Proposta de diretrizes*. Havia também outros fatores – o avanço rápido na medicina e biotecnologia; mudança na prática de pesquisas, como testes de campo multinacionais, experimentações envolvendo populações vulneráveis, além de

uma nova perspectiva para pesquisas com muitos recursos ou com recursos limitados, onde a pesquisa envolvendo seres humanos ofereceria mais benefícios do que ameaças aos participantes. A Declaração de Helsinque, da Associação Médica Mundial (WMA), foi revista duas vezes nos anos 1980 – em 1983 e 1989. Foi oportuno revisar e atualizar as Diretrizes de 1982, cuja tarefa foi assumida pelo CIOMS com a colaboração da OMS e seu Programa Global de Aids. O resultado foi a publicação de dois conjuntos de diretrizes: *Diretrizes internacionais para revisão ética de estudos epidemiológicos*, em 1991, e *Diretrizes éticas internacionais para a pesquisa biomédica envolvendo seres humanos*, em 1993.

### **A terceira versão das Diretrizes (2002)**

Após 1993 surgiram questões éticas para as quais o Guia de Diretrizes do CIOMS não dispunha de cláusulas específicas. Elas eram relacionadas a ensaios clínicos financiados externamente e executados em locais de recursos limitados. Em especial, o uso de comparadores, em substituição às intervenções efetivas consagradas, utilizadas em locais de recursos limitados, se tornou motivo de preocupação. Os autores se dividiram sobre essa questão. O debate requeria revisão e atualização do Guia de Diretrizes de 1993. O CIOMS organizou uma reunião com oito documentos encomendados. Depois dessa reunião, foi criado um Grupo de Trabalho que trabalhou durante dois anos, e durante esse período foi publicado um rascunho aberto a comentários. O processo de revisão foi concluído em 2002.

### **Diretrizes epidemiológicas (2009)**

A revisão da versão de 1993 das Diretrizes para Pesquisas Biomédicas deixou claro que as análises éticas de todos os tipos de pesquisa em seres humanos traziam implicações potenciais para as Diretrizes de 1991 sobre estudos epidemiológicos.

Além disso, o crescente reconhecimento da importância da pesquisa epidemiológica para melhorar a saúde pública evidenciou a relevância de alinhar as Diretrizes de 1991 com o pensamento contemporâneo sobre ética e direitos humanos. Assim, em 2003, o CIOMS constituiu um grupo central para analisar como as diretrizes existentes voltadas para a ética em estudos epidemiológicos deveriam ser atualizadas. Com o intuito de garantir que os princípios éticos se aplicassem de forma consistente a todos os tipos de pesquisa, o grupo central decidiu elaborar um suplemento ao documento de 2002, em que abordaria as características especiais dos estudos epidemiológicos. Em fevereiro de 2006, o rascunho do suplemento foi postado no site do CIOMS e ficou aberto para receber comentários. A resposta dos grupos envolvidos em pesquisa biomédica foi bastante positiva, mas muitos argumentaram que os epidemiologistas não estavam familiarizados com as Diretrizes de 2002 e, portanto, achavam complicado ter que alternar entre o suplemento epidemiológico e o documento de pesquisa biomédica. Assim, ao final, a versão final do Guia de Diretrizes (2009) integrou os dois documentos.

### **A quarta versão das Diretrizes (2016)**

Durante o encontro anual em 2009, o Comitê Executivo do CIOMS acreditou ser oportuno revisar as Diretrizes para Pesquisas Biomédicas do CIOMS. Desde 2002, vários avanços haviam acontecido, incluindo: maior ênfase sobre a importância da pesquisa translacional, necessidade de esclarecer o que se considera pesquisa justa em locais de poucos recursos, maior ênfase no envolvimento da comunidade em pesquisas, consciência de que a exclusão de grupos potencialmente vulneráveis resultou, em muitos casos, numa base de indicadores fraca e no aumento de pesquisas com muitos dados. Além disso, a Declaração de Helsinque de 2008 foi revista na mesma época. O Comitê Executivo decidiu primeiro explorar a conveniência de tal revisão.

## **A revisão da versão de 2002**

Em 2011, o Comitê Executivo do CIOMS decidiu criar e financiar com meios próprios um Grupo de Trabalho para revisar as Diretrizes do CIOMS. Este grupo se reuniu três vezes por ano, de setembro de 2012 a setembro de 2015. Praticamente todas as Diretrizes foram revisadas. Algumas delas foram fundidas (por exemplo, as Diretrizes 4 e 6, de 2002, tratavam de consentimento informado) e outras foram criadas (tais como a Diretriz 20, sobre pesquisa em situações de catástrofe e surtos de doenças). Além disso, o Grupo de Trabalho decidiu integrar as Diretrizes do CIOMS para Pesquisas Biomédicas com as Diretrizes do CIOMS para Pesquisas Epidemiológicas. Ao mesmo tempo, para assegurar a dimensão epidemiológica, um especialista na área, que também era membro do Grupo de Trabalho, fez uma leitura detalhada da revisão.

## **Alcance da versão de 2016**

O Grupo de Trabalho decidiu ampliar o âmbito das Diretrizes de 2002, deixando de ser “pesquisa biomédica” para “pesquisa relacionada à saúde”. O grupo considerou restrito o termo “pesquisa biomédica”, uma vez que não abrange a pesquisa com dados relacionados à saúde, por exemplo. Ao mesmo tempo, estabeleceu limites para o alcance da nova versão. Por exemplo, entendeu que novos campos, como o reconhecimento de sistema de ensino de saúde, que tenta integrar formas de pesquisa e cuidados médicos, estavam fora do âmbito da revisão.

O grupo também entendeu que não há distinção clara entre ética em ciências sociais, estudos comportamentais, vigilância na saúde pública e ética de outras atividades de pesquisa. O escopo atual está confinado a atividades clássicas que se enquadram na pesquisa relacionada à saúde com seres humanos, como pesquisa observacional, ensaios clínicos, biobancos e estudos epidemiológicos.

## **Colaboração com a OMS**

As Diretrizes do CIOMS sempre foram escritas em colaboração com a OMS. Para as diretrizes atuais, a natureza e a abrangência dessa colaboração foram mais bem definidas a partir das decisões conjuntas, seguindo as recomendações do Comitê de Revisão das Diretrizes da OMS (GRC). Estas incluem: (i) descrever o processo de revisão antes de iniciá-la; (ii) assegurar que o Grupo de Trabalho tenha representação global e inclua equilíbrio regional e representação de todas as partes interessadas, com um processo claro, que relate e gerencie conflitos de interesse; (iv) apresentar informações sobre a recuperação de evidências e uma síntese para a revisão das Diretrizes; (v) assegurar que a revisão paritária seja feita por profissionais independentes. O Comitê reconhece que muitas “questões de revisão” talvez não exijam “revisão sistemática” completa nem análise qualificada, mas a recuperação de informação precisa ser documentada.

O desenvolvimento e a revisão dessas Diretrizes foram discutidas e aprovadas pelo GRC, da OMS. O rascunho final foi avaliado pelo secretariado do GRC, o qual concluiu que, desde que estas Diretrizes estejam vinculadas a princípios e valores morais, não necessitam de sua revisão. A colaboração com a OMS incluiu uma revisão do rascunho das Diretrizes por todos os escritórios (regionais e sede) e pela rede de Centros de Colaboradores em Bioética da OMS. Os membros do Comitê de Revisão de Ética em Pesquisas da OMS revisaram todo o documento e apresentaram amplos comentários à versão preliminar de 2015.

## **Consulta internacional e revisão pelos pares**

Em junho de 2014, o Grupo de Trabalho organizou na Cidade do México um simpósio durante o 12º Congresso Mundial da Associação Internacional de Bioética (IAB), onde assuntos-chave foram apresentados e abertos a discussão. Esta sessão serviu como parte do processo de consulta internacional para a

revisão proposta pelo Guia de Diretrizes do CIOMS. Em novembro de 2014, a revisão da versão preliminar foi discutida no Fórum dos Comitês de Revisão Ética nas Regiões da Ásia e Pacífico Ocidental (Fercap), em Manila, capital das Filipinas, em sessão plenária com mais de 800 participantes. A revisão também foi discutida na Cidade do Cabo, durante o Seminário de Treinamento Avançado de Ética em Pesquisas no Sul da África (Aresa) em 17 e 18 de setembro de 2015, e pela Rede de Ética Clínica & Apoio de Ética em Pesquisa (Centres) em Singapura, em novembro de 2015.

Comentários específicos foram solicitados às organizações-membros do CIOMS e aos integrantes dos comitês nacionais de ética que participaram da Cúpula Global de Comitês Nacionais de Ética (2014).

No final de setembro de 2015, o Grupo de Trabalho abriu para comentários, até março de 2016, a versão inicial das Diretrizes, tendo recebido observações de 57 instituições e organizações. Em muitos casos, essas observações foram feitas por várias pessoas da mesma instituição. Os analistas representavam várias partes do mundo (ver Anexo 4). O Grupo de Trabalho recebeu 250 páginas de comentários, que variavam de pequenas questões editoriais a análises profundas. Em junho de 2016, o Grupo encerrou os trabalhos.

A cooperação estreita com a WMA durante a revisão garantiu que a versão final se alinhasse à Declaração de Helsinque.

No início de outubro de 2016, a versão final foi submetida ao Comitê Executivo do CIOMS, que aprovou o texto durante a Assembleia Geral reunida em Genebra, em novembro de 2016.

A versão final substitui as versões anteriores do Guia de Diretrizes do CIOMS nos campos de pesquisa biomédica e epidemiológica. Ao mesmo tempo, projetos de pesquisa analisados sob a ótica das versões anteriores do Guia devem

permanecer nos termos e condições previstas pelas versões anteriores.

Comentários sobre o Guia de Diretrizes são bem-vindos e devem ser encaminhados ao Secretary-General, Council for International Organizations of Medical Sciences, P.O. Box, CH-1211, Genebra 2, Suíça; ou por e-mail: [info@cioms.ch](mailto:info@cioms.ch).



## RECUPERAÇÃO E SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Durante a atualização, as revisões de literatura foram usadas como fonte para outras deliberações éticas. Declarações confiáveis, relatórios e documentos de orientação tiveram papel proeminente nessas discussões, tais como o Código de Nuremberg (1947), a Declaração Universal dos Direitos Humanos (1948), o Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos (1966), o Relatório Belmont (1978), a Diretriz sobre Boas Práticas Clínicas (BPC), da Conferência Internacional sobre Harmonização e Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos para Uso Humano (ICH) (1996), a Convenção de Oviedo, do Conselho Europeu (1997), a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco (2005), as Considerações Éticas sobre Ensaios Biomédicos para Prevenção do HIV (2007/2012), Padrões e Orientações Operacionais para Revisão Ética de Pesquisa de Saúde com Participantes Humanos da OMS (2011), e a Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (2013).

Algumas dessas diretrizes foram amplamente utilizadas, em especial o documento do Unaid/OMS (2012) para a Diretriz 7, sobre o engajamento da comunidade.

Livros didáticos, diretrizes éticas existentes para pesquisas com seres humanos e relatórios de pesquisa com a participação de seres humanos também foram valiosas fontes de informação.

O Grupo de Trabalho analisou artigos na maioria das revistas especializadas em ética (em ordem alfabética), tais como *Journal of Bioethics*, *Bioethics*, *BMC Medical Ethics*, *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, *Developing World Bioethics*, *Hastings Center Report*, *Journal of Bioethical Inquiry*, *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, *Journal of Law, Medicine & Ethics*, *Journal of Medical Ethics*, *Journal of Medicine and Philosophy*, *Medicine, Health Care and Philosophy*, assim como artigos em

importantes publicações médicas e científicas especializadas, como *British Medical Journal*, *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* e *Science*.

As revisões de literatura foram usadas de três formas. Primeiro pesquisamos as principais diretrizes éticas sobre pesquisa com seres humanos e livros didáticos sobre ética em pesquisa para identificar novos tópicos ou pontos de vista nos debates existentes. Por exemplo, muitas diretrizes incluíam declarações sobre biobanco, sendo esta uma das razões para mesclar as diretrizes do CIOMS para pesquisa epidemiológica com aquelas para pesquisa biomédica.

Buscamos no Embase e na Medline análises e artigos com posições fortes em determinados tópicos. Por exemplo, a análise de componentes e o teste de risco efetivo são duas abordagens recentes para avaliar riscos e benefícios. Não existe unanimidade entre bioeticistas sobre qual dessas abordagens é a melhor. O Grupo de Trabalho leu documentos relevantes sobre essas abordagens e chegou a um meio-termo. Um processo similar foi adotado para vulnerabilidade. Em publicações recentes, especialistas concordaram que vulnerabilidade não pode mais ser aplicada a grupos inteiros, e o Grupo de Trabalho eliminou essa abordagem. Por isto, o Guia de Diretrizes optou por focar características que considerassem certos grupos como vulneráveis e em medidas de proteção específicas necessárias para essas situações.

Terceiro, a literatura foi revisada para abordar tópicos relativamente novos, tais como as cláusulas de autoexclusão (*opt-out*) em bancos de material biológico (*biobanking*) ou informar resultados, solicitados ou não, aos participantes de uma pesquisa. O Grupo de Trabalho sempre analisou documentos relevantes, e uma posição foi adotada.

É importante enfatizar que a literatura foi utilizada como ponto de partida para ampliar o debate. Em última análise, a

validade das posições éticas nestas Diretrizes depende da força dos argumentos, e não da frequência de um ponto de vista ético na literatura.

Todas as decisões do Grupo de Trabalho são fundamentadas. Os membros discutiram todas as propostas de revisão de textos tanto em reuniões presenciais quanto virtualmente. Os membros discutiram até chegar a um consenso bem argumentado. Se não houvesse consenso, o texto anterior das Diretrizes de 2002 permaneceria vigente.



## PREÂMBULO

Todos os critérios estabelecidos nestas Diretrizes devem ser mantidos sob análise dos protocolos de pesquisa. Os princípios éticos foram considerados como universais. Além disso, todas as orientações devem ser lidas e interpretadas integralmente. Algumas diretrizes têm referências cruzadas, para ajudar o leitor a fazer associações entre elas; mas a possível ausência de cruzamentos não implica que elas não possam se relacionar.

Embora as Diretrizes se concentrem principalmente em regras e princípios para proteger os seres humanos nas pesquisas, tanto mérito quanto proteção são essenciais para garantir o respeito aos direitos e o bem-estar dos seres humanos.

Como regra geral, o termo “deve” tem sido usado para atribuir maior peso moral aos requisitos em relação ao termo “deveria”.

O termo “pesquisa relacionada à saúde” refere-se às atividades destinadas a melhorar ou contribuir para o conhecimento generalizado da saúde no âmbito mais clássico da pesquisa com seres humanos, como a pesquisa observacional, ensaios clínicos, biobancos e estudos epidemiológicos. O conhecimento generalizado em saúde consiste em teorias, princípios ou relacionamentos, ou na acumulação de informações sobre as quais se baseiam no que diz respeito à saúde, o que pode ser comprovado por métodos científicos reconhecidos de observação e inferência.

Estas Diretrizes abordam pesquisas envolvendo seres humanos, e a utilização de bioética na literatura varia. Neste documento, as expressões “seres humanos”, “participantes de pesquisas” e “sujeitos humanos” são usados com o mesmo sentido.

O progresso em direção a um mundo onde todos possam gozar de excelente saúde e cuidados de saúde depende vitalmente de todas as pesquisas, incluindo as que envolvem seres humanos.



**DIRETRIZES**



## Diretriz 1

### Valor científico e social, e respeito aos direitos

A justificativa ética para realizar pesquisas relacionadas à saúde envolvendo seres humanos é o seu valor científico e social: a perspectiva de gerar conhecimento e meios necessários para proteger e promover a saúde das pessoas. Pacientes, profissionais da saúde, pesquisadores, formuladores de política, funcionários de saúde pública, empresas farmacêuticas e outros dependem dos resultados de pesquisas para atividades e decisões que afetam a saúde individual e pública, o bem-estar e o uso de recursos limitados. Portanto, os pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e autoridades de saúde devem assegurar que os estudos propostos sejam cientificamente sólidos, desenvolvidos com base em conhecimento prévio adequado e possam gerar informações valiosas.

Embora o valor científico e social seja a justificativa fundamental para realizar pesquisas, os pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e autoridades da área de saúde têm a obrigação moral de assegurar que toda pesquisa seja realizada de acordo com os direitos humanos e respeitar, proteger e ser justos com os participantes e as comunidades onde a pesquisa for realizada. O valor científico e social não pode submeter participantes ou comunidades a maus-tratos ou injustiças.

#### Comentário sobre a Diretriz 1

*Considerações gerais.* Para ser eticamente admissível, a pesquisa de saúde feita com seres humanos, incluindo a pesquisa com amostras de tecido humano ou dados, deve ter valor social.

O valor científico e social da pesquisa pode ser difícil de quantificar, mas é geralmente fundamentado em três fatores: qualidade da informação a ser produzida, sua relevância para importantes problemas de saúde e sua contribuição para a criação ou avaliação de intervenções, políticas ou práticas que promovam saúde pública ou individual. Para que as pesquisas relacionadas à saúde tenham valor social, é necessário que sua concepção seja cientificamente sólida e ofereça meios de desenvolver informações que não poderiam ser obtidas de outra forma. Por exemplo, os chamados “*seeding-trials*”<sup>1</sup> (ensaios de disseminação) violam essa exigência caso seu objetivo seja influenciar médicos a prescrever um novo medicamento em vez de produzir conhecimento sobre os méritos dessas intervenções.

*Valor social.* O valor social se refere à importância da informação que um estudo provavelmente produzirá. A informação pode ser importante, dada sua relevância direta para compreender ou intervir em um problema sério de saúde ou porque sua esperada contribuição poderá melhorar a saúde pública ou individual. A importância de cada informação pode variar dependendo do significado da necessidade médica, inovação e vantagens esperadas da abordagem, dos meios alternativos para solucionar o problema, entre outros. Por exemplo, um ensaio clínico bem concebido, em fase final, pode não ter valor social se os resultados não se relacionarem com a tomada de decisões clínicas, de forma que os médicos e formuladores de políticas dificilmente alterem suas práticas com base nos resultados desse estudo. Da mesma forma, embora estudos repetidos desempenhem papel importante na pesquisa

---

<sup>1</sup> NT – Harold C. Sox, Drummond Rennie. Editoriais: *Seeding Trials: Just Say “No”* Ann Int Med 19 AUGUST 2008. De acordo com os autores, estes ensaios “servem para promover uma nova droga pela promoção de ensaio randomizado no qual os médicos envolvidos utilizam a droga como se estivessem seguindo um protocolo do ensaio. Esta prática – “*seeding trial*”, ou ensaios de disseminação – é marketing disfarçado como ciência. O propósito aparente é testar uma hipótese. O propósito verdadeiro é fazer com que os médicos se habituem a prescrever um medicamento novo”. Acessado em <http://annals.org/aim/fullarticle/742309/seeding-trials-just-say>.

científica, estudos bem concebidos, mas sem inovação suficiente, também podem não ter valor social.

Pesquisadores, financiadores, comitês de ética em pesquisa e importantes autoridades sanitárias, como reguladores e formuladores de políticas, devem assegurar que a pesquisa tenha valor social suficiente para justificar seus riscos, custos e danos associados. De forma específica, é necessário que haja valor social suficiente para justificar os riscos em pesquisas que não têm perspectiva de beneficiar diretamente o participante (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa).

*Valor científico.* O valor científico refere-se à capacidade de um estudo produzir informações confiáveis e válidas suficientes para alcançar os objetivos declarados da pesquisa. A exigência de valor científico se aplica a todas as pesquisas relacionadas à saúde envolvendo seres humanos, independente da fonte de financiamento ou grau de risco para os participantes. Em parte, isso se deve ao fato de uma ampla gama de interessados (incluindo pacientes, profissionais de saúde, pesquisadores, formuladores de políticas, patrocinadores industriais e outros) depender das informações geradas pela pesquisa para tomar decisões que tenham consequências importantes para a saúde pública ou individual. Por exemplo, a evidência produzida na fase inicial da pesquisa fornece a base para estudos posteriores, e as falhas metodológicas podem atrapalhar vias promissoras de pesquisa e desperdiçar recursos valiosos. Muitas outras formas de pesquisa, como ensaios clínicos, estudos do sistema de saúde, estudos epidemiológicos ou pesquisas pós-marketing geram informações relevantes para tomar decisões médicas e políticas sociais e de saúde, ou para alocar recursos. Assegurar que as pesquisas tenham sólido critério científico é essencial para manter a integridade dos empreendimentos investigativos e a capacidade de cumprir sua função social.

Embora a qualidade da informação produzida pelas pesquisas dependa substancialmente do valor científico do estudo, o valor científico por si só não atribui valor social a uma pesquisa. Por exemplo, um estudo pode ser rigorosamente elaborado mas não ter valor social, se sua questão central já tiver sido abordada com sucesso em estudo anterior. No entanto, um estudo não pode ter valor social sem um método de pesquisa apropriado e rigoroso para analisar a questão formulada. Em outras palavras, valor científico é condição necessária, mas não suficiente para o valor social da pesquisa em saúde.

*Qualificação dos pesquisadores.* Financiadores, pesquisadores e comitês de ética em estudos científicos devem assegurar que todos os envolvidos em pesquisas sejam qualificados, em termos de educação e experiência, para trabalhar com competência e integridade, incluindo educação e formação ética apropriadas. As qualificações do pessoal de pesquisa devem ser adequadamente descritas nos materiais submetidos ao comitê de ética em pesquisa (Anexo 1).

*Respeito aos direitos e ao bem-estar.* Embora o valor social da pesquisa seja condição necessária para sua aceitação ética, não é suficiente. Todas as pesquisas com seres humanos devem mostrar respeito e preocupação com os direitos e o bem-estar dos participantes e das comunidades onde as pesquisas acontecem, cumprindo as exigências do consentimento informado e garantindo que os riscos sejam minimizados e razoáveis à luz da importância da pesquisa, além de outras exigências discutidas neste documento. A pesquisa também deve ser sensível às questões de justiça e equidade que se manifestam na escolha daqueles cujas necessidades de saúde são investigadas; de que forma os riscos, ônus e benefícios antecipados dos estudos individuais são distribuídos; e quem terá acesso às informações e intervenções decorrentes dos estudos. Esses e outros aspectos éticos da pesquisa são discutidos nas diretrizes e comentários que se seguem. O protocolo de pesquisa submetido para análise ética

deve incluir, quando relevante, os itens especificados no Anexo 1, que devem ser cuidadosamente seguidos durante a pesquisa.

*Divulgação dos resultados da pesquisa.* Disseminar a informação é essencial para alcançar valor social. A importância de divulgar a informação científica, incluindo os achados negativos, é discutida na Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos.



## **Diretriz 2**

### **Pesquisa em locais com poucos recursos**

**Antes de planejar pesquisas com população ou comunidade com poucos recursos, o financiador, os pesquisadores e as autoridades de saúde pública apropriadas devem se assegurar de que a pesquisa condiz com as necessidades de saúde ou com as prioridades das populações ou comunidades onde a pesquisa será conduzida.**

**Como parte de suas obrigações, financiadores e pesquisadores também devem:**

- **envidar todos os esforços, em cooperação com o governo e outras partes interessadas relevantes, para disponibilizar o mais rápido possível qualquer procedimento, produto desenvolvido e conhecimento gerado para a população ou comunidade onde a pesquisa foi realizada, além de auxiliar no fortalecimento da capacidade local de pesquisa. Em alguns casos, para a distribuição mais justa dos benefícios e dos ônus da pesquisa, benefícios adicionais, tais como investimentos na infraestrutura de saúde local, devem ser fornecidos à população ou à comunidade;**
- **consultar e envolver a comunidade ao elaborar planos para qualquer procedimento ou disponibilidade de produtos desenvolvidos na pesquisa, incluindo as responsabilidades de todas as partes interessadas.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 2**

*Considerações gerais.* Esta diretriz refere-se aos cenários em que os recursos são tão limitados que a população pode ser

vulnerável à exploração por patrocinadores e pesquisadores de países e comunidades mais ricas. Os padrões éticos aplicados não devem ser menos rigorosos do que seriam para pesquisas em ambientes com muitos recursos. Para garantir que as pessoas em locais de recursos limitados recebam benefício equitativo por sua participação, esta Diretriz exige que o valor social local seja criado. Não se deve considerar que só existam locais com poucos recursos em países de baixo nível socioeconômico; estes também podem existir em países de renda média e alta. Além disso, um cenário pode mudar ao longo do tempo e deixar de ser considerado de baixo recurso.

*Capacidade de resposta da pesquisa às necessidades ou prioridades de saúde.* A exigência de resposta pode ser satisfeita ao se demonstrar que a pesquisa é necessária para fornecer novos conhecimentos sobre os melhores meios de solucionar uma condição de saúde presente nessa comunidade ou região. Em lugares onde as comunidades ou os formuladores de políticas determinarem que as pesquisas de certos problemas de saúde constituam prioridade de saúde pública, os estudos que tratam dessas necessidades devem oferecer valor social à comunidade ou população e, portanto, corresponder às suas necessidades de saúde.

Dúvidas em relação à capacidade desta resposta podem depender da relevância do tipo de informação que um estudo concebido pode produzir para a comunidade. Por exemplo, uma pergunta sobre responsividade pode surgir caso a análise de um procedimento esteja planejada para uma comunidade onde procedimentos eficazes para determinado problema de saúde não estejam disponíveis localmente e o novo procedimento tenha características de difícil execução naquela comunidade. Nesses casos, os pesquisadores e financiadores devem decidir se o estudo poderia ser adaptado para ser mais relevante às necessidades locais de saúde. Se os conhecimentos adquiridos

a partir da pesquisa forem direcionados essencialmente ao benefício da população e não dos envolvidos na pesquisa, a capacidade de resposta da pesquisa foi violada. Nesses casos, a pesquisa suscita sérias preocupações sobre justiça, o que exige uma distribuição justa dos benefícios e ônus da pesquisa (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa).

Algumas pesquisas visam gerar informações relevantes para as necessidades de saúde de pessoas em locais de baixa renda mas não são realizadas com as populações que deveriam ser beneficiadas pelos resultados da pesquisa. Como exceção à regra geral especificada na presente Diretriz, tais pesquisas se justificariam porque o esforço para gerar informação relevante às sérias necessidades de saúde de pessoas de baixa renda representa uma demonstração de solidariedade com as populações em dificuldade. Por exemplo, durante o surto de ebola em 2014, os estudos de fase 1 com vacinas contra o vírus foram realizados em comunidades de baixa renda não atingidas.

*Responsabilidade e planejamento.* Quando a pesquisa tem benefícios potenciais importantes para a população ou comunidade, a responsabilidade de disponibilizar procedimentos ou produtos desenvolvidos a esta população é compartilhada entre pesquisadores, patrocinadores, governos e sociedade civil. Por essa razão, a negociação entre as partes interessadas deve incluir representantes da comunidade ou do país, incluindo, quando apropriado, o governo nacional, o ministério da saúde, as autoridades locais de saúde, grupos científicos e éticos relevantes, bem como membros das comunidades de onde os participantes são recrutados, detentores de patentes, desde que não sejam os financiadores, e as organizações não governamentais (ONGs), tais como os grupos de defesa da saúde. A negociação deve abranger a infraestrutura de saúde necessária para o uso seguro e apropriado de qualquer procedimento ou produto desenvolvido. Quando

aplicável, deve também considerar a probabilidade e as condições para autorizar a distribuição, bem como decisões relativas a pagamentos, subsídios, *royalties*, tecnologia e propriedade intelectual, bem como os custos de distribuição, quando tais informações não forem patenteadas. Um plano para assegurar a disponibilidade e distribuição de produtos bem-sucedidos pode exigir o envolvimento de organizações internacionais, governos doadores e agências bilaterais, e organizações da sociedade civil e do setor privado. A capacidade da infraestrutura de saúde local para realizar procedimentos deve ser acelerada desde o início para que sua execução seja possível após a conclusão da pesquisa.

*Disponibilidade pós-teste para comunidades e populações.* Mesmo que a pesquisa aborde uma questão com valor social para a comunidade ou população onde for realizada, estas não serão beneficiadas por uma pesquisa bem-sucedida, a menos que o conhecimento e os procedimentos que ela produza sejam disponibilizados e os produtos tenham preços razoáveis. O planejamento para o acesso pós-teste é especialmente importante no caso de pesquisas em locais de baixa renda onde os governos não dispõem de meios ou infraestrutura para tornar esses produtos amplamente disponíveis.

É improvável que uma droga resultante de pesquisa esteja amplamente disponível para a comunidade ou população, a não ser algum tempo depois da conclusão dos estudos, já que a quantidade pode ser insuficiente e, na maioria dos casos, não poderia ser disponibilizada antes de sua aprovação por uma autoridade reguladora de medicamentos. No entanto, outros resultados bem-sucedidos de estudos que não necessitam ser aprovados por agência reguladora devem ser aplicados o mais rápido possível. Um exemplo é a adoção da circuncisão masculina em países com elevada incidência de HIV. A pesquisa demonstrou efeito preventivo relevante da circuncisão masculina e, depois de bons resultados, outros países aderiram a esse procedimento.

Quando o resultado é o conhecimento científico e não um produto comercial, pode não ser necessário planejamento complexo ou negociação entre as partes interessadas. No entanto, deve haver a garantia de que o conhecimento científico adquirido será distribuído e acessível à população. Para isso, deve-se chegar a um acordo com a comunidade local sobre como essa disseminação deve acontecer. Um exemplo disso pode ser um estudo das razões da prevalência de certas condições de saúde, tais como o defeito do tubo neural em uma população. Outro exemplo poderia ser um estudo que resulte em conhecimento para educar a população sobre alimentos próprios para comer ou evitar, a fim de promover ou manter a saúde.

Os requisitos para o acesso de descobertas pós-testes para comunidades e populações não devem ser interpretados como impedimento de estudos sobre novos conceitos terapêuticos. Um exemplo pode ser a pesquisa desenvolvida para verificar se um medicamento, ou uma classe de medicamentos, é benéfico no tratamento de doença que ocorre apenas em locais de baixa renda, quando a pesquisa não poderia ser realizada de forma satisfatória em comunidades mais desenvolvidas.

Tais pesquisas podem ser justificadas eticamente, mesmo sem um produto específico que possa ser disponibilizado à população do país ou comunidade anfitriã no final da fase preliminar de seu desenvolvimento. Se o conceito for considerado válido, as fases subsequentes da pesquisa poderão resultar em um produto que poderia ser, na medida do possível, disponível a partir da conclusão dos estudos.

*Benefícios adicionais para a população ou comunidade.* Outros benefícios, além daqueles associados à participação nos estudos, podem ser adicionados para a população da comunidade, especialmente em locais com poucos recursos. Tais benefícios podem incluir melhoria na infraestrutura de saúde, treinamento de pessoal de laboratório e educação do público

sobre a natureza das pesquisas, além dos benefícios resultantes de um estudo. Enquanto o treinamento de pessoal deve fazer parte de qualquer pesquisa em locais mais pobres, outros tipos de benefícios vão depender das circunstâncias da pesquisa e do ambiente onde ela é realizada. Eles devem ser determinados a partir de consulta às comunidades ou à população local. Benefícios adicionais também podem incluir contribuições que pesquisas ou parcerias de pesquisas fazem para o ambiente científico de tais países ou localidades.

*Engajamento da comunidade.* Desde o início do planejamento da pesquisa, é importante assegurar a plena participação das comunidades em todas as etapas do projeto, incluindo discussões sobre a relevância da pesquisa, seus riscos e potenciais benefícios individuais, e como qualquer produto bem-sucedido e possíveis ganhos financeiros serão distribuídos, por exemplo, por meio de um acordo de compartilhamento de benefícios. Essa consulta deve ser um processo aberto e colaborativo, que envolva grande variedade de participantes, incluindo conselhos consultivos, representantes da comunidade e pessoas da população de onde os participantes da pesquisa serão recrutados.

Os comitês de ética em pesquisa devem solicitar que os membros da comunidade revelem qualquer conflito de interesse (ver Diretriz 25 – Conflitos de interesse). O envolvimento ativo da comunidade contribui para assegurar a qualidade ética e científica e o sucesso de sua conclusão. Além disso, ajuda os pesquisadores a compreender e valorizar o contexto da pesquisa, promover o bom funcionamento do estudo, aumentar a capacidade da comunidade para entender seus processos, permitir que as pessoas da comunidade tragam suas dúvidas e preocupações, além de ajudar a construir a confiança entre a comunidade e os pesquisadores (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade).

### **Diretriz 3**

## **Distribuição equitativa de benefícios e ônus na seleção de indivíduos e grupos em pesquisa**

**Financiadores, pesquisadores, autoridades governamentais, comitês de ética em pesquisa e outras partes interessadas devem assegurar que os benefícios e ônus da pesquisa sejam distribuídos de forma equitativa. Grupos, comunidades e indivíduos convidados a participar devem ser selecionados por razões científicas, e não por serem fáceis de recrutar devido à sua posição social ou econômica comprometida, ou ainda por serem mais vulneráveis a manipulação. Uma vez que a exclusão definitiva de uma pesquisa resulte em ou exacerbe as disparidades em termos de saúde, a exclusão de grupos que necessitem de proteção especial deve ser justificada. Os grupos que dificilmente se beneficiarão dos conhecimentos gerados pela pesquisa não devem ser submetidos desproporcionalmente aos riscos e ônus da participação nos estudos. Os grupos sub-representados em estudos médicos devem ter acesso adequado para participar.**

### **Comentário sobre a Diretriz 3**

*Considerações gerais.* A distribuição equitativa de benefícios e ônus na seleção das populações pesquisadas exige que os benefícios sejam distribuídos de maneira justa, e que nenhum grupo ou classe de pessoas recebam mais que sua cota justa de riscos ou ônus decorrentes da participação na pesquisa. Quando os benefícios ou ônus da pesquisa tiverem que ser repartidos de forma desigual entre indivíduos ou grupos, os critérios devem ser justificados científica e eticamente, e não arbitrariamente, ou escolhidos por conveniência. A distribuição desigual de benefícios

só poderá ser aceita se a pesquisa não afetar a população estudada. Em geral, a distribuição equitativa requer que os participantes sejam recrutados na área geográfica onde os resultados possam ser aplicados (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos). Os critérios de inclusão e exclusão não devem se basear em critérios potencialmente discriminatórios, tais como raça, etnia, situação econômica, idade ou sexo, a menos que haja razão ética ou científica sólida para fazê-lo. Por exemplo, nos casos em que a sub-representação de determinados grupos resulte ou perpetue disparidades de saúde, a equidade pode requerer esforços especiais para incluir membros de suas populações na pesquisa (ver Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes; Diretriz 18 – Mulheres como participantes em pesquisas; e Diretriz 19 – Grávidas e lactantes como participantes em pesquisas).

*Distribuição justa de benefícios da pesquisa.* A equidade na distribuição dos benefícios de uma pesquisa requer que a pesquisa não focalize as necessidades de saúde de uma classe limitada de pessoas, mas que aborde estas necessidades em diferentes classes e grupos. No passado, grupos considerados vulneráveis foram excluídos de pesquisas porque se acreditava ser a forma mais adequada de protegê-los (por exemplo crianças, mulheres em idade reprodutiva e grávidas). Como consequência dessas exclusões, as informações sobre diagnósticos, prevenção e tratamento de doenças que afetam esses grupos são limitadas, resultando numa grave injustiça. Se considerarmos a informação sobre o controle de doenças um benefício para a sociedade, é injusto privar outros grupos desse benefício. É amplamente reconhecida a necessidade de corrigir tais injustiças, incentivando a participação de grupos anteriormente excluídos das pesquisas biomédicas, básicas e aplicadas.

*Distribuição justa dos ônus da pesquisa.* Pesquisas com a participação de seres humanos, em geral, exigem que algumas pessoas ou grupos sejam expostos a riscos e ônus, gerando o

conhecimento necessário para proteger e promover a saúde humana (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos). Equilíbrio na distribuição de ônus resultantes de pesquisas requer cuidado especial para assegurar que indivíduos, comunidades e populações que já se encontram em desvantagem não sejam representadas em excesso. A seleção desproporcional de populações desfavorecidas ou convenientes é moralmente problemática por várias razões. Em primeiro lugar, é injusto convidar seletivamente pessoas ou grupos pobres ou marginalizados para participar de pesquisa, porque aumentam os riscos e ônus de segmentos que já experimentam grandes desvantagens socioeconômicas. Em segundo lugar, esses indivíduos e grupos também são os mais propensos a serem excluídos ou a terem dificuldade para acessar os benefícios da pesquisa. Terceiro, a ampla inclusão de diferentes grupos sociais ajuda a garantir que a pesquisa seja conduzida de forma sócio e eticamente aceitável. Quando a pesquisa se concentra em grupos desfavorecidos ou marginalizados, pode ser mais fácil expor os participantes a riscos desproporcionais ou a tratamentos indignos. Além disso, os resultados de estudos obtidos a partir de populações desfavorecidas podem não ser adequadamente replicados para a população em geral.

No passado, certos grupos foram utilizados excessivamente em pesquisas, em alguns casos devido à grande disponibilidade de algumas populações. Por exemplo, nos Estados Unidos os prisioneiros eram considerados pessoas ideais para a fase 1 dos estudos de medicamentos. Outras populações que talvez tenham sido sobrerrepresentadas em pesquisas são alunos de pesquisadores, residentes de asilos e membros subordinados a organizações hierárquicas. Em outros casos, grupos empobrecidos também foram representados em excesso devido à disposição de servir como voluntários em troca de pequena ajuda financeira ou para ter acesso a cuidados médicos, ou ainda porque os hospitais de pesquisas geralmente se localizam em áreas onde residem os membros das classes de mais baixo poder socioeconômico.

Não só alguns grupos da sociedade podem ter sido utilizados excessivamente em pesquisas; comunidades inteiras ou sociedades podem também ter sido utilizadas em excesso. Isso é especialmente problemático quando populações ou comunidades envolvidas arcam com os ônus de ter participado das pesquisas, mas é improvável que usufruam dos novos conhecimentos e produtos desenvolvidos.

## **Diretriz 4**

### **Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa**

**Para justificar a imposição de quaisquer riscos aos participantes de pesquisa em saúde, é necessário que ela tenha valor social e científico. Antes de convidar alguém a participar de um estudo, o pesquisador, o financiador e o comitê de ética em pesquisa devem assegurar que os riscos sejam minimizados e devidamente equilibrados em relação à perspectiva de potencial benefício individual e ao valor social e científico da pesquisa.**

**O potencial benefício individual e os riscos da pesquisa devem ser analisados de duas formas. Primeiro, os possíveis benefícios e riscos individuais de cada intervenção ou procedimento de pesquisa individual no estudo devem ser avaliados.**

- Para as intervenções ou procedimentos em pesquisas que possam beneficiar os participantes, os riscos são aceitáveis se forem minimizados e compensados pela perspectiva de possíveis benefícios individuais e se os dados disponíveis sugerirem que a intervenção será pelo menos tão vantajosa, à luz dos riscos e benefícios esperados, quanto qualquer alternativa eficaz. Portanto, como regra geral, os participantes do grupo de controle de um ensaio devem receber uma intervenção eficaz. As condições em que um placebo pode ser utilizado estão explicitadas na Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos.**
- Para intervenções ou procedimentos que não oferecem o potencial de benefício individual para os participantes, o risco deve ser minimizado e apropriado em relação ao**

**valor social e científico do conhecimento a ser obtido (benefícios esperados para a sociedade a partir do conhecimento com potencial para ser generalizado).**

- **Em geral, quando não for possível ou viável obter o consentimento informado dos participantes, as intervenções ou procedimentos da pesquisa que não ofereçam potenciais benefícios individuais devem apresentar riscos mínimos. No entanto, o comitê de ética em pesquisa pode permitir leve aumento acima do risco mínimo quando não for possível reunir os dados necessários em outra população, de forma menos arriscada ou onerosa, e o valor social e científico da pesquisa é convincente (ver Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado; e Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes).**

**Num segundo passo, os riscos agregados e os potenciais benefícios individuais de toda a pesquisa devem ser avaliados e considerados apropriados.**

- **Os riscos acumulados de todas as intervenções ou procedimentos pesquisados num estudo devem ser considerados adequados à luz dos potenciais benefícios individuais para os participantes e do valor científico e social da pesquisa.**

**O pesquisador, o financiador e o comitê de ética em pesquisa também devem considerar os riscos para grupos e populações, incluindo estratégias para minimizá-los.**

**Os potenciais benefícios individuais e riscos das pesquisas devem ser analisados com as comunidades que se envolverão nos estudos (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade).**

## Comentário sobre a Diretriz 4

*Considerações gerais.* Participantes em pesquisas da saúde são frequentemente expostos a uma variedade de intervenções e procedimentos, muitas das quais apresentam riscos. Neste guia, o termo “intervenção” se refere aos objetos de estudo, como os tratamentos novos e os tradicionais, testes para diagnósticos, medidas preventivas e várias técnicas (por exemplo, incentivos financeiros) que podem ser usadas para modificar comportamentos relacionados à saúde. O termo “procedimento” se refere a atividades de pesquisa que oferecem informação sobre o objeto de estudo, por exemplo, a segurança e a eficácia de um novo tratamento. Procedimentos incluem sondagens, entrevistas, exames clínicos, monitoramento (por exemplo, um eletrocardiograma), coleta de sangue, biópsias, imagens, assim como os métodos usados para conduzir uma pesquisa, tais como aleatoriedade.

Muitas intervenções e procedimentos em pesquisa apresentam riscos para os participantes. “Risco” é geralmente entendido como a estimativa de dois fatores: primeiro, a probabilidade de o participante sofrer dano físico, psicológico, social ou outros; segundo, a magnitude ou importância do dano.

Essa compreensão de risco implica que desconforto, inconveniência ou incômodo são danos de magnitude muito pequena que certamente ocorrerão. A justificativa ética para expor os participantes aos riscos é o valor social e científico da pesquisa, ou seja, a possibilidade de gerar conhecimento e os meios necessários para proteger e promover a saúde das pessoas (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos).

No entanto, alguns riscos não podem ser justificados, mesmo quando a pesquisa tem grande valor social e científico e os adultos capazes de dar consentimento informado o deem de forma voluntária para participar de uma pesquisa. Por exemplo, um estudo que envolva a infecção deliberada por antraz ou

ebola em indivíduos saudáveis – os quais impõem alto risco de mortalidade devido à ausência de tratamento efetivo – não seria aceitável mesmo se resultasse no desenvolvimento de uma vacina mais efetiva contra essas doenças. Portanto, pesquisadores, financiadores e comitês de ética em pesquisa devem se assegurar de que os riscos são razoáveis e equivalentes aos valores sociais e científicos da pesquisa e o estudo não exceda o limite de riscos para os participantes.

O que constitui uma relação risco-benefício adequada não pode ser expresso em uma fórmula matemática ou algoritmo. É muito mais o discernimento que resulta de avaliação cuidadosa e do balanceamento razoável dos riscos de uma pesquisa e potenciais benefícios individuais. As etapas descritas nesta Diretriz visam garantir a proteção dos direitos e o bem-estar dos participantes.

É importante avaliar os potenciais benefícios e riscos individuais da pesquisa proposta com as comunidades envolvidas no estudo (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade), porque os valores e as preferências de uma comunidade são importantes para determinar o que constitui benefícios e riscos aceitáveis. Avaliar riscos e potenciais benefícios individuais também requer boa compreensão do contexto em que o estudo deve ser conduzido. Consultar a comunidade é a melhor opção. Além disso, a relação risco-benefício de uma pesquisa pode mudar à medida que avança. Pesquisadores, patrocinadores e comitês de ética devem, portanto, reavaliar regularmente os riscos e potenciais benefícios individuais das pesquisas.

*Avaliação de intervenções e procedimentos individuais em pesquisa.* Para avaliar os riscos e os potenciais benefícios individuais de um estudo, pesquisadores, financiadores e comitês de ética devem primeiro avaliar os riscos e potenciais benefícios individuais de cada intervenção, o procedimento da pesquisa individual e, em seguida, avaliar os riscos agregados e potenciais benefícios

individuais de todo o estudo. Estes passos sucessivos são importantes, porque a avaliação geral do perfil risco-benefício do estudo tende a ser imprecisa, podendo deixar passar questões suscitadas pelas intervenções individuais.

*Potenciais benefícios individuais.* As pesquisas apresentam uma variedade de potenciais benefícios individuais. Estas geram o conhecimento necessário para proteger e promover a saúde de futuros pacientes (valor social e científico da pesquisa; ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos). A intervenção de um estudo oferece a possibilidade de benefício clínico quando estudos anteriores oferecem evidências confiáveis de que seus potenciais benefícios compensarão os riscos. Por exemplo, muitas drogas elaboradas a partir de ensaios de fase 2 mostram a possibilidade de potenciais benefícios individuais. Pesquisadores, financiadores e comitês de ética em pesquisa devem maximizar os potenciais benefícios individuais dos estudos para futuros pacientes e participantes da pesquisa. Por exemplo, o valor social e científico dos estudos pode ser maximizado a partir da disponibilização de dados ou amostras para pesquisas futuras (ver Diretriz 24 – Responsabilização pública pela pesquisa em saúde). Os potenciais benefícios clínicos para os participantes podem ser maximizados se focarem as populações que mais se beneficiarão da intervenção do estudo. Medidas para ampliar os potenciais benefícios individuais precisam ser cuidadosamente equilibradas a partir de considerações opostas. Por exemplo, compartilhar dados ou amostras para pesquisas futuras pode representar riscos para os participantes, especialmente quando não existir segurança adequada para proteger a confidencialidade da pesquisa.

*Riscos para os participantes de pesquisa.* Para avaliar a aceitabilidade de riscos em um estudo, pesquisadores, financiadores e comitês de ética em pesquisa devem inicialmente assegurar que o estudo apresenta uma questão socialmente relevante e emprega métodos científicos sólidos

para abordar o tema. É necessário estabelecer que, para cada intervenção e procedimento, os riscos associados aos participantes sejam minimizados e a mitigação desses riscos funcione. Isso pode requerer a garantia de que haja planejamento e procedimentos para gerenciar e reduzir adequadamente os riscos. Por exemplo:

- monitorar a pesquisa e disponibilizar mecanismos para responder a eventos adversos;
- criar um comitê de segurança e monitoramento de dados (*data and safety monitoring committee* – DSMC) para revisar e decidir benefícios e danos ao longo da pesquisa;
- instituir critérios claros para interromper a pesquisa;
- estabelecer medidas para proteger a confidencialidade de dados pessoais delicados;
- buscar isenções, sempre que possível, de exigências para delatar informações de atividades ilegais dos participantes da pesquisa (tais como prostituição em países onde esta atividade é proibida);
- evitar procedimentos desnecessários (por exemplo, realizar testes em amostras de sangue já disponíveis, quando apropriado cientificamente, em vez de coletar sangue novamente);
- excluir participantes que apresentem risco significativo de ser prejudicados por uma intervenção ou procedimento.

Medidas para minimizar os riscos precisam ser cuidadosamente equilibradas, com questionamentos sobre o valor científico da pesquisa e a seleção imparcial de indivíduos. Por exemplo, a decisão de interromper um teste devido a descobertas em pesquisas anteriores deve ser equilibrada com a necessidade de coletar dados robustos sobre as intervenções investigativas adequadas para orientar a prática clínica.

Os pesquisadores, patrocinadores e comitês de ética devem garantir que os riscos de cada intervenção e procedimento, uma

vez minimizados, estejam adequadamente equilibrados em relação à perspectiva de benefício do participante individual e ao valor científico e social da pesquisa. Para intervenções com perspectiva de benefício individual, os riscos são aceitáveis se forem compensados pelos benefícios individuais para cada participante e se o perfil risco-benefício da intervenção for, pelo menos, tão vantajoso quanto uma alternativa comprovadamente eficaz. Os participantes do grupo de controle de um ensaio clínico devem receber intervenção eficaz; exceções a esta regra geral foram estabelecidas e discutidas na Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos.

Os julgamentos sobre o perfil risco-benefício das intervenções de um estudo e sua comparação com o perfil risco-benefício de qualquer alternativa estabelecida devem se basear nas evidências disponíveis. Portanto, os pesquisadores e financiadores têm a obrigação de fornecer, no protocolo de pesquisa e em outros documentos submetidos ao comitê de ética em pesquisa, uma visão abrangente e equilibrada das evidências disponíveis que são relevantes para avaliar os riscos e potenciais benefícios individuais da pesquisa.

Pesquisadores e financiadores devem descrever claramente nos protocolos de pesquisa para ensaios clínicos os resultados de estudos pré-clínicos e, quando aplicável, ensaios de fase inicial ou exploratórios da intervenção da pesquisa envolvendo seres humanos. Deverão também constar nos documentos enviados ao comitê qualquer limitação nos dados disponíveis, bem como qualquer discordância quanto à previsão de riscos e benefícios individuais, incluindo potenciais conflitos de interesse. Os pesquisadores devem fornecer interpretação confiável das evidências disponíveis para apoiar o julgamento de que um agente de pesquisa tem índice risco-benefício favorável e seu perfil de risco-benefício é, pelo menos, tão vantajoso quanto o perfil risco-benefício de qualquer alternativa estabelecida. É importante notar, no entanto, que os riscos e

potenciais benefícios individuais das intervenções de um estudo podem ser difíceis de prever antes da realização de ensaios clínicos mais detalhados. Isso significa que os patrocinadores, pesquisadores e comitês de ética podem ter que avaliar o perfil risco-benefício de tais intervenções em condições de considerável incerteza.

Finalmente, pesquisadores, financiadores e comitês de ética devem garantir que os riscos agregados de todas as intervenções ou procedimentos em pesquisas sejam aceitáveis. Por exemplo, um estudo pode envolver grande número de intervenções ou procedimentos, e cada um deles apresenta riscos limitados mas que, uma vez somados, podem significar nível de risco elevado e inaceitável em relação ao valor social e científico da pesquisa.

*Padrão de risco mínimo.* Geralmente é definido comparando a probabilidade e magnitude de danos com a de danos originalmente encontrados no dia a dia e durante exames físicos ou psicológicos de rotina. O objetivo dessas comparações é determinar o nível de risco aceitável de uma pesquisa por analogia com os riscos de atividades de outras áreas da vida: quando os riscos de uma atividade forem considerados aceitáveis para a população em questão e a atividade for relativamente semelhante à participação em pesquisas, então o mesmo risco deve ser considerado aceitável no contexto da pesquisa. Essas comparações geralmente sugerem que os riscos da pesquisa são mínimos quando o risco de dano grave for muito improvável e os danos potenciais associados a eventos adversos mais comuns forem pequenos.

Uma dificuldade com essas comparações de risco, no entanto, é que diferentes populações podem experimentar diferenças dramáticas nos riscos da vida diária ou em testes e exames clínicos de rotina. As diferenças na origem dos riscos podem ser consequência de desigualdades na saúde, distribuição da riqueza, status ou determinantes sociais da saúde. Por isto, os

comitês de ética em pesquisa devem ter o cuidado de não fazer tais comparações para evitar que os participantes ou grupos sejam expostos a maiores riscos na pesquisa simplesmente por serem pobres, vindos de grupos desfavorecidos, ou por seu ambiente os expor a maiores riscos no dia a dia (por exemplo, a segurança precária nas estradas).

Comitês de ética devem estar atentos também para não permitir riscos adicionais da pesquisa a grupos de pacientes rotineiramente submetidos a tratamentos arriscados ou procedimentos de diagnóstico (por exemplo, pacientes com câncer). Ao contrário, os riscos associados à pesquisa devem ser comparados aos riscos a que indivíduos saudáveis experimentam na vida diária ou em exames de rotina. Além disso, as comparações de risco não devem ser feitas com atividades que representem riscos inaceitáveis ou façam as pessoas participarem por causa de benefícios associados (algumas atividades esportivas, por exemplo, são emocionantes exatamente por envolverem elevado risco de danos).

Quando os riscos de um procedimento de pesquisa são considerados mínimos, não há necessidade de medidas de proteção, exceto as normalmente exigidas para todas as pesquisas com integrantes de uma determinada classe de pessoas.

*Aumento pequeno acima do risco mínimo.* Embora não haja uma definição precisa para a expressão “aumento pequeno acima do risco mínimo”, o aumento do risco deve ser apenas uma fração acima do limite considerado aceitável por uma pessoa razoável.

É imperativo que o entendimento sobre um pequeno aumento acima do risco mínimo esteja vinculado ao contexto. Assim, os comitês de ética precisam determinar o significado de “aumento pequeno acima do risco mínimo”, à luz dos aspectos inerentes ao estudo analisado.

*Riscos para grupos.* Para alcançar o valor social e científico da pesquisa, os resultados devem ser públicos (ver Diretriz 24 –

Responsabilização pública pela pesquisa em saúde). No entanto, os resultados de pesquisas em certos campos (por exemplo, epidemiologia, genética e sociologia) podem apresentar riscos para os interesses de comunidades, sociedades, famílias ou grupos racial ou etnicamente definidos. Por exemplo, os resultados poderiam indicar – certo ou errado – que um grupo tem maior prevalência de alcoolismo, doenças mentais e infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) ou que seja suscetível a certas doenças genéticas. Os resultados da pesquisa poderiam, portanto, estigmatizar um grupo ou discriminar seus membros. O planejamento para conduzir essa pesquisa deve ser sensível a essas considerações, minimizando os riscos para tais grupos e, principalmente, mantendo a confidencialidade durante e após o estudo, e publicar os resultados de maneira respeitosa aos interesses de todos os envolvidos.

Da mesma forma, a realização de pesquisas pode interromper ou interferir a prestação de assistência médica à comunidade local e, por isso, representa risco para a comunidade. Os comitês de ética devem assegurar como parte da avaliação dos riscos e potenciais benefícios individuais das pesquisas que os interesses de todos que podem ser por ela afetados sejam levados em consideração. Por exemplo, pesquisadores e financiadores podem contribuir para a infraestrutura de saúde local de forma a compensar qualquer transtorno causado pela pesquisa.

Ao avaliar os riscos e potenciais benefícios individuais que um estudo apresenta a determinada população, os comitês de ética devem considerar os danos potenciais que poderiam resultar do cancelamento da pesquisa ou da não publicação de seus resultados.

*Riscos para os pesquisadores.* Além dos participantes, os próprios pesquisadores podem estar expostos aos riscos das pesquisas. Por exemplo, pesquisas envolvendo radiação podem expor os pesquisadores a riscos, e estudos de doenças

infecciosas podem representar riscos para o pessoal de laboratório que manipula as amostras. Os financiadores devem: avaliar cuidadosamente e minimizar os riscos aos pesquisadores; especificar e explicar a eles todos os riscos envolvidos na pesquisa; e prover compensação adequada caso qualquer integrante da equipe sofra algum dano.



## **Diretriz 5**

### **Opção de controle em ensaios clínicos**

**Como regra geral, o comitê de ética em pesquisa deve assegurar que os participantes da pesquisa no grupo de controle de um ensaio de intervenção diagnóstica, terapêutica ou preventiva recebam uma intervenção eficaz reconhecida.**

**O placebo pode ser utilizado como comparador quando não existe intervenção eficaz reconhecida para a patologia em estudo ou quando for adicionado a uma intervenção efetiva estabelecida.**

**Quando existe intervenção eficaz reconhecida, o placebo pode ser usado como comparador sem oferecer intervenção efetiva aos participantes somente se:**

- **existirem razões científicas convincentes para seu uso;**
- **o retardamento ou a não disponibilização da intervenção efetiva estabelecida resultar em apenas pequeno aumento acima do risco mínimo para os participantes e os riscos forem minimizados, inclusive através de procedimentos eficazes de mitigação.**

**Os riscos e benefícios de outras intervenções e procedimentos em estudos devem ser avaliados de acordo com os critérios estabelecidos na Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 5**

*Considerações gerais.* A condução de ensaios clínicos controlados é metodologicamente essencial para testar os méritos relativos a intervenções investigativas.

Para obter resultados válidos em um ensaio controlado, os pesquisadores devem comparar os efeitos de uma intervenção experimental dos participantes alocados para um braço (ou braços) de investigação de um ensaio com os efeitos que uma intervenção controlada produziria em pessoas da mesma população. A randomização é o método preferido para indicar participantes aos braços de ensaios controlados. A indicação para os braços de tratamento por randomização tende a produzir grupos de estudo comparáveis com relação a fatores que poderiam influenciar os resultados do estudo, elimina o viés do pesquisador na alocação dos participantes e ajuda a garantir que os resultados do estudo reflitam os efeitos das intervenções administradas, e não por influência de fatores alheios.

O controle com placebo em ensaios clínicos cria o potencial de conflito entre as exigências de ciência sólida e a obrigação de proteger a saúde e o bem-estar dos participantes do estudo. Em geral, os estudos devem ser concebidos para gerar informações científicas precisas, sem atrasar ou reter intervenções eficazes reconhecidas aos participantes. Pesquisadores e patrocinadores podem evitar essa regra quando a não disponibilização dessas intervenções é metodologicamente necessária e expõe os participantes a não mais que um pequeno aumento acima do risco mínimo.

Embora os ensaios clínicos convencionais controlados aleatoriamente sejam muitas vezes considerados o padrão de excelência, outros desenhos de estudo, tais como projetos de ensaios adaptados à resposta, estudos observacionais ou comparações históricas também podem produzir pesquisas com resultados válidos. Pesquisadores e patrocinadores devem avaliar se a questão da pesquisa pode ser respondida com um projeto alternativo e se o perfil risco-benefício de projetos alternativos é mais favorável quando comparado a um ensaio clínico convencional randômico.

*Intervenção eficaz reconhecida.* Uma intervenção eficaz reconhecida para a patologia em estudo existe quando esta faz parte do padrão profissional médico. O padrão profissional inclui, mas não está limitada a, melhor intervenção comprovada para o tratamento, diagnóstico ou prevenção da patologia em questão. Além disso, inclui intervenções que podem não ser as melhores quando comparadas às alternativas disponíveis, mas são, contudo, reconhecidas profissionalmente como uma opção razoável (por exemplo, como evidenciado nas diretrizes de tratamento).

No entanto, as intervenções efetivas reconhecidas podem requerer mais testes, especialmente quando seus méritos estão sujeitos a discordância razoável entre profissionais da área médica e outras pessoas capacitadas. Os ensaios clínicos podem ser necessários neste caso, especificamente se a eficácia de uma intervenção ou procedimento não tenha sido determinada em ensaios clínicos rigorosos. Os ensaios também podem ser úteis quando o perfil risco-benefício de um tratamento não for claramente favorável, de modo que os pacientes possam, com razão, desistir da intervenção usual para tal patologia (por exemplo, tratamento com antibiótico para otite média em crianças ou cirurgia artroscópica do joelho). Quando há várias opções mas não se sabe qual tratamento é o melhor, a pesquisa de eficácia comparativa pode contribuir para estabelecer a real eficácia de determinada intervenção ou procedimento para grupos específicos. Isto pode incluir utilizar o placebo como comparador, desde que as condições estabelecidas nesta Diretriz sejam cumpridas.

Algumas pessoas não aceitam que pesquisadores suprimam ou não forneçam intervenções efetivas reconhecidas. Outros argumentam que isso pode ser aceitável desde que os riscos do não fornecimento de uma intervenção reconhecida sejam aceitáveis e a suspensão da intervenção efetiva reconhecida seja necessária para garantir que os resultados serão interpretáveis e válidos. Nesses casos, uma intervenção conhecida como inferior,

placebo (ver a seguir) ou nenhuma intervenção podem ser substituídas pela intervenção reconhecida. Esta Diretriz adota um meio-termo nesta questão. A opção preferida é testar novas intervenções potenciais, comparando-as a uma intervenção eficaz reconhecida. Quando os pesquisadores propõem alternativa a essa opção, devem fornecer uma justificativa metodológica convincente e uma evidência de que o risco de suspensão ou atraso da intervenção estabelecida não é maior do que um pequeno aumento acima do risco mínimo.

Os princípios da utilização de placebo também se aplicam a grupos de controle que não recebem tratamento ou recebem tratamento reconhecido como inferior. Financiadores, pesquisadores e comitês de ética devem avaliar os riscos de não fornecer nenhum tratamento (e nenhum placebo) ou um tratamento inferior, em comparação aos riscos e potenciais benefícios individuais de fornecer tratamento reconhecido, e aplicar os critérios para o uso de placebo desta Diretriz. Em suma, quando uma intervenção efetiva estabelecida existe, esta pode ser suspensa ou substituída por uma intervenção inferior somente se houver razões científicas convincentes para fazê-lo; se os riscos de suspender a intervenção estabelecida ou substituí-la por outra inferior resultarão em apenas pequeno aumento acima do risco mínimo para os participantes; e se os riscos para os participantes são minimizados.

*Placebo.* Uma substância inerte ou um procedimento simulado é fornecido aos participantes da pesquisa com o objetivo de impossibilitar que eles, e geralmente os próprios pesquisadores, saibam quem está recebendo intervenção ativa ou inativa. Intervenções com placebo são ferramentas metodológicas cujo objetivo é isolar os efeitos clínicos do medicamento em estudo ou intervenção, permitindo que os participantes de pesquisa e de controle sejam tratados da mesma maneira, exceto que o grupo de pesquisa receberá uma substância ativa, e o grupo de controle, não. Os riscos específicos

da intervenção com placebo são geralmente muito baixos ou inexistentes (por exemplo, ingestão de uma substância inerte).

Em alguns campos, como cirurgia e anestesia, testar a eficácia das intervenções pode exigir intervenções simuladas. Por exemplo, os participantes no braço ativo de um ensaio cirúrgico podem receber cirurgia artroscópica nos joelhos, enquanto os participantes no grupo de controle podem receber apenas uma pequena incisão cutânea. Em outros casos, ambos os grupos podem receber um procedimento invasivo, como inserir um cateter na artéria do participante. No braço ativo, o cateter é inserido no coração dos participantes, mas no grupo de controle o processo é interrompido antes de chegar ao coração. Os riscos de procedimentos simulados podem ser altos (por exemplo, incisão cirúrgica com anestesia geral) e devem ser cuidadosamente analisados pelo comitê de ética em pesquisa.

*Controle com placebo.* O placebo geralmente é pouco controverso na ausência de uma intervenção eficaz estabelecida. Como regra geral, quando existe intervenção eficaz reconhecida para a condição a ser estudada, os participantes da pesquisa devem recebê-la durante o ensaio. Mas isso não impede a comparação dos efeitos de novas intervenções potenciais com placebo nos casos em que todos os participantes recebem a intervenção eficaz estabelecida e então são randomizados para receber a intervenção da pesquisa ou placebo. Estes estudos *add-on* são comuns em oncologia, onde todos os participantes recebem tratamento eficaz reconhecido e são, então, escolhidos ao acaso para receber o placebo ou a intervenção em estudo.

Por outro lado, se a superioridade de uma intervenção efetiva reconhecida sobre o agente em estudo for incerta (conhecido como equilíbrio clínico – *clinical equipoise*), é permitido comparar o placebo diretamente com a intervenção efetiva reconhecida. Nesses casos, o estudo deve assegurar medidas que assegurem o bem-estar dos participantes para que

não sejam privados de atenção ou prevenção do que se acredita ser a resposta eficaz às suas necessidades de saúde.

Finalmente, o uso do placebo é geralmente pouco controverso quando a intervenção eficaz reconhecida não é considerada segura e eficaz em determinado contexto local. Por exemplo, frequentemente os vírus sofrem muitas mutações, efeito que varia geograficamente. Uma vacina estabelecida pode ter sido segura e eficaz contra determinada cepa, mas pode haver incerteza sobre seus efeitos contra a variedade diferente em outro contexto geográfico. Nessa situação, pode ser aceitável utilizar controle com placebo, porque não se sabe se a vacina estabelecida será eficaz no contexto local.

*Razões científicas convincentes.* Existem razões científicas convincentes para controles com placebo quando um ensaio não puder distinguir uma intervenção eficaz de outra ineficaz sem o controle por placebo (por vezes referido como *assay sensitivity* – sensibilidade de análise). Exemplos de “razões científicas convincentes” incluem: resposta clínica altamente variável à intervenção eficaz estabelecida; sintomas da patologia que variam com alta taxa de remissão espontânea; patologia em estudo conhecida por ter alta resposta aos placebos. Nessas situações, pode ser difícil determinar, sem a utilização de placebo como controle, se a intervenção experimental é eficaz, uma vez que a patologia pode melhorar por si só (remissão espontânea) ou a resposta clínica observada pode ser efeito do placebo.

Em alguns casos, há intervenções eficazes reconhecidas, mas as informações existentes podem ter sido obtidas sob condições significativamente diferentes das práticas locais de saúde (por exemplo, modo diferente de administração de medicamentos). Nessa situação, um ensaio controlado com placebo pode ser a melhor forma de avaliar a intervenção, desde que esse teste responda às necessidades locais de saúde – tal como estabelecido

na Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos – e todos os outros requisitos destas Diretrizes sejam atendidos.

Quando o pesquisador invoca razões científicas convincentes para justificar o uso de placebo, o comitê de ética em pesquisa deve buscar aconselhamento com especialista se tal expertise ainda não for de domínio dos membros do comitê, para decidir se o uso de uma intervenção efetiva estabelecida no braço-controle invalidar os resultados da pesquisa.

*Minimizar os riscos para os participantes.* Mesmo quando o placebo é justificado por uma das condições desta Diretriz, os possíveis efeitos nocivos de receber esse comparador devem ser minimizados de acordo com os requisitos gerais para reduzir os riscos das intervenções de pesquisas (Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa). As seguintes condições aplicam-se a ensaios controlados com placebo: primeiro, os pesquisadores devem diminuir o período de uso do placebo para o menor tempo possível, de acordo com o cumprimento dos objetivos científicos do estudo. Os riscos do braço com placebo podem ser reduzidos ainda mais se uma mudança no tratamento ativo for permitida (“tratamento de escape”). O protocolo deve estabelecer um limite para que, se este for ultrapassado, o participante receba tratamento ativo; segundo, como discutido na Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa –, o pesquisador deve minimizar os efeitos nocivos dos estudos controlados por placebo, monitorando a segurança dos dados da pesquisa durante o ensaio.

*Riscos mínimos ao receber placebo.* Os riscos de receber placebo são considerados mínimos quando o risco de danos graves é muito improvável e os danos potenciais associados aos eventos adversos mais comuns são pequenos, conforme descrito na Diretriz 4. Por exemplo, se a intervenção for direcionada a uma patologia relativamente simples, como resfriado comum em pessoa saudável ou queda de cabelo, e se o placebo privar

apenas grupos de controle de benefícios menores, seus riscos são mínimos. Os riscos de receber placebo em vez de intervenção eficaz reconhecida devem ser comparados aos riscos a que um indivíduo médio, normal e saudável se submete na vida diária ou durante seus exames de rotina.

*Menor aumento acima do risco mínimo.* De acordo com a Diretriz 4, pequeno aumento acima do padrão de risco mínimo também se aplica aos ensaios controlados com placebo.

*Controle com placebo em locais de poucos recursos quando a intervenção eficaz reconhecida não pode ser disponibilizada por razões econômicas ou logísticas.* Em alguns casos, existe intervenção efetiva reconhecida para a patologia em estudo, mas por razões econômicas ou logísticas sua disponibilização não é possível no país do estudo. Nessa situação, um ensaio pode propor o desenvolvimento de uma intervenção mais acessível, levando em conta a economia e a infraestrutura do país (por exemplo, tratamento mais curto ou menos complexo para uma doença). Isso pode significar testar uma intervenção que se supõe inferior à intervenção eficaz estabelecida, mas pode ser a única opção viável, custo-efetiva e benéfica nessas circunstâncias. Há controvérsia significativa nessa situação, onde o desenho do ensaio é ao mesmo tempo eticamente aceitável e necessário para responder à questão da pesquisa. Alguns argumentam que tais estudos devem ser conduzidos com desenho de não inferioridade, comparando a intervenção da pesquisa com um método eficaz estabelecido. Outros argumentam que o desenho de superioridade usando placebo pode ser aceitável.

O placebo nessas situações é eticamente controverso por várias razões:

- Pesquisadores e patrocinadores conscientemente negam acesso a uma intervenção efetiva reconhecida aos participantes do braço-controle. No entanto, quando

podem oferecer uma intervenção que previna ou trate uma doença grave, é difícil entender por que eles não são obrigados a fornecê-la. Eles poderiam planejar o ensaio como um teste de equivalência para determinar se a intervenção experimental é tão boa ou quase tão boa quanto a intervenção eficaz reconhecida.

- Alguns argumentam que não é necessário conduzir ensaios clínicos em locais de baixa renda, a fim de desenvolver intervenções acessíveis e abaixo do padrão ideal se comparadas com intervenções disponíveis em outros países. Em vez disso, argumentam que se deve negociar o preço dos medicamentos para os tratamentos estabelecidos e buscar o financiamento de agências internacionais.

Quando ensaios controversos com placebo forem planejados, os comitês de ética em pesquisa no país da pesquisa devem:

- buscar parecer técnico de especialista – se não for possível no próprio comitê – sobre a possibilidade de o placebo conduzir a resultados que respondam às necessidades e prioridades do país-sede (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos);
- verificar se foram tomadas providências de transição para o tratamento após a pesquisa para os participantes do estudo (ver Diretriz 6 – Cuidados com a saúde dos participantes), incluindo acordos para implementar no pós-estudo quaisquer resultados positivos alcançados, levando em consideração as políticas regulatórias e de assistência médica no país.

*Ensaio comparativo de eficácia e tratamento-padrão* (standard of care). Para muitas situações e doenças, há mais de um tratamento eficaz reconhecido. Médicos e hospitais podem, então, usar diferentes tratamentos para a mesma patologia. No entanto, muitas vezes os méritos relativos destes tratamentos

são desconhecidos. A pesquisa de eficácia comparativa, bem como as revisões sistemáticas, tem recebido crescente atenção nos últimos anos. Na pesquisa de eficácia comparativa, duas ou mais intervenções consideradas tratamento-padrão (*standard of care*) são comparadas diretamente. A pesquisa de eficácia comparativa pode determinar qual tratamento-padrão tem o melhor resultado ou riscos mais aceitáveis. Os comitês de ética devem distinguir cuidadosamente os estudos de marketing que visam aumentar a exposição a um produto (às vezes chamados “ensaios de semeadura”) e os estudos de eficácia comparativa em que as perspectivas científicas e de saúde pública são o objetivo primário. Comitês de ética não deveriam aprovar o primeiro tipo de estudo.

Embora a pesquisa de efetividade comparativa não atrase nem suspenda a intervenção efetiva estabelecida aos participantes, os riscos associados aos diferentes braços podem variar substancialmente, por exemplo quando as opções de tratamento clínico e cirúrgico estão sendo comparadas. Os riscos dos procedimentos-padrão de assistência não necessariamente se qualificam como mínimos somente porque um tratamento se tornou a prática-padrão. Os riscos para os participantes devem ser minimizados e devidamente equilibrados em relação à perspectiva do potencial benefício individual ou do valor social da pesquisa (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa).

## **Diretriz 6**

### **Cuidados com as necessidades de saúde dos participantes**

**Especialmente no contexto de ensaios clínicos, os pesquisadores e patrocinadores devem fazer provisões adequadas para atender às necessidades de saúde dos participantes durante a pesquisa e, se necessário, a transição destes aos cuidados de saúde quando a pesquisa for concluída. A obrigação de cuidar das necessidades de saúde dos participantes é influenciada, entre outras coisas, pela extensão de suas necessidades de saúde e pela assistência médica disponível localmente.**

**Quando as necessidades de saúde dos participantes, durante e após a pesquisa, não puderem ser atendidas pela infraestrutura de saúde local ou pelo plano de saúde do participante, o pesquisador e o patrocinador devem fazer acordos prévios para o atendimento adequado, com autoridades locais de saúde, pessoas da comunidade ou ONGs, tais como os grupos de defesa da saúde.**

**O atendimento à saúde dos participantes requer pelo menos que pesquisadores e financiadores se planejem para atender aos seguintes fatores:**

- como o atendimento será adequadamente oferecido para a patologia estudada;**
- como o atendimento será oferecido durante a pesquisa quando os pesquisadores descobrem outras patologias além das estudadas (assistência complementar);**
- participantes em transição que continuam a precisar, depois da pesquisa, de atendimento e medidas preventivas;**

- **proporcionar acesso continuado às intervenções de estudos que demonstraram benefícios significativos;**
- **consultar outras partes envolvidas, se houver, para determinar as responsabilidades de cada um e as condições sob as quais os participantes terão acesso contínuo a alguma intervenção da pesquisa, tais como uma droga experimental que demonstrou benefício significativo no estudo.**

**Quando o acesso é fornecido após as intervenções pesquisadas que apresentaram benefícios significativos, o provimento pode terminar tão logo esteja disponível no sistema de saúde público local ou após um período predeterminado com o qual os patrocinadores, pesquisadores e integrantes da comunidade concordaram antes do início do ensaio.**

**As informações sobre o atendimento à saúde dos participantes, durante e após a pesquisa, devem ser incluídas no processo de consentimento informado.**

## **Comentário sobre a Diretriz 6**

*Considerações gerais.* Em geral, é inapropriado exigir que os pesquisadores ou patrocinadores assumam o papel do sistema de saúde de um país. No entanto, pesquisa com seres humanos muitas vezes envolve interações que permitem aos pesquisadores identificar ou diagnosticar problemas de saúde durante o recrutamento, além da realização das pesquisas. Do mesmo modo, a investigação clínica frequentemente envolve cuidados e medidas preventivas, além das intervenções experimentais. Em alguns casos, os participantes podem continuar precisando de cuidados ou prevenção durante a pesquisa, mesmo depois do final de sua participação. Isto pode incluir o acesso a uma intervenção sob estudo que tenha demonstrado benefícios significativos.

Em todas essas situações, pesquisadores e financiadores devem demonstrar preocupação e cuidados com a saúde e o bem-estar dos participantes. Isso se justifica pelo princípio da beneficência, o qual exige que pesquisadores e financiadores protejam a saúde dos participantes quando for possível. Está também baseado no princípio da reciprocidade; os participantes ajudam os pesquisadores a gerar dados valiosos e, reciprocamente, os pesquisadores garantem aos participantes assistência ou cuidados de prevenção. Deste modo, a obrigação de cuidar das necessidades de saúde dos participantes não está limitada às pesquisas realizadas em países com recursos limitados (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos), mas é uma exigência ética universal em pesquisa. Além disso, embora a oferta de assistência durante e após os testes seja um incentivo para que as pessoas em locais de baixa renda se inscrevam em pesquisas, isso não deve ser considerado influência indevida.

*Assistência suplementar.* Os financiadores em geral não são obrigados a financiar as intervenções ou providenciar serviços de assistência à saúde além do necessário para garantir a realização segura e ética da pesquisa. No entanto, quando os potenciais participantes não podem ser recrutados por não satisfazerem os critérios de inclusão, ou quando se descobre que os participantes recrutados apresentam doenças sem relação com a pesquisa, os pesquisadores devem aconselhá-los a obter assistência médica ou encaminhá-los para receber tratamento. Em algumas circunstâncias, pode ser relativamente fácil para os pesquisadores tratarem a doença ou encaminhar os participantes a algum centro de saúde. Em alguns casos, os pesquisadores podem não ter a experiência necessária para tratar certas patologias de forma eficaz, e o tratamento apropriado pode não estar disponível no sistema de saúde pública local. Providenciar cuidados nessa situação é uma questão complexa, e as decisões terão de ser feitas caso a caso, após discussão com comitês de ética, médicos, pesquisadores, representantes do governo e autoridades de saúde do país anfitrião. Então, antes de iniciar o estudo, deve-se

chegar a um acordo sobre como cuidar dos participantes que apresentem ou desenvolvam doenças diferentes das estudadas (por exemplo, se será dada assistência a pacientes cuja doença já é tratada pelo sistema de saúde local).

*Transição para cuidados ou medidas preventivas após pesquisa.* Como as lacunas de atendimento e prevenção podem ter impacto significativo sobre o bem-estar dos participantes, os pesquisadores e financiadores devem garantir que os participantes tenham acesso a cuidados de saúde após a conclusão da pesquisa. No mínimo, os pesquisadores devem encaminhar os participantes que necessitam de atenção médica contínua a um serviço de saúde apropriado ao final de sua participação e comunicar informações relevantes ao serviço de saúde. Os próprios pesquisadores podem acompanhar certos casos por mais tempo, possivelmente para fins de pesquisa e, em seguida, transferir o paciente para um sistema de saúde adequado. A obrigação de providenciar a transição para os cuidados de saúde após a pesquisa aplica-se tanto para os participantes do braço-controle como os de intervenção.

*Acesso continuado a intervenções benéficas.* Como parte de sua obrigação na transição para os cuidados de saúde após a pesquisa, os pesquisadores e patrocinadores podem ter que fornecer acesso continuado a intervenções que demonstraram benefícios significativos nos ensaios ou estabelecer intervenções eficazes que foram fornecidas como parte do padrão de cuidado, ou prevenção de saúde para todos os participantes durante a pesquisa. O acesso também deve ser oferecido, quando pertinente, no intervalo entre o final da participação do indivíduo e o final do estudo. Nessa situação, o acesso poderia ser organizado por um estudo de extensão ou acesso compassivo. Essa obrigação dependerá de vários fatores. Por exemplo, se a suspensão de uma intervenção privar os participantes de capacidades básicas, como se comunicar, satisfazer as necessidades básicas de forma independente ou

reduzir significativamente a qualidade de vida que conseguiram durante o estudo, a obrigação será maior do que se a intervenção fornecer alívio para uma patologia menor ou transitória.

Da mesma forma, a obrigação será maior quando os participantes não tiverem acesso aos cuidados necessários ou à prevenção no sistema de saúde local do que quando esses cuidados estão disponíveis. A obrigação também poderá ser maior quando não houver alternativas clínicas eficazes disponíveis – semelhante às existentes nas intervenções que demonstrem benefícios significativos – do que nos casos em que tais alternativas existam. No entanto, pode não ser completamente cumprida se o número de indivíduos qualificados for muito alto. O acesso continuado a intervenções que tenham demonstrado benefícios significativos mas aguardam aprovação regulatória deve ser consistente com os requisitos regulatórios relevantes para o pré-licenciamento e não deverá atrasar o processo para obter a aprovação regulatória.

Proporcionar o acesso continuado a uma intervenção benéfica pode criar vários dilemas:

- Nos casos de ensaio duplo-cego, pode ser necessário mais tempo para constatar os resultados e descobrir quem recebeu a intervenção. Os pesquisadores e patrocinadores devem fazer provisões para este período de transição e informar aos participantes se eles receberão, temporariamente, o padrão atual de atendimento antes que a intervenção sob estudo possa ser administrada.
- Um comitê de ética em pesquisa pode discutir se os pesquisadores e patrocinadores são obrigados a fornecer aos participantes o acesso continuado à intervenção experimental em um ensaio de não inferioridade. Quando a intervenção testada se mostrar inferior ao padrão de tratamento, não há obrigação de fornecer aos participantes a intervenção testada.

Como mencionado nesta Diretriz, financiadores e pesquisadores podem não ser obrigados a fornecer acesso continuado a uma intervenção sob estudo que tenha demonstrado benefício significativo quando essa intervenção for disponibilizada no sistema público de saúde local. Entretanto, financiadores, pesquisadores e membros da comunidade podem decidir, antes do início do estudo, que qualquer intervenção que demonstre benefícios significativos será oferecida por tempo determinado.

*Consulta às principais partes interessadas.* A obrigação de atender às necessidades de saúde dos participantes caberá ao pesquisador e ao patrocinador. No entanto, a prestação desses serviços pode envolver outras partes, por exemplo autoridades de saúde locais, planos de saúde, membros das comunidades de onde são recrutados os participantes da pesquisa ou ONGs, tais como grupos de defesa da saúde. Pesquisadores e patrocinadores devem descrever medidas para cuidados continuados no protocolo do estudo e mostrar que quaisquer outras partes envolvidas em cuidados continuados concordaram com o planejamento. Os comitês de ética em pesquisa devem determinar se as providências para cuidados continuados são adequadas.

A melhor forma de decidir como cumprir a obrigação de fazer a transição para os cuidados de saúde pós-estudo é através de um processo transparente e participativo que envolva todas as partes interessadas antes do início do estudo. Esse processo deve explorar opções e determinar as obrigações essenciais em determinadas situações no que diz respeito ao grau, alcance e duração de qualquer grupo de cuidados e tratamentos pós-estudo; acesso justo aos serviços; e a responsabilidade pela prestação de serviços. Os acordos sobre financiamento, administração e monitoramento dos cuidados e tratamentos devem ser documentados.

*Informações aos participantes.* Os participantes devem ser informados, antes do início do estudo, sobre como será organizada a transição para os cuidados de saúde após a pesquisa e até que ponto eles poderão receber os benefícios das intervenções pesquisadas após o término do estudo. Os participantes com acesso contínuo a medicamento antes da aprovação regulatória devem ser informados sobre os riscos de receber intervenções não registradas. Quando os participantes são informados sobre a extensão de atendimento complementar a ser oferecido, se houver algum, essas informações devem ser claramente separadas das informações sobre as intervenções estudadas e os procedimentos de pesquisa.

*Acesso às intervenções pesquisadas para as comunidades.* As obrigações para o fornecimento às comunidades das intervenções benéficas após os ensaios são discutidas na Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos.



## **Diretriz 7**

### **Envolvimento da comunidade**

**Pesquisadores, financiadores, autoridades de saúde e instituições relevantes devem envolver os potenciais participantes e suas comunidades num processo de participação efetiva que os engaje de forma sustentável desde as primeiras discussões, em relação à concepção, desenvolvimento, realização, modelo de processo de consentimento informado e monitoramento da pesquisa, assim como disseminação de resultados.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 7**

*Considerações gerais.* O envolvimento proativo e sustentável das comunidades das pessoas convidadas a participar da pesquisa é uma forma de mostrar respeito por elas e por suas tradições e normas. O envolvimento da comunidade é também valioso pela contribuição que ela tem para o sucesso da pesquisa. Em particular, o engajamento da comunidade é uma forma de assegurar a relevância da pesquisa proposta para a comunidade afetada, assim como a aceitação pelos seus membros. Além disso, o envolvimento ativo da comunidade ajuda a assegurar o valor ético e social e os resultados da pesquisa em questão. O envolvimento da comunidade é especialmente importante para enfrentar riscos de discriminação quando a pesquisa envolve minorias e grupos marginalizados, incluindo pessoas com doenças estigmatizantes, tais como HIV ou aids.

Uma comunidade consiste não apenas de pessoas vivendo na área geográfica onde a pesquisa é realizada; também inclui diferentes setores da sociedade com interesse na pesquisa

proposta, bem como subpopulações das quais os participantes da pesquisa são recrutados. As partes interessadas são indivíduos, grupos, organizações, órgãos governamentais ou outros que possam influenciar ou ser afetados pela realização ou resultado do projeto de pesquisa. O processo deve ser totalmente colaborativo e transparente, envolvendo ampla variedade de participantes, incluindo pacientes e organizações de consumidores, representantes e líderes comunitários, ONGs relevantes e grupos ativistas, autoridades reguladoras, agências governamentais e integrantes de conselhos comunitários. Além disso, é importante assegurar a diversidade de opiniões dentro do processo de consulta. Por exemplo, quando os líderes comunitários são apenas homens, os pesquisadores também devem incluir ativamente a opinião das mulheres. Também pode ser importante consultar indivíduos que já participaram de estudos semelhantes.

O protocolo de pesquisa e outros documentos submetidos ao comitê de ética em pesquisa devem incluir a descrição do planejamento para envolver a comunidade e identificar recursos a serem alocados para as atividades propostas. Essa documentação deve especificar o que está sendo e o que será feito, quando e por quem será feito, assegurando que a comunidade estará claramente representada e poderá se engajar proativamente durante todo o processo da pesquisa, para garantir aceitação e relevância para a comunidade, que deve participar, quando factível, na discussão e na preparação do protocolo e dos documentos da pesquisa.

Pesquisadores, financiadores, autoridades de saúde e instituições relevantes devem estar atentos para que o engajamento da comunidade não pressione nem influencie indevidamente membros da comunidade a participar da pesquisa (ver comentário sobre a Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado –, seção “Relação de dependência”). Para evitar tal pressão, o pesquisador deve sempre requerer o consentimento informado individual.

Pesquisadores e comitês de ética em pesquisa devem estar cientes do ponto no qual o engajamento da comunidade se torna um estágio de pesquisa formativa que, por isto, necessitará de revisão ética. Exemplos de processos de envolvimento da comunidade que podem exigir revisão ética incluem a coleta sistemática de dados, que podem ser generalizados e divulgados em fóruns fora da comunidade onde foram coletados, bem como qualquer geração de dados que possa criar riscos sociais aos participantes.

*Engajamento na primeira oportunidade.* Antes de iniciar um estudo, a comunidade da qual os participantes serão recrutados deve, sempre que possível, ser consultada sobre suas prioridades, concepção ideal para os ensaios e disposição para participar na preparação e realização do estudo. Engajar a comunidade no estágio inicial promove o bom funcionamento do estudo e contribui para a capacidade de a comunidade entender o processo de pesquisa. Os membros da comunidade devem ser incentivados a trazer suas dúvidas e preocupações desde o início e à medida que a pesquisa avança. A incapacidade de envolver a comunidade pode comprometer o valor social da pesquisa, bem como ameaçar o recrutamento e a retenção dos participantes.

O envolvimento da comunidade deve ser um processo contínuo, estabelecendo um fórum para promover a comunicação entre pesquisadores e membros da comunidade, o qual pode facilitar a criação de materiais educativos, planejar os arranjos logísticos necessários para conduzir a pesquisa e fornecer informações sobre crenças, valores culturais e práticas de saúde da comunidade. O envolvimento ativo com os membros da comunidade é um processo mutuamente educativo, que permite aos pesquisadores aprender sobre a cultura das comunidades e sobre a compreensão dos conceitos relacionados à pesquisa, além de contribuir para conhecer melhor a pesquisa, ao esclarecer a comunidade sobre conceitos-chave

críticos de entendimento de suas finalidades e procedimentos. O engajamento comunitário de boa qualidade ajuda a garantir que as dinâmicas comunitárias existentes e desigualdades de poder não atrapalhem o envolvimento abrangente de todas as partes interessadas. É necessário estar atento para solicitar a opinião de todos os setores da comunidade de forma proativa e sensível. Os membros da comunidade devem ser convidados a ajudar no consentimento informado e nos documentos para garantir que sejam compreensíveis e apropriados aos participantes da pesquisa.

*Confiança.* A participação da comunidade fortalece a apropriação local da pesquisa e cria confiança nos líderes em negociar vários aspectos do estudo, tais como estratégias de recrutamento, atendimento às necessidades de saúde dos participantes, seleção do local, coleta e compartilhamento de dados, assistência complementar e disponibilidade pós-testes para a comunidade de qualquer intervenção desenvolvida (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos; e Diretriz 6 – Cuidados com a saúde dos participantes).

Um processo aberto e ativo de engajamento da comunidade é essencial para construir e manter a confiança entre pesquisadores, participantes e outros membros da comunidade local. Uma ilustração do envolvimento bem-sucedido da comunidade em um estudo aconteceu no Programa para Eliminar a Dengue, em Queensland, na Austrália. Experiências prévias de introdução de estratégias geneticamente modificadas para controlar o vetor da dengue geraram controvérsia internacional devido ao envolvimento inadequado das comunidades anfitriãs. Neste episódio bem-sucedido, foram usadas técnicas bem estabelecidas nas ciências sociais para entender as preocupações da comunidade e obter seu apoio para conduzir os ensaios.

*Papéis e responsabilidade.* Qualquer discordância em relação ao projeto ou à pesquisa deve ser negociada entre

os líderes comunitários e pesquisadores. O processo deve assegurar que todas as vozes sejam ouvidas e não seja exercida pressão por membros da comunidade ou grupos com maior poder ou autoridade. Em casos de diferença irreconciliável entre comunidade e pesquisadores, é importante especificar antecipadamente quem terá a palavra final. Não se deve permitir que a comunidade insista, inclua ou exclua certos procedimentos que ameacem a validade científica da pesquisa. Ao mesmo tempo, a equipe de pesquisa deve ser sensível aos valores culturais das comunidades, a fim de apoiar parcerias colaborativas, preservar a confiança e garantir a relevância social da pesquisa. A vantagem de envolver a comunidade desde o início é que tais desentendimentos podem ser explicitados e, se não puderem ser resolvidos, a pesquisa pode ser cancelada (ver Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão). Se o comitê de ética em pesquisa for confrontado com uma grave divisão na comunidade sobre a concepção ou realização do estudo proposto, deverá incentivar os pesquisadores a conduzir a pesquisa em outra comunidade.

*Envolvimento por comunidades ou grupos.* Em alguns casos, as próprias comunidades ou grupos iniciam e conduzem projetos de pesquisa. Por exemplo, pacientes com doenças raras se conectam em plataformas on-line e decidem, de forma colaborativa, alterar o regime de tratamento e documentam os efeitos clínicos alcançados. Os pesquisadores devem se envolver nessas iniciativas, pois estas podem oferecer informações valiosas para seu próprio trabalho.



## **Diretriz 8**

### **Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão**

**É papel das autoridades governamentais responsáveis por pesquisas relacionadas à saúde com seres humanos assegurar que estas sejam avaliadas ética e cientificamente por comitês e conduzidas por pesquisadores competentes. A análise independente, científica e ética, é fundamental para gerar a confiança da comunidade na pesquisa (ver Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos). A pesquisa relacionada à saúde muitas vezes requer colaboração internacional, e algumas comunidades não têm capacidade de avaliar ou garantir a qualidade científica, ou a aceitabilidade ética da pesquisa relacionada à saúde proposta ou realizada em suas jurisdições. Pesquisadores e patrocinadores que planejam elaborar pesquisas nessas comunidades devem capacitá-las para pesquisa e avaliação.**

**O fortalecimento da capacidade pode incluir as seguintes atividades, embora não se limite a estas:**

- construção de infraestrutura de pesquisa e fortalecimento de sua capacidade;**
- fortalecer a capacidade de análise e supervisão ética da pesquisa nas comunidades anfitriãs (ver Diretriz 23 – Requisitos para criar comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos);**
- desenvolver pesquisas e tecnologias adequadas aos cuidados com a saúde;**
- capacitar o pessoal de pesquisa e profissionais de saúde, e assegurar que não ocorra deslocamento indevido de pessoal responsável pelo atendimento médico;**

- **envolver-se com a comunidade de onde serão recrutados os participantes da pesquisa (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade);**
- **organizar publicação conjunta consistente com requisitos autorais reconhecidos e assegurar compartilhamento de dados (ver Diretriz 24 – Responsabilização pública pela pesquisa em saúde);**
- **preparar um acordo de compartilhamento de benefícios para distribuir eventuais ganhos econômicos gerados pela pesquisa.**

### **Comentário sobre a Diretriz 8**

*Considerações gerais.* As autoridades governamentais responsáveis pelas pesquisas envolvendo seres humanos devem assegurar que estas sejam analisadas, ética e cientificamente, por comitês independentes de ética em pesquisa e realizadas por equipes competentes de pesquisadores (ver Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos). Em locais com pouca ou nenhuma capacitação, financiadores e pesquisadores têm a obrigação ética de aumentar a capacidade sustentável do país anfitrião em pesquisas de saúde e na revisão ética. Antes de iniciar a pesquisa em uma comunidade com estas características, financiadores e pesquisadores devem estabelecer um plano que descreva como a pesquisa pode contribuir para a capacitação local.

O tipo e o escopo de capacitação exigida, de forma geral, devem ser proporcionais à abrangência do projeto de pesquisa. Um breve estudo epidemiológico que envolva apenas a revisão de prontuários médicos, por exemplo, exigiria relativamente pouca capacitação; por outro lado, espera-se considerável contribuição por parte dos financiadores quando se trata de ensaio de vacina em grande escala, destinado a durar vários anos. A condução

da pesquisa não deve desestabilizar os sistemas de saúde e, idealmente, deve contribuir para reforçá-los.

*Parcerias.* O desenvolvimento e os testes de intervenções biomédicas frequentemente requerem cooperação internacional. As disparidades reais ou percebidas em termos de poder ou conhecimento devem ser resolvidas, garantindo a imparcialidade na tomada de decisões e ações. O relacionamento ideal é aquele com parceria equitativa, cujo objetivo comum é desenvolver colaborações de longo prazo através de cooperação Sul-Sul e Norte-Sul que apoiem a capacidade de pesquisa local. Para evitar diferenças de poder, devem ser consideradas formas inovadoras de colaboração. Por exemplo, as três etapas anotadas a seguir podem promover inclusão, aprendizagem mútua e justiça social. No início de uma colaboração, e antes mesmo de iniciar um projeto de pesquisa, é necessário: i) definir a agenda local de pesquisa; ii) definir as necessidades de capacitação e avaliação das prioridades entre os parceiros em pesquisas em saúde internacionais; iii) estabelecer um memorando de entendimento (*memorandum of understanding* – MoU).

A pesquisa colaborativa também ajuda a garantir o valor social da pesquisa ao engajar as comunidades, concentrando pesquisas que a comunidade considera útil (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos; e Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade).

*Fortalecimento da capacidade para pesquisa.* Os objetivos específicos da capacitação devem ser determinados e alcançados por meio do diálogo e da negociação entre financiador, pesquisadores e outros parceiros relevantes, como os conselhos comunitários e as autoridades do país anfitrião. Essas partes interessadas devem estar de acordo com os esforços conjuntos para fortalecer a capacidade de pesquisa como um componente do sistema de saúde do país e melhorar sua sustentabilidade para

gerar novos conhecimentos. Os pesquisadores locais devem se envolver no projeto de pesquisa.

*Capacitação e conflitos de interesse.* O desenvolvimento de capacidades pode originar conflitos de interesse, tais como: desejo do patrocinador de realizar a pesquisa; desejo dos potenciais participantes em relação a seu recrutamento; desejo dos pesquisadores de ter acesso a medicamentos mais recentes para seus pacientes e, assim, contribuir para o conhecimento; e empenho dos líderes comunitários locais em compensar a insuficiência de financiamento da pesquisa, trazendo pesquisas financiadas para construir infraestrutura. Os comitês de ética devem avaliar se os esforços de capacitação podem envolver tais conflitos de interesse e procurar maneiras de atenuá-los (ver Diretriz 25 – Conflitos de interesse).

*Fortalecimento da análise ética.* Pesquisadores e patrocinadores que planejam realizar pesquisas em locais sem comitês de ética ou sem capacitação adequada devem, na medida do possível, ajudar a estabelecê-los antes que a pesquisa seja iniciada e tomar providências para ampliar o conhecimento em ética de pesquisa. Para evitar conflitos de interesse e preservar a independência dos comitês de ética em pesquisa, a assistência financeira de pesquisadores e patrocinadores não deve ser repassada diretamente e nunca ser vinculada à decisão do comitê sobre protocolos específicos (ver Diretriz 25 – Conflitos de interesse). Em vez disso, os recursos devem ser disponibilizados especificamente para a capacitação de ética em pesquisa. É do interesse de todos que haja revisão científica e ética verdadeiramente independente.

*Capacitação do pessoal de pesquisa.* Os patrocinadores devem, por exemplo, empregar e, se necessário, capacitar os indivíduos para trabalharem como pesquisadores, assistentes de pesquisa, coordenadores e gerentes de dados e fornecer, se

necessário, adequada assistência financeira, educacional e outros recursos para essa capacitação.

*Publicação conjunta e compartilhamento de dados.* A pesquisa colaborativa deve resultar em publicações conjuntas de acesso aberto (nacionais e internacionais) (ver Diretriz 24 – Responsabilização pública pela pesquisa em saúde). Pesquisadores e financiadores devem oferecer oportunidades igualitárias para permitir a coautoria consistente com os requisitos de autoria reconhecidos, tais como os do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (ICMJE).



## **Diretriz 9**

### **Indivíduos aptos a dar consentimento informado**

**Os pesquisadores devem fornecer aos potenciais participantes do estudo a informação e a oportunidade de dar seu consentimento livre e informado para participar de uma pesquisa ou de recusá-la, a menos que o comitê de ética em pesquisa tenha aprovado a dispensa ou modificação do consentimento informado (ver Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado). O consentimento informado deve ser entendido como um processo, e os participantes têm o direito de desistir a qualquer momento, sem retaliação.**

**Os pesquisadores devem:**

- obter o consentimento, mas somente depois de fornecer informações relevantes sobre a pesquisa e assegurar que o participante em potencial tem conhecimento adequado sobre seus principais fatos;**
- se abster de falsidades não justificadas, omissão de informações relevantes, influência indevida ou coerção (ver Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado);**
- garantir que o potencial participante tenha tido oportunidade e tempo suficiente para decidir se quer participar;**
- obter de cada potencial participante, como regra geral, formulário assinado como prova de consentimento informado. Os pesquisadores devem justificar qualquer exceção a essa regra e buscar a aprovação do comitê de ética em pesquisa.**

**Com a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa, os pesquisadores devem revalidar o consentimento informado de cada participante se houver mudança significativa nas condições ou procedimentos da pesquisa ou se estiver disponível nova informação que possa afetar a disposição dos participantes de continuar na pesquisa. Nos estudos de longo prazo, os pesquisadores devem assegurar, a cada intervalo preestabelecido, que cada participante ainda quer permanecer na pesquisa, mesmo se não houver mudança em sua concepção ou em seus objetivos.**

**O principal pesquisador deve assegurar que todo o pessoal de pesquisa que participa do processo de consentimento informado cumpra esta Diretriz.**

### **Comentário sobre a Diretriz 9**

*Considerações gerais.* O consentimento informado é um processo cujo início requer disponibilização relevante de informações para o potencial participante, assegurando que ele entendeu adequadamente as principais informações e decidiu, ou recusou, participar sem ter sido submetido a nenhuma coerção, influência indevida ou fraude.

O consentimento informado se baseia no princípio de que os indivíduos capazes de o dar têm o direito de escolher livremente se querem participar da pesquisa. Esse consentimento informado protege a liberdade de escolha e a autonomia do indivíduo.

As informações devem ser disponibilizadas ao participante em potencial em linguagem simples e compreensível. A pessoa que obtém o consentimento informado deve ter conhecimento sobre a pesquisa e ser capaz de responder qualquer pergunta dos potenciais participantes. Os pesquisadores responsáveis pelo estudo devem ficar à disposição para responder a quaisquer

perguntas. Além disso, deve-se assegurar aos participantes a oportunidade de fazer perguntas e receber respostas antes e durante a pesquisa. Os pesquisadores devem se esforçar para responder a essas questões de forma rápida e abrangente.

Esta Diretriz aplica-se a indivíduos capazes de dar consentimento informado. Requisitos para pesquisa com indivíduos não aptos, ou com crianças e adolescentes, estão definidos na Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado; e Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes.

*Processo.* O consentimento informado é um processo de comunicação de mão dupla, que começa a partir do primeiro contato com o participante em potencial e termina quando o consentimento for dado e documentado, podendo ser revisto ao longo da pesquisa. É necessário que cada indivíduo tenha tempo suficiente para decidir, incluindo tempo para consulta com familiares ou outras pessoas. Tempo suficiente e recursos adequados também são necessários.

*Linguagem do folheto de informação e do material para recrutamento.* Todos os potenciais participantes devem receber um folheto informativo, que pode ser levado para casa. A informação ao participante individual não deve ser simplesmente um ritual de recitação do conteúdo escrito. A redação do folheto e de qualquer outro material de recrutamento deve estar em linguagem compreensível para o participante em potencial e ter sido aprovada pelo comitê de ética em pesquisa. O texto do folheto deve ser curto, de preferência não excedendo duas ou três páginas. Uma apresentação oral com informações ou meios audiovisuais adequados, incluindo pictogramas e tabelas, são importantes para complementar os documentos de informação e facilitar sua compreensão. A informação também deve ser apropriada para o grupo de participantes e pessoas com necessidades específicas, por exemplo em braile.

O consentimento informado não deve incluir nenhuma linguagem através da qual os participantes sejam obrigados a abrir mão, ou parecer abrir mão, de qualquer dos seus direitos legais, isentar ou parecer isentar o pesquisador, financiador, instituição ou agentes de responsabilidade por negligência.

*Conteúdo do folheto de informação.* Ao longo destas Diretrizes, serão especificados os elementos a incluir no folheto informativo. O Anexo 2 contém os detalhes das informações que devem ser oferecidas, bem como possíveis informações complementares. Essa lista menciona, dentre outras coisas, informações sobre os objetivos, métodos, fontes de financiamento, possíveis conflitos de interesse, afiliações institucionais do pesquisador, benefícios previstos e potenciais riscos, possíveis desconfortos que podem ocorrer, acesso pós-ensaio, entre outros aspectos relevantes.

*Compreensão.* Quem obter o consentimento deve assegurar que o participante em potencial tenha compreendido adequadamente a informação fornecida. Os pesquisadores devem usar métodos baseados em evidências para transmitir informações e garantir sua compreensão. A capacidade do participante potencial de entender a informação depende, entre outras coisas, de sua maturidade, nível educacional e suas crenças, além da capacidade e disponibilidade de o pesquisador se comunicar com paciência e sensibilidade, bem como do ambiente, situação e local onde o consentimento informado ocorre.

*Documentação do consentimento.* O consentimento pode ser indicado de várias maneiras: o participante pode expressá-lo oralmente ou assinar um termo. Como regra geral, ele deve assinar um termo de consentimento ou, se o indivíduo não tiver capacidade para decidir, um tutor legal ou outro representante devidamente autorizado deve fazê-lo (ver Diretriz 16 – Pesquisa com indivíduos incapazes de dar consentimento informado;

e Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes). O comitê de ética em pesquisa pode dispensar o documento assinado sob certas condições (ver Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado). Essas isenções também podem ser aprovadas se um termo assinado puder representar risco ao participante, como por exemplo em estudos envolvendo comportamento ilegal. Em alguns casos, especialmente quando a informação é complicada, os participantes devem receber as informações por escrito e guardá-las, podendo ser semelhantes ao documento convencional em todos os aspectos, mas os participantes não são solicitados a assiná-los. O texto deve ser aprovado pelo comitê de ética em pesquisa. Quando o consentimento for obtido oralmente, os pesquisadores devem fornecer ao comitê documentação do consentimento certificado pela pessoa que o obteve ou por testemunha no momento que o consentimento for dado.

*Renovação do consentimento.* Quando mudanças significativas ocorrem em qualquer aspecto de um estudo, o pesquisador deve novamente buscar o consentimento informado dos participantes. Por exemplo, novas informações podem ter surgido, seja a partir do próprio estudo ou de outra fonte, sobre os riscos ou benefícios dos produtos testados ou sobre alternativas a eles. Os participantes devem ser informados imediatamente. Na maioria dos estudos clínicos, os resultados provisórios não são divulgados aos pesquisadores ou participantes até que o estudo seja concluído. Em estudos de longo prazo, a decisão do participante de permanecer no estudo deve ser assegurada.

*Consentimento informado individual e acesso às populações pesquisadas.* Em algumas circunstâncias, um pesquisador pode entrar em uma comunidade ou instituição para realizar pesquisas ou abordar possíveis participantes para obter o consentimento individual somente após ter permissão da instituição, tais como uma escola, ou prisão, ou de um líder comunitário, conselho de idosos ou outra autoridade representativa. Os procedimentos

institucionais, ou os costumes culturais, devem ser respeitados. Entretanto, em nenhum caso a permissão de um líder comunitário ou de outra autoridade pode substituir o consentimento informado individual.

Em algumas populações, os idiomas locais podem facilitar a comunicação das informações aos potenciais participantes e a capacidade do pesquisador para garantir que os indivíduos realmente as compreenderam. Em qualquer cultura, a maioria das pessoas não está familiarizada com conceitos científicos, tais como “placebo” ou “aleatorização”. Financiadores e pesquisadores devem usar formas culturalmente apropriadas para comunicar a informação necessária e cumprir os requisitos do consentimento informado. Eles também devem descrever e justificar no protocolo de pesquisa o procedimento que planejam usar na comunicação com os participantes. O projeto deve incluir todos os recursos necessários para garantir que o consentimento seja obtido adequadamente, em diferentes contextos linguísticos e culturais.

*Voluntariedade e influência indevida.* O consentimento informado é voluntário se a decisão individual de participar de uma pesquisa não sofrer nenhuma influência indevida. Vários fatores podem afetar o livre-arbítrio com o qual o consentimento é fornecido. Alguns desses fatores podem ser inerentes aos participantes, como a presença de doença mental, enquanto outras influências podem ser externas, como por exemplo a relação de dependência entre participantes e médico-pesquisador. Circunstâncias como doença grave ou pobreza podem ameaçar a liberdade de escolha, mas não implicam necessariamente que os participantes não possam dar o consentimento voluntário nessas situações. Os comitês de ética devem determinar, para cada protocolo individual, se as influências sobre o consentimento voluntário são inaceitáveis e quais são as medidas adequadas nesses casos.

*Relação de dependência.* Existem diferentes formas de relacionamento dependente, tais como professor e aluno, e guardas e prisioneiros. No contexto da pesquisa clínica, as relações dependentes podem resultar de relações preexistentes entre o médico e o paciente que se torna participante em potencial quando seu médico assume o papel de pesquisador. A relação dependente entre pacientes e médicos-pesquisadores pode comprometer a liberdade de decisão para dar o consentimento informado, uma vez que os potenciais participantes-pacientes dependem do médico-pesquisador para obter cuidados médicos e podem ficar relutantes em recusar o convite para participar na pesquisa em que seu médico está envolvido.

Portanto, em princípio, no caso de relação dependente, uma terceira pessoa neutra, como o enfermeiro da pesquisa ou outro colaborador qualificado, deve obter o consentimento informado. No entanto, em algumas situações de dependência, é preferível que o clínico forneça ao paciente as informações, uma vez que ele conhece melhor sua patologia. Contudo, para minimizar a influência da relação dependente, várias medidas de proteção devem ser tomadas. Os médicos envolvidos na pesquisa devem reconhecer e informar aos pacientes que desempenham um duplo papel: médico e pesquisador, devendo enfatizar o caráter voluntário da participação e o direito de recusar ou desistir da pesquisa. Eles também devem assegurar aos pacientes que aceitar ou recusar participar da pesquisa não afetará a relação terapêutica ou outros benefícios a que têm direito. Quando o médico precisa explicar os detalhes do protocolo do estudo, o comitê de ética em pesquisa deve avaliar se o documento de consentimento informado deve ser assinado na presença de uma terceira pessoa neutra.

*Riscos.* Os pesquisadores devem ser totalmente objetivos ao discutir os detalhes da intervenção experimental, seus possíveis desconfortos, riscos conhecidos e possíveis danos. Em algumas

pesquisas sobre prevenção, potenciais participantes devem ser aconselhados sobre os riscos de adquirir uma doença e as medidas necessárias para reduzi-los. Isso é necessário especialmente em pesquisas sobre prevenção de doenças infecciosas, tais como HIV/aids.

*Quem obtém o consentimento.* É possível delegar o consentimento informado, por exemplo, a um enfermeiro ou outro integrante do grupo de pesquisa caso exista uma relação de dependência, desde que essa pessoa esteja devidamente qualificada e tenha experiência em obtê-lo. O pesquisador principal é responsável por assegurar que todo o pessoal que trabalha no projeto cumpra esta Diretriz.

*Considerações especiais sobre o consentimento informado para dados em registros de saúde.* O consentimento informado para pesquisa de dados em cadastros relacionados à saúde pode ser dispensado desde que as condições da Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado – sejam atendidas. Quando o pesquisador planeja contatar pessoas com base na sua inclusão em um cadastro de saúde, deve ter em mente que elas podem não estar cientes de que seus dados foram incluídos no cadastro ou não estão familiarizadas com o processo pelo qual os pesquisadores os acessam (ver Diretriz 12 – Coleta, armazenagem e uso de dados em pesquisas de saúde). Se os pesquisadores quiserem entrar em contato com pessoas incluídas em um cadastro de saúde para obter informações adicionais, o consentimento informado será exigido.

## **Diretriz 10**

### **Modificações e dispensa do consentimento informado**

**Os pesquisadores não devem iniciar estudos envolvendo seres humanos sem obter o consentimento informado individual dos participantes ou do representante legalmente autorizado, a menos que os pesquisadores tenham recebido aprovação explícita do comitê de ética em pesquisa dispensando-os. Antes de ser concedida essa dispensa, os pesquisadores e os comitês de ética devem primeiro decidir se o consentimento informado pode ser modificado, de forma a preservar a capacidade de o participante entender a natureza geral da pesquisa e decidir se deseja participar.**

**O comitê de ética em pesquisa pode aprovar modificação ou dispensa do consentimento informado se a pesquisa:**

- **não for viável ou executável sem a dispensa ou modificação;**
- **tem importante valor social;**
- **não apresenta mais que riscos mínimos para os participantes.**

**Cláusulas adicionais podem ser empregadas quando as dispensas ou modificações do consentimento informado forem aprovadas em contextos específicos da pesquisa.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 10**

*Considerações gerais.* Modificação do consentimento informado envolve mudanças, na maioria das vezes, em relação à comunicação da informação e à documentação do consentimento informado dos participantes. A dispensa do

consentimento pode permitir que os pesquisadores conduzam os estudos sem obter consentimento informado completo.

Conforme a Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar o consentimento informado –, os participantes ou seus representantes legalmente autorizados devem dar o consentimento informado a todas as pesquisas relacionadas à saúde envolvendo seres humanos. É necessário que qualquer modificação ou dispensa seja justificada e aprovada. Em geral, pesquisadores e comitês de ética em pesquisa devem buscar preservar o máximo possível o processo de consentimento informado. Eles devem considerar, cuidadosamente, se uma modificação do consentimento informado aos participantes ainda permitiria a compreensão da natureza geral do estudo e tomar decisão, com conhecimento de causa, sobre participar ou não. Por exemplo, em alguns casos, pode ser possível descrever o propósito de uma pesquisa sem informar aos potenciais participantes os procedimentos detalhados dos testes.

*Modificação do consentimento informado através da retenção de informações para manter a validade científica da pesquisa.* Às vezes é necessário ocultar informações no processo de consentimento para garantir a validade da pesquisa. Em estudos relacionados à saúde, isso normalmente envolve a retenção de informações sobre a finalidade de certos procedimentos. Por exemplo, os participantes de ensaios clínicos muitas vezes não são informados sobre os objetivos dos testes para monitorar sua adesão ao tratamento, pois, se soubessem disso, poderiam modificar seu comportamento e invalidar os resultados.

Na maioria desses casos, é necessário perguntar aos potenciais participantes se eles consentem não ser informados sobre a finalidade de alguns procedimentos até que a pesquisa seja concluída. As informações omitidas devem ser disponibilizadas após a participação no estudo. Em outros casos,

se o pedido de autorização para omitir informações pode pôr em perigo a validade da pesquisa, os participantes não poderão ser informados de que alguma informação foi omitida até que os dados sejam coletados. Qualquer procedimento desse tipo só pode ser executado se receber aprovação explícita do comitê de ética em pesquisa. Além disso, antes da análise dos resultados, os participantes devem receber as informações omitidas e decidir se desejam retirar seus dados da pesquisa. Antes de iniciá-la, é necessário avaliar o impacto potencial sobre a validade do estudo caso os participantes decidam retirá-los.

*Modificar o consentimento informado enganando conscientemente os participantes.* Enganar os participantes é consideravelmente mais polêmico do que simplesmente omitir certas informações. No entanto, os cientistas sociais e comportamentais, às vezes deliberadamente, não informam devidamente seus participantes a fim de estudar suas atitudes e comportamentos. Por exemplo, os pesquisadores usam “pseudopacientes” ou “clientes misteriosos” para estudar o comportamento dos profissionais de saúde no seu ambiente natural.

Algumas pessoas acreditam que enganar conscientemente nunca deveria ser permitido. Outras permitiriam em certas circunstâncias. Enganar não é permitido nos casos em que o estudo expõe o participante a riscos maiores do que os riscos mínimos. Quando o engano ativo é considerado indispensável para obter resultados válidos num estudo, os pesquisadores devem convencer o comitê de ética em pesquisa de que nenhum outro método seria capaz de obter dados válidos e confiáveis; que a pesquisa tem valor social significativo; e que a informação só foi omitida porque, se divulgada, poderia fazer uma pessoa razoável se recusar a participar.

Pesquisadores e comitês de ética devem estar cientes de que enganar participantes pode ser inadequado e pode

prejudicá-los; os participantes podem se ressentir por não serem informados quando souberem que participaram de um estudo sob falsos pretextos. Sempre que isso for necessário para manter a validade científica da pesquisa, deve-se perguntar aos participantes se eles concordariam em receber informações incompletas durante o processo do consentimento informado (o que significa que os pesquisadores obtêm consentimento prévio para o método de omissão de informação). O comitê de ética em pesquisa deve determinar como os participantes serão informados sobre este procedimento após a conclusão da pesquisa.

Essa comunicação, comumente chamada de “*debriefing*”<sup>1</sup>, é normalmente realizada para explicar as razões da omissão. O *debriefing* é componente essencial da tentativa de corrigir o erro de enganar os participantes. Os participantes que desaprovarem ser enganados para fins de pesquisa devem ter a oportunidade de impedir que seus dados obtidos por esse método sejam utilizados pelos pesquisadores. Em casos excepcionais, o comitê de ética em pesquisa pode aprovar a retenção de informações não identificáveis. Por exemplo, opção de retirada de dados pode não ser oferecida nos casos em que a pesquisa avalia a qualidade dos serviços ou competência dos prestadores (por exemplo, estudos envolvendo clientes ou pacientes “misteriosos”).

*Dispensa do consentimento informado.* O comitê de ética em pesquisa pode dispensar o consentimento informado se: estiver convencido de que a pesquisa não seria viável ou praticável sem a dispensa; a pesquisa tem valor social significativo; e a pesquisa não representa mais do que riscos mínimos para os participantes. Essas três condições também devem ser atendidas, mesmo quando o estudo envolve dados identificáveis ou amostras biológicas, ou seja, quando os dados ou amostras possuem o nome da pessoa ou estão ligados a uma pessoa por código. As condições também

---

<sup>1</sup> Reunião de balanço ou de informação.

devem ser cumpridas quando os estudos analisarem os dados em registros relacionados à saúde e quando os participantes forem crianças e adolescentes e indivíduos incapazes de dar o consentimento informado (Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado; e Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes).

Além disso, as três condições para dispensar o consentimento informado devem ser cumpridas quando dados ou amostras biológicas não são individualmente identificáveis e quando a pesquisa tem valor social significativo. Nessa situação, os participantes são desconhecidos para o pesquisador e, portanto, não podem ser contatados para obter o consentimento informado. Além disso, como os dados ou espécimes não são identificáveis individualmente, os riscos para esses indivíduos não são maiores do que riscos mínimos.

*Considerações especiais para dispensar o consentimento informado em estudos que usam dados de cadastros de saúde.* A criação e a manutenção de cadastros de saúde (tais como registros de câncer e bancos de dados de anomalias genéticas e outras anomalias em recém-nascidos) constituem recurso importante para muitas atividades de pesquisa em saúde pública e epidemiológicas, desde a prevenção de doenças até a alocação de recursos. Diversas considerações respaldam a prática comum, que exige que todos os profissionais disponibilizem dados relevantes para tais cadastros: a importância de ter informações abrangentes e precisas de toda uma população; a necessidade científica de incluir todos os casos para evitar viés de seleção não detectável; e o princípio ético de distribuição equitativa de ônus e benefícios para a população. Assim, o cadastro estabelecido como obrigatório pelas autoridades governamentais geralmente envolve a coleta compulsória, e não voluntária, de dados.

Quando o estudo é realizado como exigência de saúde pública ou por autoridades da área, tais como vigilância de

doenças, normalmente não é necessário avaliação por comitê de ética nem dispensa do consentimento, porque a atividade é obrigatória por lei. Ao mesmo tempo, o consentimento não pode ser dispensado quando as autoridades de saúde pública realizam estudos nos quais os dados dos registros são combinados com novas atividades que envolvem o contato direto com pessoas, tais como estudos em que se obtém informações de indivíduos a partir de questionários. Embora a extensão e os limites da coleta de dados sejam determinados por lei, os pesquisadores devem também ponderar se, em determinado caso, é ético usar sua autoridade para acessar dados pessoais para fins de pesquisa. Quando a utilização de tais dados não constitui claramente uma atividade de saúde pública, o pesquisador deve solicitar o consentimento individual para utilizar os dados ou provar que a pesquisa atende os critérios de dispensa de consentimento informado, como especificado nesta Diretriz. Os projetos de pesquisa que utilizam dados de um ou mais registros obrigatórios de base populacional devem ser submetidos ao comitê de ética em pesquisa, exceto quando forem utilizados para análise de dados envolvendo a atividade institucional interna de um cadastro.

## **Diretriz 11**

### **Coleta, armazenagem e uso de material biológico, e dados relacionados**

**Quando materiais biológicos e dados relacionados, como registros de saúde ou de emprego, são coletados e armazenados, as instituições devem ter um sistema de governança para obter autorização para usá-los futuramente. Os pesquisadores não podem violar os direitos nem prejudicar o bem-estar dos indivíduos de quem os materiais foram coletados.**

**Quando as amostras são coletadas para fins de pesquisa, o consentimento informado específico (para determinada utilização) ou o consentimento informado amplo (para uso futuro não especificado) deve ser obtido da pessoa de quem o material foi originalmente obtido. A aceitabilidade ética do amplo consentimento informado depende de governança adequada. Esse tipo de consentimento deve ser obtido da mesma forma como descrito na Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado.**

**Quando espécimes biológicos humanos são obtidos após procedimentos de diagnóstico ou tratamento clínico (conhecido como “tecido residual”) e armazenados para futuras pesquisas, é possível usar tanto o consentimento informado específico quanto o consentimento amplo, ou substituí-los pela cláusula de exclusão conhecida como *opt-out*. Isso significa que o material é armazenado e utilizado para pesquisa, a menos que o paciente se oponha explicitamente. A cláusula de exclusão *opt-out* deve satisfazer as seguintes condições: 1) os pacientes precisam estar cientes da sua existência; 2) é necessário fornecer informação suficiente; 3) os pacientes precisam ser informados de que podem retirar seus dados; e 4) possibilidade real de recusa deve ser oferecida.**

**Quando os pesquisadores recorrem aos materiais estocados que foram coletados para pesquisas anteriores, uso clínico ou outros, sem ter obtido o consentimento informado para seu uso futuro em pesquisa, o comitê de ética em pesquisa pode dispensar a exigência de consentimento informado individual se: 1) a pesquisa não for viável ou executável sem a dispensa; 2) a pesquisa tiver valor social significativo; e 3) a pesquisa não apresentar mais do que riscos mínimos ao participante ou grupo ao qual pertence.**

**Os responsáveis pelos materiais biológicos devem proteger a confidencialidade das informações associadas ao material, compartilhando com os pesquisadores apenas dados anônimos ou codificados, e limitando o acesso do material a terceiros. A chave para o código deve permanecer sob custódia do banco de materiais biológicos.**

**A transferência de material biológico deve ser protegida pelo termo de transferência de material (TTM).**

**Materiais biológicos e dados relativos somente devem ser coletados e armazenados em colaboração com as autoridades locais de saúde. A estrutura de governança deve ter um representante do local de origem desses materiais. Se a amostra e os dados forem armazenados fora do local original, deve haver cláusulas que permitam a devolução de todos os materiais a esse local e compartilhar possíveis resultados e benefícios (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa; Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade; e Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão).**

## **Comentário sobre a Diretriz 11**

*Considerações gerais.* Pesquisas envolvendo materiais biológicos humanos podem incluir: tecidos, órgãos, sangue,

plasma, pele, soro, DNA, RNA, proteínas, células, cabelos, pedaços de unha, urina, saliva ou outros fluidos corporais. Esses materiais biológicos podem vir de vários lugares, mas principalmente de procedimentos diagnósticos ou terapêuticos, amostras de autópsia e doações de órgãos ou tecido de seres humanos vivos ou mortos, resíduos corporais ou tecido abandonado.

Podem ser coletados expressamente para propósito específico de pesquisa; para procedimentos médicos ou diagnósticos sem intenção inicial de ser utilizados em pesquisas; ou para fins de pesquisa e procedimentos médicos ou de diagnóstico, com a expectativa de que possam ser, ou serão, também usados em pesquisas futuras, embora o(s) projeto(s) de pesquisa específico(s) possa(m) não ser conhecido(s) à época da coleta. O valor dos biorrepositórios para estudos extensos de certas doenças é amplamente reconhecido. Para essa finalidade, os biobancos com dados de populações foram criados para permitir estudos de muitas doenças por meio das correlações de dados genéticos, ambientais, ocupacionais e outros dados de saúde.

Nesta Diretriz, o termo “biobanco” é usado para o acervo armazenado de materiais biológicos e dados relativos, e pode se referir tanto a grandes biobancos populacionais quanto a pequenos biorrepositórios formados por bioamostras em laboratórios.

Um indivíduo cujos materiais biológicos e dados relativos são usados na pesquisa também é um participante do estudo, e as diretrizes éticas que se aplicam a participantes da pesquisa são aplicáveis nessa situação. *Mutatis mutandis*, o mesmo procedimento deve ser aplicado também nos casos em que a pesquisa usa amostras e dados de indivíduos falecidos. A maioria das pessoas não impede que seus materiais e dados sejam armazenados em repositórios e usados em pesquisa

para o bem comum. No entanto, esses doadores devem, em princípio, autorizar explicitamente o uso futuro por um dos mecanismos descritos nesta Diretriz. Uma vez que a natureza precisa da pesquisa é geralmente desconhecida, é impossível obter consentimento informado específico quando o material for coletado. Portanto, o consentimento informado amplo para uso futuro é alternativa aceitável ao consentimento informado específico. O consentimento informado amplo requer governança e gerenciamento adequado do biobanco.

*Governança.* Instituições que armazenam, depois da coleta, materiais biológicos e informações relativas para fins de pesquisa, ou como “sobras” de tratamento ou diagnóstico clínico, devem ter administração adequada, em que pelo menos os seguintes itens sejam regulamentados:

- a qual entidade jurídica o material é confiado;
- como é obtida a autorização do doador;
- como o doador pode retirar a autorização;
- em que circunstâncias os doadores precisam ser contatados novamente;
- procedimento para determinar se as descobertas não solicitadas devem ser divulgadas e, em caso afirmativo, como devem ser conduzidas;
- como a qualidade do material é controlada;
- como é mantida a confidencialidade do vínculo entre amostras biológicas e identificadores pessoais dos doadores;
- quem pode ter acesso aos materiais para pesquisas futuras e em que circunstâncias;
- qual órgão pode rever as propostas de pesquisa para uso futuro do material;

- mecanismos adequados para manter os doadores informados sobre os resultados da pesquisa;
- como é organizado o envolvimento participativo de grupos de pacientes ou da comunidade em geral;
- a que outras fontes de informação pessoal os resultados de análises em materiais biológicos podem ser ligados;
- em termos gerais, que tipo de pesquisa será realizado;
- quais pesquisas serão excluídas ou incluídas somente depois de novo contato com o doador para solicitar consentimento;
- a quem se espera beneficiar com os resultados da pesquisa;
- mecanismos apropriados para manter os participantes informados sobre os resultados da pesquisa;
- como não prejudicar os direitos nem o bem-estar dos doadores de material de pesquisa.

Todos os sistemas de governança devem seguir o princípio de responsabilidade e devem manter boa gestão dos materiais biológicos armazenados e dados a eles relacionados. Nenhum dos regulamentos relativos à armazenagem, uso e destino das amostras biológicas pode contradizer ou se sobrepor às condições originalmente declaradas nos documentos de consentimento informado (amplo) e acordadas pelos participantes da pesquisa.

*Comitês de ética em pesquisa e biobancos.* O protocolo para cada estudo usando materiais biológicos humanos armazenados e dados relacionados devem ser submetidos a um comitê de ética em pesquisa, o qual deve assegurar que a utilização dos materiais esteja dentro do âmbito acordado pelo doador, se este deu consentimento informado amplo para pesquisas futuras. Se o uso proposto estiver fora do que foi autorizado para pesquisa, é necessário um novo consentimento. Os comitês de ética podem dispensar o consentimento informado individual para pesquisa

com materiais antigos desde que as três condições mencionadas no caput desta Diretriz sejam atendidas (ver Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado).

*Consentimento informado específico.* Quando o uso futuro de materiais é conhecido no momento da coleta, o consentimento informado específico deve ser obtido como descrito na Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado. Pessoas incapacitadas devem ter a oportunidade de dar ou recusar esse consentimento caso os pesquisadores saibam, ou devessem saber, que o indivíduo se tornou capaz para tal (ver Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado).

*Consentimento informado amplo.* O consentimento informado amplo abrange uma variedade de usos futuros em pesquisa para os quais o consentimento é dado. O consentimento informado amplo não é um consentimento geral que permite o uso futuro de material corporal sem qualquer restrição; pelo contrário, coloca certas limitações. Os formulários de consentimento informado amplo devem especificar: finalidade do biobanco; condições e duração da armazenagem; regras de acesso ao biobanco; maneiras pelas quais o doador pode entrar em contato com o gestor do biobanco e permanecer informado sobre o uso futuro de suas amostras; utilização prevista dos materiais, quer se limitem a estudo já totalmente definido, quer se estendam a vários estudos total ou parcialmente indefinidos; objetivo pretendido de tal utilização, seja para pesquisa básica ou aplicada, ou para fins comerciais; e possibilidade de descobertas não solicitadas e como essas serão tratadas. O comitê de ética em pesquisa deve assegurar que as coletas propostas, o protocolo de armazenamento e o procedimento de consentimento atendam a essas especificações.

*Procedimento de opt-out informado para pesquisa com tecido residual.* Sobras de material biológico humano resultante de diagnóstico ou tratamento clínico (“tecido residual”)

frequentemente são de interesse para futuras pesquisas, por isso uma boa prática clínica é oferecer aos doadores várias opções: ter suas amostras usadas apenas para seu próprio benefício e, em seguida, descartadas; permitir a utilização de materiais armazenados para determinado projeto de pesquisa (consentimento informado específico); ou para permitir que materiais armazenados sejam usados para pesquisas ainda não definidas, com ou sem identificador pessoal. No entanto, seguir essa prática em todas as situações durante os atendimentos médicos pode ser exigência excessiva e de difícil execução; portanto a cláusula de exclusão *opt-out* informada pode ser aceitável. Ou seja, o material pode ser armazenado e utilizado em pesquisa, a menos que o doador se oponha explicitamente.

A cláusula de *opt-out* informada deve satisfazer as seguintes condições: 1) os pacientes precisam estar cientes de sua existência; 2) é necessário fornecer informações suficientes; 3) os pacientes necessitam ser informados de que podem excluir seus dados; e 4) é necessário oferecer possibilidade real de recusa.

Em determinadas circunstâncias, pode não ser apropriada a cláusula de *opt-out* informada em pesquisa com tecidos residuais, a saber: a) quando a pesquisa envolve mais que riscos mínimos para o indivíduo; ou b) quando são utilizadas técnicas polêmicas ou de alto impacto, como a criação de linhas celulares imortais; ou c) quando a pesquisa é realizada com certos tipos de tecido, por exemplo com gametas; ou d) quando a pesquisa é conduzida em contextos de grande vulnerabilidade. O comitê de ética em pesquisa deve determinar se o consentimento informado explícito para a pesquisa é necessário.

*Retirada do consentimento.* Os doadores ou seus representantes legais devem ter a possibilidade de retirar o consentimento para armazenagem e uso de material biológico mantido em um biobanco. Essa retirada deve ser formalizada por meio de documentação assinada pelo doador ou seu

representante legal, e as amostras devem ser destruídas ou devolvidas ao doador. A utilização futura dos materiais biológicos e dados relacionados não é permitida após a retirada do consentimento.

*Autorização para pesquisa com materiais arquivados.* Se os materiais biológicos e os dados coletados e armazenados no passado, sem o consentimento informado específico ou amplo do doador, contiverem dados importantes e impossíveis de serem obtidos de outra forma, um comitê de ética em pesquisa precisa decidir se seu uso se justifica. A argumentação mais comum para usar dados ou materiais coletados no passado sem consentimento é que seria impraticável, ou proibitivamente caro, localizar as pessoas cujos materiais ou dados serão examinados. Por exemplo, isso pode acontecer quando o estudo envolve revisão de registros hospitalares ou realização de novos testes em sangue coletado no passado quando o consentimento para uso futuro desses materiais em pesquisas não era comum. Além disso, a pesquisa deve ter valor social significativo e deve ter apenas riscos mínimos para o participante ou grupo de origem do participante.

*Confidencialidade.* Um aspecto importante do armazenamento de material biológico humano é a garantia de confidencialidade ao doador. As informações resultantes da análise do material, se divulgadas a terceiros, poderão causar dano, estigma ou desconforto. Os responsáveis pelos biobancos devem se esforçar para proteger a confidencialidade de tais informações, por exemplo fornecendo apenas dados anônimos ou codificados aos pesquisadores e limitando o acesso do material a terceiros. Durante a obtenção do consentimento informado, os responsáveis pelo biobanco devem informar os potenciais doadores sobre as medidas que serão tomadas para proteger a confidencialidade, bem como suas limitações.

O material biológico armazenado em biobancos deve ser anônimo ou codificado. Quando pesquisadores utilizam materiais obtidos de biobancos em estudos posteriores, a chave para o

código deve permanecer com o gestor do biobanco. Assim, os pesquisadores só poderão ter acesso a material codificado ou anonimizado. É preciso reconhecer que a possibilidade de anonimização completa está se tornando cada vez mais ilusória à medida que aumenta a capacidade de comparação cruzada de grandes conjuntos de dados. Quanto mais difícil tornar os dados anônimos, mais importante será manter a capacidade de retirar dados pessoais de um conjunto de dados. Essa é uma parte crucial do sistema de governança especificado anteriormente.

*Retorno de resultados e divulgação de descobertas, solicitadas ou não.* Em geral, os biobancos armazenam material codificado para conseguir vincular esse material aos dados de saúde. Isso significa que os resultados da pesquisa, solicitados ou não, podem ser devolvidos ao doador. O processo de consentimento informado deve estipular claramente se o retorno do resultado da análise dos materiais está previsto, caso o doador assim deseje. Para evitar que os doadores se sintam falsamente tranquilizados pela ausência de resultados não solicitados, eles devem ser informados claramente de que o objetivo do biobanco, e de pesquisas futuras, não é prover diagnósticos individuais.

Há consenso emergente de que pelo menos algumas descobertas em pesquisa genética devem ser notificadas a doadores individuais, se assim o desejarem. O consentimento estratificado, ou seja, a possibilidade de obter pacotes ou subconjuntos de informação, dá aos doadores várias opções e lhes permite escolher algumas opções para ter maior controle sobre o uso de seus materiais biológicos. Em geral, os três princípios orientadores para o retorno dos resultados precisam ser seguidos: os resultados devem possuir validade analítica, importância clínica e ser qualificáveis para ser encaminhados ao doador. Isso quer dizer que as informações que podem salvar vidas e os dados úteis para uso clínico imediato envolvendo problema de saúde significativo devem ser divulgadas, enquanto informações de validade científica ou significado clínico incerto não se

qualificam para ser comunicadas ao participante. O comitê de ética em pesquisa também deve avaliar se o aconselhamento individual é necessário durante a notificação de determinados achados genéticos. Alguns casos podem exigir a elaboração de plano de gestão eticamente responsável para a comunicação solicitada (ou não) de conclusões.

*Crianças e adolescentes.* Crianças e adolescentes que se tornam adultos durante o projeto devem ter a oportunidade de dar o consentimento informado para o armazenamento e uso contínuo de material corporal e dados relativos, e devem também ser capazes de retirar o consentimento para futuras pesquisas. Uma cláusula de autoexclusão (*opt-out*), na qual essas pessoas sejam informadas sobre o direito de desistir, também é aceitável.

*Termo de transferência de material.* A transferência de materiais biológicos humanos deve ser coberta por um termo de transferência de material (TTM), o qual deve garantir que os materiais biológicos sejam documentados de tal forma que possam ser recuperados. O alcance, o tempo de uso e o que deve ser feito ao final desse período também precisam ser especificados. Todas as responsabilidades relativas às cláusulas do TTM precisam estar claramente indicadas no acordo.

O TTM também é necessário em projetos de pesquisas multinacionais em que uma entidade coleta amostras de pessoas em todos os países participantes e as armazena em um único biobanco.

*Fechamento do biobanco.* Em caso de fechamento do biobanco, é necessário elaborar o planejamento para a transferência ou eliminação adequada do material biológico e dos dados, em colaboração com as autoridades sanitárias locais.

*Armazenagem em biobancos e uso de material proveniente de locais com poucos recursos.* Biobancos tornaram-se um fenômeno

global. No entanto, alguns locais com poucos recursos podem ser inexperientes para armazenar e usar materiais biológicos. Além do que consta nesta Diretriz, os requisitos para engajamento da comunidade, capacitação e distribuição equitativa dos ônus e benefícios da pesquisa, conforme descrito em outras diretrizes, também se aplicam à pesquisa de biobancos em locais de poucos recursos (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa; Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade; e Diretriz 8 – Parceria e capacitação para pesquisa e para sua revisão).



## **Diretriz 12**

### **Coleta, armazenagem e uso de dados em pesquisas de saúde**

**Quando os dados são armazenados, as instituições devem ter um sistema de governança para obter autorização de uso futuro desses dados em pesquisas. Os pesquisadores não podem prejudicar os direitos nem o bem-estar dos indivíduos que tiveram seus dados coletados.**

**Quando os dados são coletados e armazenados para fins de pesquisa, o consentimento informado específico para uma determinada utilização ou o consentimento informado amplo para uso futuro não especificado deve ser obtido da pessoa que forneceu os dados. A aceitação ética do consentimento informado amplo depende de governança adequada. Esse tipo de consentimento deve ser obtido da forma descrita na Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado.**

**Quando são utilizados dados coletados durante avaliação clínica de rotina, é necessário usar uma cláusula de autoexclusão informada (*opt-out*). Isso significa que os dados podem ser armazenados e utilizados para a pesquisa, a menos que a pessoa se oponha explicitamente. No entanto, a objeção de uma pessoa não é aplicável quando for obrigatório incluir dados em cadastros populacionais. A cláusula de autoexclusão informada deve preencher as seguintes condições: 1) os pacientes precisam estar cientes de sua existência; 2) é necessário fornecer informações suficientes; 3) os pacientes precisam ser informados de que podem excluir seus dados; e 4) oferecer possibilidade real de recusa.**

**Quando os pesquisadores usam dados coletados e armazenados em pesquisas anteriores, para fins clínicos ou outros sem o consentimento informado para seu uso futuro**

**em pesquisa, o comitê de ética em pesquisa pode considerar a dispensa de exigência de consentimento informado individual se: 1) a pesquisa não for viável ou exequível sem a dispensa; 2) a pesquisa tiver importante valor social; e 3) a pesquisa apresenta apenas riscos mínimos para os participantes ou grupo ao qual pertencem.**

**Os responsáveis pelos repositórios de dados devem estabelecer mecanismos para proteger a confidencialidade das informações vinculadas aos dados, compartilhando apenas dados anônimos ou codificados com pesquisadores, limitando o acesso do material a terceiros. A chave para o código deve permanecer com o gestor dos dados.**

**Os dados provenientes de locais com poucos recursos só devem ser coletados e armazenados em colaboração com autoridades locais de saúde. A estrutura de gestão desse banco de dados deve contar com um representante do local de origem dos dados. Se a coleta for armazenada fora do local original, deve haver disposições para retornar todos os dados a esse local e compartilhar possíveis resultados e benefícios (consulte a Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa; Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade; e Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão).**

## **Comentário sobre a Diretriz 12**

*Considerações gerais.* O valor dos dados coletados para estudos de longa duração de uma doença específica é amplamente reconhecido. Bancos de dados podem incluir todos os tipos de informações vinculadas à saúde, incluindo registros médicos e registros de pacientes. Esta Diretriz tem como objetivo cobrir informações relacionadas à saúde que extrapolam o cuidado individual dos pacientes.

Assim como acontece com os biobancos, a grande maioria das pessoas não se opõe ao fato de seus dados serem armazenados e utilizados em pesquisas que visem o bem comum. A pessoa cujos dados estão armazenados (o doador) deve, em princípio, autorizar explicitamente o uso futuro por um dos mecanismos descritos nesta Diretriz. Uma vez que a natureza exata da pesquisa é geralmente desconhecida, é impossível obter consentimento informado específico quando os dados são coletados. Portanto, o consentimento informado amplo para uso futuro é uma alternativa aceitável no lugar do consentimento informado específico. O consentimento informado amplo requer governança e gerenciamento adequados do banco de dados.

*Governança.* Instituições onde os dados são coletados e armazenados devem ter estrutura de governança adequada com, pelo menos, os seguintes itens regulamentados:

- a qual entidade jurídica o material é confiado;
- como a autorização do doador é obtida;
- como o doador pode retirar essa autorização;
- em que circunstâncias os doadores precisam ser contatados novamente;
- procedimento para determinar se descobertas não solicitadas devem ser divulgadas e, em caso afirmativo, como devem ser conduzidas;
- como é controlada a qualidade da coleta de dados;
- como se mantém a confidencialidade do vínculo entre os dados coletados e os identificadores pessoais dos doadores;
- quem pode ter acesso aos dados para pesquisas futuras, e em que circunstâncias;
- qual entidade pode analisar propostas de pesquisa para utilização futura dos dados;

- mecanismos adequados para manter os doadores informados sobre os resultados da pesquisa;
- como é organizado o envolvimento participativo de grupos de pacientes ou da comunidade em geral;
- a quais outras fontes de informação pessoal os resultados das análises com dados podem ser ligados;
- em termos gerais, que tipo de pesquisa será desenvolvido;
- que tipos de pesquisa serão excluídos ou incluídos somente depois de novamente contatar o doador para dar o consentimento;
- a quem se espera que a pesquisa beneficie;
- mecanismos apropriados para manter os participantes informados sobre os resultados;
- como não prejudicar os direitos e o bem-estar dos doadores.

Todos os sistemas de governança devem ter como princípio a responsabilidade e a boa gestão dos dados armazenados. Nenhum dos regulamentos sobre armazenagem, uso e destino dos dados relativos à saúde pode contradizer ou anular as condições originalmente estabelecidas nos documentos de consentimento informado (amplo) e acordado pelos participantes da pesquisa.

*Comitês de ética e armazenagem de dados relativos à saúde.* O protocolo de cada estudo que usa dados coletados precisa ser submetido a um comitê de ética em pesquisa, o qual deve assegurar que a utilização proposta para os dados esteja dentro do âmbito especificamente acordado pelo doador e se este deu consentimento informado amplo para pesquisa futura. Se o uso proposto estiver fora do escopo autorizado para a pesquisa, é necessário novo consentimento. Os comitês de ética podem dispensar o consentimento informado individual para estudos com dados históricos, desde que as três condições desta Diretriz, mencionadas no caput, sejam atendidas (ver Diretriz 10 –

Modificações e dispensa do consentimento informado). Para os cadastros populacionais, a atividade de pesquisa institucional interna pode ser dispensada de revisão pelo comitê de ética em pesquisa, de acordo com a devida legislação.

*Consentimento informado específico.* Quando já se sabe, durante a coleta, que os dados serão utilizados em pesquisa futura, o consentimento informado específico deve ser obtido como descrito na Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado. Pessoas incapacitadas devem ter a oportunidade de dar ou recusar esse consentimento caso os pesquisadores saibam, ou devessem saber, que o indivíduo se tornou capaz para tal (ver Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado).

*Consentimento informado amplo.* O consentimento informado amplo abrange uma variedade de usos futuros em pesquisas para as quais é dado o consentimento (ver Diretriz 11 – Coleta, armazenagem e uso de material biológico, e dados relativos). O consentimento informado amplo deve especificar: o propósito do banco de dados; as condições e a duração da armazenagem; as regras de acesso ao banco de dados, as formas como o doador pode entrar em contato com o gestor do banco e manter-se informado sobre usos futuros; o uso previsto dos dados, se destinados a estudo inteiramente definido, ou se destinado a outros estudos total ou parcialmente indefinidos; quem gerenciará seu acesso; o objetivo pretendido com seu uso, quer para pesquisa básica ou aplicada, quer para fins comerciais; e a possibilidade de resultados não solicitados e como estes serão tratados. O comitê de ética em pesquisa deve assegurar que as coletas propostas, o protocolo para armazenamento e o consentimento estejam de acordo com essas especificações.

*Cláusula de autoexclusão (opt-out) informada para pesquisa com dados relativos à saúde.* Na ausência de consentimento informado amplo, é possível utilizar uma cláusula de

consentimento de autoexclusão. Isso significa que os dados são armazenados e utilizados para pesquisa, a menos que o doador se oponha explicitamente. Tal procedimento de exclusão informada tem que preencher as seguintes condições: 1) os pacientes precisam estar cientes de sua existência; 2) é necessário fornecer informações suficientes; 3) os pacientes devem ser informados de que podem retirar seus dados; 4) deve ser oferecida possibilidade real de recusa. No entanto, em determinadas circunstâncias, o pesquisador deve obter o consentimento informado explicitamente, seja específico ou amplo: 1) quando a pesquisa envolve mais que riscos mínimos para o indivíduo; 2) quando são utilizadas técnicas polêmicas ou de alto impacto; ou 3) quando a pesquisa é conduzida em situações de elevada vulnerabilidade. Um comitê de ética em pesquisa deve determinar se consentimento informado explícito é necessário.

*Uso secundário de dados armazenados.* Por vezes, os dados são coletados em bancos de dados, durante uma pesquisa ou durante outras atividades (por exemplo, procedimentos médicos, em plano de saúde), que podem ser utilizados em pesquisas futuras. Normalmente, as perguntas para pesquisas específicas não são conhecidas no momento da coleta de dados. Nesses casos, é aceitável utilizar os dados para análise secundária quando o uso pretendido estiver dentro do âmbito do consentimento informado (amplo) original.

*Retirada do consentimento.* Os doadores ou seus representantes legais devem ter o direito de retirar, a qualquer momento e sem custos nem perdas, seu consentimento para o uso de informações em um banco de dados. A retirada do consentimento deve ser formalizada por meio de documento assinado pelo doador ou representante legal, e os dados devem ser destruídos ou devolvidos ao doador. A utilização futura desses dados é proibida após a retirada do consentimento.

*Autorização para pesquisa com dados arquivados.* Quando dados coletados e armazenados sem consentimento informado específico ou amplo oferecem informações importantes e é impossível obtê-los de outra forma, um comitê de ética em pesquisa precisa decidir se o uso de tais dados é válido. A justificativa mais comum é que seria impraticável ou proibitivamente caro localizar as pessoas cujos dados precisam ser analisados. Isso pode acontecer quando, por exemplo, o estudo envolve a revisão de registros hospitalares de um período em que o consentimento para pesquisas futuras com tais dados não era normalmente requerido. Além disso, a pesquisa deve ter valor social significativo e representar apenas riscos mínimos para os participantes ou grupo do qual fazem parte.

*Refazendo contato com participantes.* Projetos de longo prazo geralmente incluem propostas para buscar e refazer o vínculo com participantes com os quais não foi possível manter contato. Essa busca também pode ocorrer quando os pesquisadores desejam obter consentimento para novo uso dos dados ou do material biológico armazenado que ainda possuem identificadores pessoais. Os participantes ou usuários de serviços devem ser informados sobre a possibilidade de novo contato no momento do consentimento inicial e ter a opção de excluir essa possibilidade. Os pesquisadores também devem estabelecer maneiras aceitáveis para estabelecer contato com os participantes ou usuários de serviços dispostos a serem contatados para os fins mencionados.

Nos casos em que o pesquisador realmente planeja entrar em contato com pessoas que fazem parte de um registro relacionado à saúde, ele deve ter em mente que essas pessoas podem não estar cientes de que seus dados foram submetidos ao registro ou não estão familiarizados com o processo pelo qual os pesquisadores obtêm acesso aos dados. Se os pesquisadores quiserem contatar pessoas incluídas em um registro de saúde para

obter informações adicionais para novas pesquisas, tais estudos requerem consentimento informado individual (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado).

*Garimpo de dados.* Algumas entidades coletam dados que podem ser “garimpados” para pesquisas relacionadas à saúde, mesmo que não estejam deliberadamente relacionados à saúde (por exemplo, consultas em mecanismos de busca, escolhas de consumidores em websites). Essas entidades devem buscar estruturas e mecanismos de governança para obter autorização para uso futuro desses dados em pesquisas, conforme discutido nesta Diretriz.

*Confidencialidade.* Os dados relacionados à saúde podem conter amplo leque de informações. Por isso um aspecto importante do armazenamento de dados relacionados à saúde é a confidencialidade. A coleta e o armazenamento de informações, se divulgados a terceiros, podem causar danos, estigma ou sofrimento. Os responsáveis por bancos de dados devem utilizar mecanismos para garantir a confidencialidade de tais informações, por exemplo fornecendo aos pesquisadores apenas dados anônimos ou codificados e limitando o acesso de dados a terceiros. Durante a obtenção do consentimento informado, os responsáveis pelo banco de dados devem informar aos potenciais doadores quais as medidas que serão tomadas para proteger a confidencialidade, assim como suas limitações.

Os dados armazenados em bancos de dados devem ser anonimizados ou codificados. Quando os pesquisadores usam materiais codificados obtidos de bancos de dados em estudos posteriores, a chave para o código deve permanecer com o gestor do banco de dados. Assim os pesquisadores só podem utilizar material anonimizado ou codificado. É preciso reconhecer que a anonimidade completa é cada vez mais difícil à medida que se aprimora a possibilidade de comparar grandes conjuntos de dados. Quanto mais difícil manter os

dados anônimos, mais importante será manter a possibilidade de excluir dados pessoais de um conjunto de dados. Essa é uma parte crucial do sistema de governança.

Quando são usados dados vinculados, os pesquisadores costumam descartar informações de identificação pessoal ao consolidar os dados para fins de análise estatística; isso também ocorre quando os pesquisadores vinculam (ou codificam) diferentes conjuntos de dados de indivíduos com o consentimento dos participantes individuais. Quando o planejamento de um projeto exige que os identificadores pessoais permaneçam em registros usados para o estudo, os pesquisadores devem explicar aos comitês de ética por que isso é necessário e como a confidencialidade será protegida. Pode ser aceitável armazenar dados pessoais identificáveis para reforçar seu valor em pesquisas futuras; como consequência, os esforços para desidentificar os dados, com o propósito de proteger a confidencialidade, devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos de diminuição do valor científico de certos dados.

*Limites de confidencialidade.* Os doadores devem ser informados sobre os limites da capacidade dos pesquisadores para assegurar total confidencialidade e potenciais consequências adversas na eventualidade de sua violação. A confidencialidade é limitada por três razões. Em primeiro lugar, mesmo com estrutura adequada de governança, há sempre o risco de que os dados vazem ou sejam roubados e acessados por pessoas não autorizadas. Segundo, os dados de diferentes fontes (por exemplo, registros de saúde ou de emprego) podem ser vinculados devido aos avanços tecnológicos, o que permite aos pesquisadores ou outros identificar indivíduos mesmo quando trabalham com dados anônimos ou codificados. A identificação também é possível quando o contexto da pesquisa é restrito (por exemplo, um hospital pequeno) ou muito específico (por exemplo, pacientes com doenças raras).

O agrupamento de dados de várias fontes comparáveis pode reduzir, mas não elimina a possibilidade de identificar indivíduos. Além disso, a informação genética obtida por meio de tecnologias abrangentes (por exemplo, sequenciamento de todo o genoma) permite cada vez mais identificar indivíduos. Terceiro, a liberação de dados confidenciais pode ser exigida por lei. Por exemplo, algumas jurisdições exigem a notificação às agências apropriadas de certas doenças transmissíveis ou de evidências de negligência ou de abuso ou negligência de crianças. Do mesmo modo, as autoridades de saúde e agências reguladoras dos comitês de ética podem ter o direito legal de inspecionar os registros da pesquisa, e o pessoal de auditoria dos financiadores pode solicitar e acessar dados confidenciais. Isso e outros limites semelhantes à capacidade de manter a confidencialidade devem ser previstos e informados aos potenciais participantes (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). Quanto mais difícil manter o anonimato dos dados, mais importante é o participante conhecer a possibilidade de excluir seus dados pessoais de um conjunto de dados. Essa é uma parte crucial do sistema de governança.

*Registros mandatários de base populacional.* Os projetos de pesquisa que utilizam dados de registros obrigatórios de base populacional devem ser avaliados por um comitê de ética em pesquisa, exceto no caso de análise de dados inerentes às atividades de pesquisa institucional interna do cadastro.

*Retorno de resultados e descobertas solicitadas ou não.* Especialmente no contexto da coleta de dados, em que grandes bases de dados são combinadas (pesquisa de dados extensa – *big data*), o consentimento informado deve especificar claramente se está previsto o retorno dos resultados da análise de dados, se for o desejo do doador. As informações disponibilizadas ao doador devem indicar, de forma transparente, que fornecer diagnósticos individuais não é o objetivo do banco de dados nem de futuros projetos de pesquisa, para evitar que eles sejam falsamente

tranquilizados pela ausência de informação de resultados não solicitados.

Há consenso crescente de que pelo menos algumas descobertas em pesquisa genética devem ser informadas aos doadores individuais, se assim o desejarem. O consentimento escalonado, ou seja, a possibilidade de obter pacotes ou subconjuntos de informação, dá aos doadores um leque de opções e permite que eles façam opções para ter maior controle sobre o uso de seus dados.

Em geral, três princípios orientadores para o retorno dos resultados precisam ser seguidos: os resultados devem ter validade analítica, relevância clínica e utilidade. Isso quer dizer que informações que podem salvar vidas e dados de utilidade clínica de uso imediato, envolvendo problema significativo de saúde, devem ficar disponíveis para ser reveladas, enquanto as informações de validade científica ou significado clínico incertos não se qualificariam para ser comunicadas ao doador. O comitê de ética em pesquisa também deve avaliar se o aconselhamento individual é necessário quando certas descobertas genéticas forem informadas. Alguns casos podem exigir a elaboração de um plano de gestão eticamente responsável para a comunicação de conclusões solicitadas (ou não).

*Compartilhamento de dados.* Quando possível, pesquisadores, financiadores e comitês de ética devem compartilhar dados para pesquisas futuras. As condições para compartilhar dados estão detalhadas na Diretriz 24 – Responsabilização pública pela pesquisa em saúde.

*Crianças e adolescentes.* Crianças e adolescentes que atingem a idade adulta devem ter a oportunidade de dar consentimento informado amplo para armazenamento e uso contínuo de seus dados, e devem ser capazes de retirar o consentimento para futuras pesquisas. Uma cláusula de

autoexclusão informada (*opt-out*), na qual essas pessoas sejam alertadas para seu direito de excluir dados, também é aceitável.

*Encerramento do banco de dados.* Em caso de encerramento do banco de dados, é necessário estabelecer plano para a transferência ou eliminação apropriada dos dados relacionados à saúde organizados em colaboração com as autoridades locais de saúde.

*Armazenagem e uso de dados em locais de recursos limitados em bancos de dados.* Bancos de dados se tornaram um fenômeno global. No entanto, alguns locais com recursos limitados podem ser inexperientes quanto à armazenagem e uso de materiais biológicos. Além dos que constam nesta Diretriz, os requisitos para envolvimento da comunidade, capacitação e distribuição equitativa dos ônus e benefícios da pesquisa, conforme descritos em outras diretrizes, também se aplicam à pesquisa de banco de dados em locais com poucos recursos (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa; Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade; e Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão).

## **Diretriz 13**

### **Reembolso e compensação para participantes de pesquisa**

**Os participantes de pesquisa devem ser reembolsados de modo razoável pelos custos incorridos durante a pesquisa, tais como custos de transporte, e compensados de modo razoável pelos desconfortos e tempo dedicado ao projeto. A compensação pode ser monetária ou não monetária. A última pode incluir serviços de saúde gratuitos não relacionados à pesquisa, seguro de saúde, materiais didáticos ou outros benefícios.**

**A compensação não deve ser tão grande a ponto de induzir os participantes em potencial a participar na pesquisa contra seu melhor juízo (“indução indevida”). O comitê local de ética deve aprovar o reembolso e a compensação previstas para os participantes da pesquisa.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 13**

*Considerações gerais.* Tanto em estudos de observação quanto em pesquisa de intervenção, os participantes não devem pagar para contribuir com o benefício social da pesquisa, nem mesmo com despesas diretas (por exemplo, custos de transporte) e devem, portanto, ser reembolsados de modo razoável. Além disso, os participantes devem ser compensados de modo adequado pelo tempo gasto e outros inconvenientes da participação no estudo. O valor da compensação deve ser proporcional ao tempo gasto para os propósitos da pesquisa e deslocamento. Esse valor deve ser calculado utilizando o salário mínimo por hora do país ou região como valor de referência. A obrigação de reembolsar e compensar os participantes surge mesmo quando sua participação no estudo oferece

algum benefício potencial (por exemplo, um medicamento em protocolo de teste clínico), pois a maioria dos estudos de pesquisa clínica envolve procedimentos de pesquisa sem benefícios individuais em potencial para os participantes, sendo realizados apenas para propósitos da própria pesquisa, como coletas adicionais de sangue, visitas hospitalares adicionais e permanências de pernoite. Além disso, não é possível saber antes da pesquisa se as intervenções propostas trarão benefícios aos participantes. De fato, algumas intervenções podem trazer mais danos que benefícios.

*Compensação adequada.* Os participantes também devem ser compensados de modo razoável pelos desconfortos e pelo tempo gasto na participação da pesquisa de acordo com o valor monetário referente ao país onde a pesquisa é conduzida. A compensação pode ser monetária ou não e pode incluir, por exemplo, serviços de saúde não relacionados à pesquisa, seguro de saúde, materiais didáticos, aconselhamento ou suprimentos alimentares. Especialmente quando a pesquisa envolve riscos baixos, oferecer compensação pela participação não deve gerar preocupações sobre indução indevida.

*Compensação inaceitável.* A compensação não tem o propósito de compensar o risco a que os participantes se submetem, mas pelas possíveis inconveniências e pelo seu tempo. Assim, o nível de compensação não deve se relacionar ao risco ao qual os participantes concordam em se submeter. Entretanto, principalmente quando aumentam os riscos dos procedimentos sem benefício potencial para os participantes, também aumentam as preocupações sobre possível indução indevida. A compensação monetária ou em espécie ao participante da pesquisa não deve ser grande o suficiente para persuadi-los a participar contra seu melhor julgamento ou contra suas convicções (“indução indevida”).

Pode ser difícil determinar se há indução indevida, em parte porque a compensação que leva algumas pessoas a serem

voluntárias contra seu julgamento depende de sua situação pessoal. Uma pessoa desempregada ou um estudante podem ver a compensação de modo diferente de uma pessoa empregada. Os comitês de ética devem avaliar as compensações monetárias e de outras formas à luz das tradições e do contexto socioeconômico particulares da cultura e população específicas, a fim de determinar se o participante que aceita participar do estudo toma essa decisão contra seu melhor juízo devido à compensação oferecida. A adequação da compensação é, provavelmente, mais bem avaliada pelos comitês locais do que internacionais. Consultar a comunidade local pode ajudar nessa avaliação, mesmo no caso de pesquisa na própria comunidade do pesquisador.

*Compensação para pessoas incapazes de dar consentimento informado.* Essas pessoas podem ser vulneráveis à exploração por seus representantes legais para ganho financeiro. Não deve ser oferecida compensação além do reembolso para transporte e outras despesas diretas ou indiretas ao representante legal autorizado ao qual se pede permissão. Onde for razoável oferecer compensações aos próprios participantes, sua falta de capacidade de decisão não deve evitar que os pesquisadores o façam. Quando os participantes são incapazes de dar o consentimento informado, a compensação deve ser dada para beneficiar os próprios participantes.

*Compensação após saída do estudo.* Quando o pesquisador decide afastar um participante do estudo por problemas relacionados à saúde, este deve ser compensado até o momento de sua saída. Quando uma pessoa é afastada de um estudo devido a algum dano relacionado à pesquisa, este dano deve ser tratado, e o participante tem direito a compensação adicional conforme definido na Diretriz 14 – Tratamento e compensação de danos relacionados à pesquisa.

Quando houver necessidade de os pesquisadores retirarem um participante por não conformidade voluntária, eles têm o

direito de reter parte ou a totalidade do pagamento. Participantes que não continuam no estudo por outros motivos devem ser compensados proporcionalmente à participação concretizada. Os pesquisadores não devem reter todo ou parte do dinheiro até o fim de estudos que envolvam mais de uma sessão ou intervenção como forma de indução para que os participantes permaneçam no estudo contra sua vontade. As condições para a compensação devem ser aprovadas pelo comitê de ética em pesquisa e disponibilizadas no consentimento informado.

*Estudos que envolvem incentivo financeiro.* Em alguns estudos, incentivos monetários ou materiais aos participantes são, por si mesmos, parte do objeto central do estudo, em vez de uma forma de compensação. Por exemplo, incentivos na forma de transferências de dinheiro ou *vouchers* podem ser testados como meios de ultrapassar obstáculos ao tratamento (por exemplo, para ter acesso ao serviço de saúde e continuar o tratamento) ou falta de motivação efetiva para participar (por exemplo, tratamento de longo prazo de algumas doenças crônicas). Preocupações relativas à indução indevida não devem impedir a realização de tais pesquisas, mas os comitês de ética devem ser sensíveis aos riscos que podem emergir em pesquisas que usam incentivos.

## **Diretriz 14**

### **Tratamento e compensação de danos relacionados à pesquisa**

**Patrocinadores e pesquisadores devem assegurar que participantes que sofram dano físico, psicológico ou social como resultado da participação na pesquisa recebam tratamento e reabilitação gratuitos, bem como compensação por salários perdidos, se necessário. Esses tratamentos e compensações são devidas aos participantes de pesquisas que sofreram danos físicos, psicológicos ou sociais, como consequência das intervenções necessárias para atingir os objetivos da pesquisa, independentemente de prova de culpa. Em caso de morte resultante da participação na pesquisa, os dependentes do participante têm direito a compensação. Os participantes não devem ser solicitados a abrir mão do direito ao tratamento gratuito nem à compensação por danos relacionados à pesquisa.**

**Comitês de ética devem determinar se há disposições adequadas para tratar ou compensar danos relacionados à pesquisa.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 14**

*Considerações gerais.* Esta diretriz enfatiza o direito ao tratamento gratuito e compensação adicional quando os participantes de pesquisa sofrem dano causado por intervenções ou procedimentos durante a pesquisa. No comentário a seguir, são descritos os limites para tais direitos. Dependentes dos participantes também têm direito à compensação material por morte ou invalidez decorrentes do estudo. A falta de

mecanismos adequados para compensar os danos causados pela pesquisa pode servir como desincentivo à participação e impactar negativamente a pesquisa. Assim, não é apenas justo, mas também pragmático, ter provisão adequada para tratamento gratuito e compensação dos danos relacionados à pesquisa.

*Obrigação de patrocinador com relação ao tratamento gratuito e reabilitação.* Patrocinadores e pesquisadores devem garantir que os participantes de pesquisa que sofram danos físicos, psicológicos ou sociais resultantes da participação na pesquisa recebam tratamento e reabilitação gratuita. Isso significa que a continuidade do atendimento às necessidades dos participantes está garantida sem qualquer custo a eles, pelo tempo que for necessário (ver Diretriz 6 – Cuidados com a saúde dos participantes). O patrocinador deve prover esse tratamento ou reabilitação de modo gratuito, já que o dano resultou da pesquisa.

*Obrigação do patrocinador com relação à compensação.* Antes do início da pesquisa, o patrocinador, seja uma empresa farmacêutica, instituição ou governo (quando o seguro deste não for impedido por lei) deve concordar, de acordo com esta Diretriz, em fornecer compensação para qualquer dano aos participantes. Como alternativa, o patrocinador pode chegar a um acordo com o pesquisador com relação às circunstâncias em que o pesquisador deve depender de sua própria cobertura de seguro (por exemplo, negligência ou falha do pesquisador em seguir o protocolo, ou se a cobertura do seguro governamental for limitada à negligência). Em algumas circunstâncias pode ser aconselhável seguir ambos os procedimentos. Os patrocinadores devem buscar um seguro adequado para cobrir a compensação, independente de prova da culpa. As provisões para tratamento gratuito e compensação devem ser descritas no protocolo e no consentimento informado.

*Compensação equitativa e tratamento médico gratuito.* A compensação é devida aos participantes da pesquisa que

sofreram dano psicológico, físico ou social como consequência das intervenções realizadas durante a pesquisa. Um dano é considerado consequência da intervenção quando não teria ocorrido exceto com a participação na pesquisa, e é diferente em tipo e magnitude dos danos que teriam sido razoáveis de se esperar no contexto do atendimento clínico. A compensação deve ser equitativa: os pesquisadores e patrocinadores não têm obrigação de pagar pelos cuidados de *todos* os danos que aconteçam com o participante durante o estudo. O comitê de ética em pesquisa deve se satisfazer com a existência de provisões adequadas para o tratamento gratuito e compensação para danos relacionados à pesquisa, e deve garantir que os pesquisadores relatem esses danos, como o tratamento está sendo pago e como a compensação está sendo disponibilizada aos participantes, e o que está sendo oferecido.

Não se pode pedir aos participantes que abram mão de seus direitos ao tratamento gratuito ou compensação para danos relacionados à pesquisa, nem que tenham de demonstrar que houve negligência ou falta de grau razoável de competência do pesquisador para que possam requerer o tratamento gratuito ou compensação. O processo ou formulário de consentimento informado não pode conter afirmações que absolvam o pesquisador da responsabilidade por danos ou que indiquem que o participante abriu mão de seu direito de buscar compensação (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). Os participantes devem também ser informados sobre qual serviço médico, organização ou indivíduo fornecerá o tratamento e qual organização será responsável por prover a compensação.



## **Diretriz 15**

### **Pesquisa com pessoas e grupos vulneráveis**

**Quando indivíduos e grupos vulneráveis são recrutados, os pesquisadores e comitês de ética em pesquisa devem assegurar proteções específicas para salvaguardar os direitos e o bem-estar desses indivíduos durante a pesquisa.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 15**

*Considerações gerais.* De acordo com a Declaração de Helsinque, grupos e indivíduos vulneráveis “podem apresentar maior probabilidade de ser prejudicados ou sofrer danos adicionais”. Isso implica que a vulnerabilidade envolve julgamentos tanto sobre a probabilidade e o grau do dano físico, psicológico ou social quanto em relação a maior suscetibilidade à fraude ou quebras de confidencialidade.

É importante reconhecer que a vulnerabilidade envolve não apenas a capacidade de fornecer consentimento inicial para participar na pesquisa, mas também aspectos do andamento da participação nos ensaios. Em alguns casos, as pessoas são vulneráveis porque são relativamente (ou absolutamente) incapazes de proteger seus próprios interesses. Isso pode acontecer quando elas têm deficiências relativas ou absolutas em termos de capacidade de decisão, educação, recursos, poder ou outros atributos necessários para se proteger.

Em outros casos, as pessoas também podem estar vulneráveis devido a alguma característica temporária ou permanente em que vivem, o que pode diminuir a probabilidade de outros serem vigilantes ou sensíveis em relação a seus interesses. Isso pode acontecer com pessoas marginalizadas, estigmatizadas, ou que enfrentam exclusão social ou preconceitos,

o que aumenta a possibilidade de outros colocarem seus interesses em risco, intencionalmente ou não. Embora os comitês de ética possam apenas exigir proteções especiais de modo coletivo para participantes em potencial para um dado projeto, os pesquisadores e outros envolvidos em pesquisa devem levar em conta os fatores que podem tornar vulnerável o participante individual e tomar as medidas necessárias para mitigá-los.

Uma abordagem tradicional à vulnerabilidade na pesquisa tem sido rotular classes inteiras como “vulneráveis”. A descrição de vulnerabilidade desta Diretriz evita considerar todos os indivíduos de uma classe como vulneráveis. Contudo, é útil avaliar características específicas que possam tornar os indivíduos vulneráveis, já que isso pode ajudar a identificar as proteções especiais para pessoas com maior possibilidade de ser tratadas de maneira errada ou ser sujeitas a maiores danos. Características diferentes também podem coexistir, tornando alguns indivíduos mais vulneráveis que outros, dependendo muito do contexto. Por exemplo, pessoas analfabetas, marginalizadas em virtude de seu status social ou comportamento, ou que vivem em ambiente autoritário, podem ter múltiplos fatores que as tornam vulneráveis.

Algumas características podem revelar a vulnerabilidade de alguns indivíduos. Por exemplo:

*Capacidade de consentir.* Um critério amplamente aceito de vulnerabilidade é a capacidade limitada para consentir ou declinar consentimento para participar de pesquisas. Indivíduos com essa característica são discutidos em outras diretrizes neste documento (ver Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado; e Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes).

*Indivíduos em relações hierárquicas.* A característica de vulnerabilidade neste caso é a possibilidade de reduzir a

voluntariedade do consentimento de potenciais participantes em situação de subordinação. Exemplos são estudantes de medicina e enfermagem, pessoal subordinado de hospital ou laboratórios, trabalhadores em ambientes onde pesquisas são realizadas, membros das forças armadas ou da polícia. Sua concordância em se voluntariar pode ser indevidamente influenciada, justificadamente ou não, pela expectativa de tratamento preferencial se concordarem em participar ou por medo de desaprovação ou retaliação se recusarem (ver também o comentário da Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). O protocolo de pesquisa deve incluir a descrição de medidas para protegê-los de serem forçados a participar da pesquisa.

*Pessoas institucionalizadas.* Residentes de asilos, instituições psiquiátricas e privados de liberdade são considerados vulneráveis porque, em ambiente confinado, têm poucas opções e lhes são negadas certas liberdades de que gozam as pessoas não institucionalizadas. Por exemplo, prisões são descritas como “ambientes inerentemente coercitivos”. Além disso, podem estar em relação de dependência com cuidadores ou guardas (ver comentário na Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado –, seção “Relação de dependência”).

Um tipo de proteção para indivíduos institucionalizados é a designação de algum tipo de defensor (*advocate*) para o comitê de ética em pesquisa quando tais propostas estiverem sob revisão (ver comentário na Diretriz 9 – indivíduos aptos a dar consentimento informado –, seção “Relação de dependência”). Alguns indivíduos com essa característica também podem ter capacidade de consentimento reduzida e, portanto, exigem proteções adicionais anotadas anteriormente para participantes sem capacidade de decisão.

*Mulheres.* Embora as mulheres em geral não devam ser consideradas vulneráveis, circunstâncias específicas nas quais

elas podem estar vulneráveis em pesquisa incluem: estudos com mulheres ou transexuais trabalhadoras do sexo; pesquisas sobre violência de parceiros sexuais e/ou íntimos; estudos com mulheres vítimas de tráfico de pessoas, refugiadas e em busca de asilo; estudos sobre aborto em jurisdições onde o aborto não é legalizado; e pesquisa com mulheres que vivem em contextos culturais nos quais não têm permissão para consentir em seu próprio nome, exigindo permissão do cônjuge ou de parente do sexo masculino. Quando mulheres em tais situações são participantes em potencial da pesquisa, os pesquisadores precisam ter cuidados especiais (ver Diretriz 18 – Mulheres como participantes em pesquisas).

*Grávidas.* Grávidas não devem ser consideradas vulneráveis apenas por estarem grávidas. Circunstâncias específicas, como riscos ao feto, podem exigir proteções especiais, como explicitado na Diretriz 19 – Grávidas e lactantes como participantes em pesquisas.

*Outros indivíduos potencialmente vulneráveis.* Entre os membros de grupos tradicionalmente considerados vulneráveis, os que se seguem são mencionados com frequência: pessoas recebendo benefícios sociais ou assistência social e outras pessoas pobres e desempregadas; pessoas que percebem a participação como única forma de receber cuidados médicos; algumas minorias étnicas ou raciais; pessoas em situação de rua, nômades, refugiados ou pessoas deslocadas; pessoas que vivem com deficiência; pessoas estigmatizadas ou com doenças incuráveis; pessoas que enfrentam fragilidade física, por exemplo devido à idade e comorbidades; indivíduos politicamente sem poder; e membros de comunidades não familiarizadas com conceitos médicos modernos. Além disso, em alguns contextos, a vulnerabilidade pode estar relacionada a gênero, sexualidade e idade.

Na medida em que essas e outras pessoas têm uma ou mais das características anotadas acima, os comitês de ética devem

revisar a necessidade para proteção especial de seus direitos e bem-estar, e incluir tais proteções quando necessário. Contudo, também devem evitar fazer julgamentos a respeito da exclusão desses grupos com base em estereótipos. Um mecanismo proposto que pode ser usado para evitar estereótipos é a consulta com as partes interessadas relevantes, quando viável, antes, durante e depois da pesquisa (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade).

*Proteções especiais.* A esses grupos deve-se: evitar permitir riscos maiores que os mínimos para procedimentos que não ofereçam benefícios individuais aos participantes; suplementar a aceitação do participante com a permissão de membros da família, guardiães legais ou outros representantes adequados; ou exigir que a pesquisa seja realizada apenas quando visar condições que os afetem diretamente. Salvaguardas podem ser delineadas para promover a tomada voluntária de decisões, limitar o potencial de quebra de confidencialidade e, além disso, defender os interesses daqueles com riscos mais altos de dano. Comitês de ética não devem excluir pessoas em excesso nem permitir que participem sem que sejam disponibilizadas proteções especiais para elas.

*Vulnerabilidade de grupo.* Apesar da importância de evitar a classificação de grupos inteiros como “inerentemente vulneráveis”, há circunstâncias que exigem que os comitês de ética prestem atenção especial a pesquisas que os envolvam. Em alguns países ou comunidades com recursos limitados, a falta de acesso aos cuidados médicos ou o fato de fazer parte de minorias étnicas ou raciais ou outros grupos em desvantagem podem constituir vulnerabilidade. Assim como é verdade para a vulnerabilidade de indivíduos, o julgamento de que grupos são vulneráveis depende do contexto e requer evidências empíricas para documentar a necessidade de proteções especiais.



## **Diretriz 16**

### **Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado**

**Adultos inaptos a dar consentimento informado não devem ser excluídos de pesquisas relacionadas à saúde, a menos que haja uma boa razão científica para justificar sua exclusão. Como eles têm fisiologias e necessidades de saúde distintas, merecem consideração especial de pesquisadores e comitês de ética em pesquisa. Ao mesmo tempo, podem não ser capazes de proteger seus próprios interesses devido à incapacidade de dar o consentimento informado. São, portanto, necessárias proteções específicas para salvar os direitos e o bem-estar dessas pessoas.**

**Antes de realizar pesquisas com esses adultos, o pesquisador e o comitê de ética em pesquisa devem garantir que:**

- um representante legal autorizado já tenha dado permissão e que esta permissão tenha levado em conta as preferências e valores previamente estabelecidos pelo participante (se houver); e**
- o assentimento do indivíduo tenha sido obtido de acordo com a capacidade da pessoa, após esta ter recebido informação adequada sobre a pesquisa no seu próprio nível de capacidade de entender essa informação.**

**Se os participantes se tornarem aptos a dar o consentimento informado durante a pesquisa, deve ser obtido seu consentimento para continuar participando do estudo.**

**Em geral, a recusa de um participante em potencial deve ser respeitada, a menos que, em circunstâncias excepcionais,**

**participar da pesquisa seja a melhor opção médica disponível para esse indivíduo.**

**Se os participantes deram instruções antecipadas em relação à participação enquanto ainda eram completamente aptos a dar o consentimento informado, estas devem ser respeitadas.**

**Para intervenções ou procedimentos de pesquisa com potencial de beneficiar adultos incapazes de dar consentimento informado, os riscos devem ser minimizados e devem ser menores que a expectativa de benefício individual. Para intervenções ou procedimentos sem potencial de benefícios individuais, duas condições se aplicam:**

- **intervenções e procedimentos que possam afetar tanto pessoas inaptas quanto aptas devem ser estudadas primeiro em pessoas capazes de dar consentimento, a menos que os dados necessários não possam ser obtidos sem a participação de pessoas incapazes de dar consentimento informado; e**
- **os riscos devem ser minimizados e não mais do que mínimos.**

**Quando o valor social dos estudos com tais intervenções e procedimentos for relevante e esses estudos não puderem ser conduzidos em pessoas que possam dar consentimento informado, um comitê de ética em pesquisa pode permitir aumento pequeno acima do risco mínimo.**

## **Comentário sobre a Diretriz 16**

*Considerações gerais.* Em geral, a competência ou capacidade de decisão é determinada pela capacidade de entender a informação material, compreender a situação e suas consequências, considerar as opções de tratamento e comunicar

sua escolha. As pessoas devem ser consideradas capazes de dar o consentimento informado, a menos que se prove o contrário. Uma pessoa pode ser incapaz de dar consentimento informado por várias razões (por exemplo, demência, algumas condições psiquiátricas e acidentes). Pessoas podem se tornar capazes de dar consentimento informado após certo período, ou podem ser incapazes de decidir se devem ser tratadas para determinada doença, mas capazes de decidir se querem desfrutar de uma refeição. Isso ilustra que a falta de capacidade de decisão é específica no tempo para cada tarefa e contexto.

Quando pesquisadores têm motivos para acreditar que participantes em potencial ou atuais estão incapacitados, a capacidade de decisão do participante deve ser avaliada adequadamente. Nos casos em que a incapacidade para dar o consentimento informado pode ser esperada dentro do razoável, os participantes devem ser avaliados de modo rotineiro. Contudo, é importante notar que o diagnóstico de transtorno mental ou comportamental não implica necessariamente que os indivíduos são incapazes de dar consentimento informado.

*Benefícios e riscos individuais em potencial.* Os benefícios e riscos individuais em potencial da pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado devem ser avaliados de acordo com a Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa; e Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos.

*Assentimento e dissenso.* Se os participantes não podem consentir porque estão incapacitados devido a transtornos mentais ou comportamentais, eles devem ser envolvidos na discussão da pesquisa na medida de sua capacidade de entender e devem ter oportunidade justa de concordar com ou declinar da participação no estudo. Isso também pode ser chamado de “obtenção do assentimento” ou “dissenso do participante”. O assentimento deve ser tratado como um processo (ver

Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado) que responda às mudanças no status cognitivo da pessoa, e não apenas como ausência de dissenso.

Qualquer objeção explícita de pessoas incapazes de dar consentimento informado deve ser respeitada mesmo que o representante legal autorizado tenha dado permissão.

Objeção explícita pode ser invalidada se a pessoa incapacitada precisa de tratamento indisponível fora do contexto da pesquisa, se alguma pesquisa anterior demonstrou benefício significativo (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa) e se o médico responsável e o representante legal autorizado consideram a intervenção da pesquisa como a melhor opção médica para a pessoa sem capacidade de decisão.

*Permissão de um representante legal autorizado.* De acordo com as normas nacionais relevantes, deve-se buscar a permissão de um membro imediato da família ou outra pessoa com relacionamento pessoal próximo com o indivíduo. Decisores substitutos devem avaliar em qual medida a participação no estudo é consistente com as preferências e valores prévios do indivíduo (se houver) e, no caso de pesquisa que ofereça aos participantes a possibilidade de benefício clínico, de que maneira a participação no estudo promove os interesses clínicos do indivíduo. Preferências declaradas anteriormente com relação à vontade do indivíduo em participar de pesquisa ou preferências documentadas em diretivas antecipadas devem ser respeitadas. Os pesquisadores devem reconhecer que os substitutos podem ter seus próprios interesses, o que pode colocar suas permissões em dúvida. Além disso, em situações onde um representante legal autorizado não estiver disponível para permitir o recrutamento a tempo, os pesquisadores podem obter permissão de outro representante socialmente aceitável mas não reconhecido formalmente perante a lei.

*Situações de atendimento de emergência em que o pesquisador prevê que muitos participantes serão incapazes de consentir.* Protocolos de pesquisa são às vezes projetados para abordar condições repentinas e tornam os pacientes ou participantes incapazes de dar o consentimento informado. Exemplos são septicemia, trauma craniano, parada cardiopulmonar e acidente vascular cerebral (AVC). Em tais circunstâncias é muitas vezes necessário proceder com as intervenções de pesquisa logo após o estabelecimento da condição para avaliar um tratamento em pesquisa ou desenvolver o conhecimento desejado.

Se possível, deve-se tentar identificar uma população com maior probabilidade de desenvolver a condição a ser estudada. Isso pode ser feito prontamente, por exemplo, se a condição for periodicamente recorrente nos indivíduos, tais como convulsões e compulsão alcoólica. Em tais casos, os pesquisadores devem, idealmente, contatar os participantes em potencial enquanto estiverem aptos a dar o consentimento informado e obter sua autorização, por exemplo por diretiva antecipada, para ser envolvido em pesquisa durante os períodos futuros de incapacidade.

Se não há oportunidade de solicitar o consentimento informado dos participantes enquanto completamente aptos a consentir, os planos de conduzir pesquisa de cuidados de emergência com pessoas incapacitadas devem ser tornados públicos na comunidade em que serão realizados, quando isso for viável. No delineamento e condução da pesquisa, comitês de ética em pesquisa, pesquisadores e patrocinadores devem responder às preocupações da comunidade. A pesquisa não deve ser conduzida se não tiver apoio substancial da comunidade em questão (ver comentário na Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa –, seção “Riscos para grupos”; e Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade).

Antes de iniciar o procedimento sem o consentimento informado antecipado, o pesquisador deve fazer esforços

razoáveis para localizar um representante legal autorizado para dar permissão em nome do paciente incapacitado que necessite de tratamento de emergência. Se tal pessoa puder ser encontrada e se recusar a dar permissão, o paciente não pode ser recrutado como participante.

O pesquisador e o comitê de ética em pesquisa devem chegar a um acordo sobre o prazo máximo de envolvimento de um indivíduo sem que se obtenha seu consentimento informado ou o consentimento substituto, se a pessoa continua incapaz de consentir. Se, ao final desse prazo, não houver consentimento individual ou substituto, o paciente deve ser retirado do estudo, contanto que a retirada não o prejudique. O participante ou substituto devem ter oportunidade de fazer objeções ao uso dos dados derivados da participação do paciente sem consentimento ou permissão.

Quando não houver diretivas antecipadas para participação na pesquisa pelo período de incapacidade, deve-se buscar permissão de um representante legal autorizado. Essa permissão deve refletir as preferências e valores anteriores expressos pelo indivíduo, se houver.

Em todos os casos em que a pesquisa for aprovada para iniciar sem o consentimento prévio de pessoas incapacitadas por condições de ocorrência repentina, elas devem receber todas as informações relevantes assim que recuperarem a capacidade, e o consentimento para permanecer no estudo deve ser obtido assim que razoavelmente possível. Além disso, deve ser dada a elas a oportunidade de optar por sair do estudo.

*Dispensa de permissão por representante legal autorizado.* Os comitês de ética em pesquisa podem abrir mão do requisito de obtenção de permissão de um representante legal autorizado se forem satisfeitas as condições para dispensa do consentimento informado em pesquisa com participantes aptos a dar este consentimento (Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado).

## **Diretriz 17**

### **Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes**

**Crianças e adolescentes devem ser incluídos em pesquisas relacionadas à saúde, exceto quando houver uma boa razão científica para justificar sua exclusão. Como crianças e adolescentes têm fisiologias e necessidades de saúde distintas, merecem consideração especial dos pesquisadores e comitês de ética em pesquisa. Ao mesmo tempo, podem não ser capazes de proteger seus próprios interesses devido à capacidade ainda em evolução de fornecer consentimento informado. Portanto, são necessárias proteções específicas para salvaguardar os direitos e o bem-estar dessas pessoas.**

**Antes de realizar a pesquisa envolvendo crianças e adolescentes, o pesquisador e o comitê de ética em pesquisa devem assegurar que:**

- um parente (pai ou mãe) ou representante legal autorizado da criança ou adolescente tenha dado permissão; e**
- a concordância (assentimento) da criança ou adolescente foi obtida de acordo com sua capacidade de compreensão, após fornecidas informações adequadas sobre a pesquisa, ajustadas para o nível de maturidade da criança ou adolescente.**

**Se a criança atingir a idade legal de maioridade durante a pesquisa, deve-se obter seu consentimento para a continuidade de sua participação.**

**Em geral, a recusa de uma criança ou adolescente em participar na pesquisa deve ser respeitada, a menos que, em circunstâncias excepcionais, sua participação seja considerada a melhor opção médica disponível.**

**Para intervenções ou procedimentos de pesquisa com potencial de beneficiar crianças ou adolescentes, os riscos devem ser minimizados e devem ser menores que a expectativa de benefício individual.**

**Para intervenções ou procedimentos sem potencial de benefícios individuais para os participantes, duas condições se aplicam:**

- **intervenções e procedimentos que podem afetar tanto adultos quanto crianças e adolescentes devem ser estudados primeiro em adultos, a menos que os dados necessários não possam ser obtidos sem sua participação; e**
- **os riscos devem ser minimizados e não mais do que mínimos.**

**Quando o valor social dos estudos com tais intervenções e procedimentos for relevante e esses estudos não puderem ser conduzidos em adultos, o comitê de ética em pesquisa pode permitir pequeno aumento acima do risco mínimo.**

## **Comentário sobre a Diretriz 17**

*Justificativa do envolvimento de crianças e adolescentes na pesquisa em saúde.* A participação de crianças e adolescentes é indispensável para a pesquisa de doenças da infância e para condições às quais estes são particularmente suscetíveis, bem como para ensaios clínicos de medicamentos que serão usados para crianças e adolescentes, assim como para adultos. No passado, muitos produtos novos não foram testados em crianças e adolescentes, embora fossem voltados para doenças que também ocorriam na infância. Em alguns casos, isso resultou na exposição de crianças ou adolescentes a intervenções ineficientes ou danosas.

Em geral, essa falta de informação resulta em riscos mais altos para crianças e adolescentes, por serem expostos a intervenções cujos efeitos ainda são desconhecidos. Assim, é imperativo envolver crianças e adolescentes na pesquisa para estudar tanto intervenções de pesquisa para condições que os afetem quanto intervenções já estabelecidas para adultos que também são relevantes para crianças e adolescentes mas não passaram por testes prévios rigorosos envolvendo-as.

Comitês de ética em pesquisa devem reconhecer que a pesquisa envolvendo crianças ou adolescentes cobre larga gama de indivíduos, desde crianças pequenas até aquelas muito próximas da maioria legal, com capacidades físicas, cognitivas e emocionais muito diferentes. Abordagem gradual para a avaliação da pesquisa com crianças e adolescentes é, portanto, necessária.

*Sequência de envolvimento na pesquisa.* Há controvérsias sobre a pesquisa ser realizada primeiro em adultos ou adolescentes antes de ser feita com crianças mais jovens. Alguns acreditam que todos os estudos devem ser feitos primeiro em adultos, a fim de minimizar os riscos às crianças. Outros argumentam que esse requisito pode impedir pesquisas valiosas e oportunas em crianças, especialmente quando a pesquisa aborda necessidade importante ou prioritária para elas.

Essas diretrizes reconhecem que a lógica por trás da inclusão de adultos antes das crianças é que elas devem ser protegidas de riscos ou danos desnecessários. Contudo, a aderência estrita a esse requisito pode não ser sempre defensável na pesquisa pediátrica, já que crianças e adolescentes enfrentam problemas de saúde distintos. No caso de condições específicas da infância, estudos em adultos não seriam viáveis, e seus resultados não teriam significado para as crianças. Além disso, em casos raros (por exemplo, quando uma doença afeta muitas pessoas, incluindo crianças e adolescentes, as opções de tratamento disponíveis são limitadas, e o produto em estudo parece promissor), esperar

resultados conclusivos da pesquisa em adultos antes de iniciar os estudos pediátricos pode atrasar significativamente a aquisição de dados relevantes e o desenvolvimento de intervenções benéficas para essa faixa etária.

As diretrizes atuais não exigem que a pesquisa seja conduzida primeiro em adultos se a pesquisa inclui intervenções com expectativa de benefício individual potencial para crianças e adolescentes, suficiente para justificar os riscos associados com as intervenções e procedimentos, desde que o risco cumulativo de todas as intervenções e procedimentos em estudo sem expectativa de benefício individual em potencial não seja maior que o mínimo.

Se a pesquisa preenche essas condições mas o risco cumulativo de todos os procedimentos e intervenções sem expectativa de benefício individual em potencial for apenas um pouco mais alto que o risco mínimo, os comitês de ética devem ser então convencidos de que a pesquisa tem relevância especial para crianças ou adolescentes e não poderia ser conduzida de maneira igualmente efetiva com a população adulta. Nesses casos, crianças mais velhas e capazes de dar assentimento devem ser selecionadas antes de crianças mais jovens, a menos que haja razões científicas significativas para realizar a pesquisa primeiro em crianças mais jovens.

A pesquisa deve sempre ser conduzida em adultos antes de ser conduzida em crianças quando se planeja explorar a toxicidade de novas drogas. Avaliar possível toxicidade de novas drogas em adultos é uma forma de reduzir o risco para crianças e adolescentes que podem ser envolvidos em pesquisas subsequentes da mesma intervenção.

*Potenciais benefícios e riscos individuais.* Os potenciais benefícios e riscos individuais de pesquisas com crianças e adolescentes devem ser avaliados de acordo com a Diretriz 4 –

Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa; e Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos.

*Assentimento.* Crianças e adolescentes menores de idade não podem dar consentimento informado válido legalmente, mas podem estar aptos a dar assentimento. “Dar assentimento” significa que a criança ou adolescente está significativamente envolvido na discussão da pesquisa de acordo com sua capacidade. O assentimento deve ser considerado um processo, e não apenas ausência de discordância (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). Além disso, o pesquisador deve envolver a criança ou adolescente no processo real de tomada de decisões e disponibilizar informação adequada à idade. É de suma importância informar a criança ou adolescente e obter o assentimento conforme descrito nesta Diretriz, de preferência por escrito para crianças alfabetizadas. O assentimento deve levar em conta não apenas a idade da criança, como também suas circunstâncias individuais, experiências de vida, maturidade emocional e psicológica, capacidade intelectual e situação familiar.

À medida que os adolescentes se aproximam da maioridade, sua concordância em participar da pesquisa pode ser eticamente (embora não legalmente) equivalente ao consentimento. Nessa situação, o consentimento dos pais é mais bem descrito eticamente como “co-consentimento”, mas legalmente a concordância do adolescente ainda é assentimento. Se adolescentes atingirem a maioridade legal de acordo com as leis aplicáveis e se tornarem aptos a dar consentimento informado durante a pesquisa, seu consentimento informado para continuidade da participação deve ser obtido por escrito, e sua decisão deve ser respeitada.

*Objeção deliberada.* Algumas crianças e adolescentes ainda imaturos para dar assentimento podem ser capazes de registrar “objeção deliberada”, ou seja, sua expressão de desaprovação ou

recusa de um procedimento proposto. A objeção deliberada de criança ou adolescente mais velho, por exemplo, deve ser distinta do comportamento de uma criança pequena, que provavelmente chora ou se afasta em resposta a quase qualquer estímulo adverso.

Essa objeção deve ser respeitada mesmo se os pais derem permissão, a menos que: a criança ou adolescente necessite de tratamento indisponível fora do contexto da pesquisa; a intervenção de pesquisa tenha expectativa clara de benefício clínico; e o médico responsável pelo tratamento e o representante legal autorizado considerem a intervenção de pesquisa a melhor opção médica para uma dada criança ou adolescente. Nesses casos, particularmente se a criança for muito jovem ou imatura, o pai, a mãe ou guardião podem invalidar as objeções da criança. Contudo, em algumas situações, os pais podem pressionar o pesquisador para persistir na intervenção de pesquisa contra os desejos da criança. Às vezes, essa pressão é feita para servir aos interesses dos pais em vez dos da criança. Nesse caso, a decisão dos pais deve ser invalidada se o pesquisador acreditar que não é do melhor interesse clínico da criança ser recrutada ou continuar no estudo.

*Permissão de um dos pais ou representante legal autorizado.*  
O pesquisador deve obter a permissão de pelo menos um dos pais ou do guardião legal, por escrito, consistente com as leis e regulamentos aplicáveis. A idade com que a criança se torna legalmente apta a dar consentimento varia substancialmente de uma jurisdição para outra.

Frequentemente crianças que ainda não atingiram a idade legalmente estabelecida para o consentimento conseguem entender as implicações da participação e passam pelos procedimentos-padrão de consentimento informado. Contudo, legalmente, elas podem apenas assentir em participar da pesquisa. Independente da sua qualidade, o assentimento nunca é suficiente para permitir a participação na pesquisa, a menos que

seja suplementado pela permissão de um dos pais, do guardião legal ou outro representante devidamente autorizado. A decisão de continuar ou interromper a participação de crianças ou adolescentes que se tornam legalmente aptas durante o estudo se sobrepõe à decisão de seus pais ou guardiães legais.

*Dispensa da permissão dos pais.* Em certas circunstâncias, os comitês de ética podem dispensar a permissão dos pais. Em tais casos, proteções especiais devem ser criadas para assegurar que os melhores interesses dessas crianças ou adolescentes estão sendo preservados. Essas circunstâncias podem incluir casos em que a permissão dos pais é inviável ou indesejável. Em algumas jurisdições, certos indivíduos abaixo da idade geral para consentimento são considerados menores “emancipados” ou “maduros” e são autorizados a consentir sem a concordância ou mesmo o conhecimento de seus pais ou guardiães. Podem ser casados, estar grávidas, serem pais ou viver autonomamente.

Em outros casos, os estudos envolvem a investigação das crenças e do comportamento dos adolescentes com relação à sexualidade ou uso de drogas recreativas. A pesquisa também pode abordar a violência doméstica, infecções sexualmente transmissíveis (IST), gravidez, aborto ou abuso contra crianças. Nesses casos, o conhecimento do tópico da pesquisa pelos pais pode colocar a criança ou adolescente em risco de questionamento, intimidação ou mesmo dano físico infligido por seus pais.

Em tais casos, proteções especiais para promover os melhores interesses dessas crianças ou adolescentes devem envolver defensores (“*advocates*”) independentes de crianças. Uma criança pode ser instada a escolher um parente, amigo de confiança ou médico da família não envolvido na pesquisa, o qual poderá assim representá-la. Apoio psicológico e médico independente para crianças e adolescentes participantes é outra proteção especial, embora possa ser difícil em algumas

comunidades. Em tais comunidades, a equipe do estudo deve, nestes casos, estar suficientemente qualificada para ajudá-las se precisarem de apoio médico e psicológico.

O comitê de ética em pesquisa também pode autorizar a dispensa da permissão dos pais se as condições definidas na Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado – estiverem satisfeitas.

*Observação do estudo pelo pai, mãe ou guardião.* O responsável que der permissão para uma criança ou adolescente participar em uma pesquisa deve, em geral, ter a oportunidade, até um ponto razoável e sem violar a privacidade dos outros participantes do estudo, de observar a participação da criança conforme o estudo avança. Isso pode permitir que a criança seja retirada do estudo se o responsável decidir que é do melhor interesse da criança.

*Situações de atendimento de emergência em que o pesquisador prevê que crianças e adolescentes vão participar da pesquisa.* Quando crianças e adolescentes participam em pesquisas de atendimento de emergência, o princípio da Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado – se aplica.

## **Diretriz 18**

### **Mulheres como participantes em pesquisas**

**Mulheres devem ser incluídas em pesquisas relacionadas à saúde, exceto se houver uma boa razão científica para sua exclusão. As mulheres já foram excluídas de muitas pesquisas em saúde por seu potencial de engravidar. Como mulheres têm fisiologias e necessidades de saúde distintas, merecem consideração especial dos pesquisadores e comitês de ética em pesquisa. Apenas o consentimento informado da própria mulher deve ser exigido para sua participação. Como algumas sociedades não respeitam sua autonomia, em nenhum caso a permissão de outra pessoa deve substituir a exigência de consentimento informado da mulher.**

**Mulheres com potencial de engravidar devem ser informadas antecipadamente da possibilidade de riscos para o feto no caso de engravidarem durante a pesquisa. Quando sua participação puder ser perigosa para o feto ou para a mulher se ela engravidar, os patrocinadores e pesquisadores devem garantir o acesso a exames de gravidez, métodos contraceptivos eficientes antes e durante a pesquisa, e ao aborto seguro e legal.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 18**

*Considerações gerais.* Em muitas sociedades, as mulheres foram e ainda são excluídas das pesquisas. Por exemplo, a maioria dos primeiros estudos sobre doenças cardiovasculares excluía as mulheres porque se acreditava que eram incomuns em mulheres. Em particular, mulheres biologicamente aptas a engravidar têm sido excluídas de ensaios clínicos de medicamentos, vacinas

e dispositivos médicos devido à preocupação com os riscos desconhecidos para o feto (ver Diretriz 15 – Pesquisa com pessoas e grupos vulneráveis). Embora as ressalvas contra a inclusão de mulheres tenha mudado nos últimos anos, isso permanece em muitos casos sem justificativa adequada. Muita coisa continua desconhecida sobre a segurança e eficácia da maioria dos medicamentos, vacinas e dispositivos médicos usados por mulheres na prática médica, e essa falta de conhecimento pode ser perigosa. Por exemplo, ataques cardíacos em mulheres são diferentes de ataques cardíacos em homens, sendo necessário mais pesquisa para determinar os melhores meios de diagnóstico e tratamento.

*Vulnerabilidade de mulheres.* Apesar do pressuposto geral que favorece a inclusão de mulheres em pesquisas, em muitas sociedades as mulheres permanecem vulneráveis socialmente. Por exemplo, elas podem sofrer negligência ou dano por sua submissão à autoridade, por sua hesitação ou por incapacidade de fazer perguntas e à tendência cultural de negar ou tolerar a dor e o sofrimento. Quando mulheres nessas situações são participantes em potencial de pesquisas, os pesquisadores, patrocinadores e comitês de ética devem tomar cuidados especiais no delineamento da pesquisa, na avaliação dos riscos e benefícios, bem como no processo de consentimento informado, a fim de assegurar que elas tenham tempo necessário e ambiente adequado para tomar decisões baseadas nas informações fornecidas.

Algumas mulheres se tornam vulneráveis em pesquisas devido a maiores riscos psicológicos, sociais, físicos ou legais. Os exemplos incluem levantamentos (“surveys”) e entrevistas concernentes à violência de parceiros íntimos e estupro; pesquisa social ou comportamental envolvendo trabalhadoras do sexo ou mulheres que utilizam drogas injetáveis; e estudos que solicitam informações sobre comportamento sexual.

Quando a pesquisa envolve levantamentos ou entrevistas domiciliares, os pesquisadores devem tomar cuidado especial para garantir que as mulheres sejam entrevistadas em local privativo, sem intrusão de outros membros da família. Em tais estudos, as mulheres devem ter a opção de realizar a entrevista em ambiente de sua escolha fora do domicílio. Quebras de confidencialidade podem resultar em danos graves às mulheres, mesmo que a única informação exposta seja sua participação na pesquisa. Em estudo envolvendo mulheres vítimas de violência de gênero, sua participação em entrevistas pode causar angústia emocional. Os pesquisadores devem estar preparados e encaminhá-las para o aconselhamento psicológico, se houver necessidade.

*Consentimento autorizado e autorização.* Em algumas culturas, maridos ou líderes comunitários tipicamente dão permissão para convidar mulheres. Essa autorização não deve substituir o consentimento informado individual. As mulheres devem ter tempo adequado e ambiente apropriado para decidir.

*Inclusão de mulheres com potencial reprodutivo.* A política geral de excluir mulheres biologicamente aptas a engravidar é injusta, já que as priva dos benefícios do conhecimento novo que deriva desses estudos, além de ser uma afronta ao seu direito de autodeterminação. Embora a oportunidade de participar em pesquisas deva ser dada às mulheres em idade reprodutiva, elas devem ser informadas de que sua participação pode incluir riscos ao feto se elas engravidarem durante a pesquisa (ver Diretriz 19 – Grávidas e lactantes como participantes em pesquisas). O acesso a exames de gravidez, a métodos contraceptivos eficientes e ao aborto seguro e legal deve ser garantido antes da exposição a intervenção potencialmente mutagênica ou teratogênica. Quando métodos contraceptivos e aborto seguro não estão disponíveis, e locais alternativos para o estudo não são viáveis, a discussão do consentimento informado deve incluir informações sobre redução de danos de aborto não seguro e potenciais complicações subsequentes. Além disso, se a gravidez

não for interrompida, as participantes devem ter a garantia de acompanhamento médico para sua saúde e de seu bebê e criança.

*Mulheres que engravidarem durante a pesquisa.* Muitos protocolos biomédicos exigem a interrupção da participação de mulheres que engravidam durante a pesquisa. Em casos onde é sabido que o medicamento ou produto biológico é mutagênico ou teratogênico, as grávidas devem ser retiradas do estudo e receber acompanhamento e cuidados durante gravidez e parto. Deve ser dado acesso a exames diagnósticos para revelar quaisquer anomalias fetais. Se forem detectadas anomalias, as mulheres que assim desejarem devem ter acesso a aborto seguro. Quando não há evidências que apoiem o pressuposto de dano potencial para o feto, as mulheres que engravidarem não devem ser removidas do estudo de modo automático, mas devem ter a opção de continuar ou encerrar sua participação. Por exemplo, em alguns casos pode ser apropriado a mulher ficar no estudo para monitoramento e segurança, mas interromper a droga sob estudo. Se a mulher optar por continuar, os pesquisadores e patrocinadores devem oferecer monitoramento e suporte adequados.

## **Diretriz 19**

### **Grávidas e lactantes como participantes em pesquisas**

**Grávidas e lactantes têm fisiologias e necessidades de saúde distintas. Pesquisas delineadas para obter conhecimento relevante para as necessidades de saúde de grávidas e lactantes devem ser promovidas. Pesquisas com grávidas e lactantes devem ser iniciadas apenas após consideração cuidadosa dos melhores dados relevantes disponíveis.**

**Em nenhuma hipótese a permissão de outra pessoa deve substituir a exigência de consentimento informado individual da mulher grávida ou lactante.**

**Para intervenções ou procedimentos com potencial de beneficiar grávidas ou lactantes ou seus fetos e bebês, os riscos devem ser minimizados e devem ser superados pela expectativa de benefício individual potencial.**

**Para intervenções ou procedimentos de pesquisa sem benefícios individuais em potencial para grávidas ou lactantes:**

- os riscos devem ser minimizados e não mais que mínimos; e**
- o objetivo da pesquisa deve ser a obtenção de conhecimento relevante às necessidades particulares de grávidas ou lactantes ou seus fetos e bebês.**

**Quando o valor social da pesquisa para grávidas ou lactantes ou seus fetos e bebês for relevante e a pesquisa não puder ser conduzida em mulheres não grávidas ou**

**não lactantes, o comitê de ética em pesquisa pode permitir pequeno aumento acima do risco mínimo.**

**Pode ser exigido o acompanhamento de curto e longo prazo do feto e da criança em pesquisas envolvendo grávidas e lactantes dependendo da intervenção do estudo e seus riscos potenciais.**

**Como regra geral, pesquisas relacionadas à saúde envolvendo grávidas que tenham o potencial de causar dano ao feto devem ser conduzidas apenas em cenários onde possa ser garantido às mulheres o acesso ao aborto seguro e legal no caso de a pesquisa tornar a gravidez indesejada.**

### **Comentário sobre a Diretriz 19**

*Considerações gerais.* Médicos prescrevem medicações para grávidas e lactantes mas frequentemente o fazem na ausência de estudos envolvendo-as e sem evidências adequadas de segurança e eficácia. Esses tratamentos de rotina incluem medicações que podem trazer danos sérios ao feto, tais como radiação e quimioterapia para o câncer. Uma consequência direta da exclusão de grávidas dos ensaios clínicos é o uso de medicações (que necessitam ou não de prescrição) sem haver dados de ensaios clínicos sobre os potenciais benefícios e riscos individuais a elas, seus fetos e filhos. Assim, após consideração cuidadosa dos melhores dados relevantes disponíveis, é imperativo delinear pesquisas com grávidas e lactantes para aprender os potenciais riscos e benefícios individuais atualmente desconhecidos, tanto para elas quanto para os fetos e crianças lactentes.

Um caso marcante é o episódio da Talidomida, no qual cerca de dez mil bebês ao redor do mundo (muitos na Europa Ocidental) nasceram com membros gravemente deformados

porque suas mães tomaram essa medicação quando grávidas. Essa tragédia é frequentemente citada como razão para excluir grávidas de pesquisas relacionadas à saúde, mas a lição a ser aprendida é a oposta. Como nunca foi testada em grávidas, a droga veio para o mercado e ficou prontamente disponível para enjoo matinais, um problema relativamente leve. Se a droga tivesse sido testada em poucas mulheres em um ensaio clínico, o efeito mutagênico teria provavelmente sido descoberto e o número total de bebês nascidos com deformidades teria sido muito menor.

Pesquisas delineadas para obter conhecimento relevante para as necessidades de saúde de grávidas e lactantes devem ser promovidas nas seguintes áreas:

- intervenções para problemas da gravidez;
- intervenções para problemas que afetem a população em geral, mas com expectativa razoável de ser utilizadas sem evidências adequadas durante a gravidez (por exemplo, em uso não indicado na bula); e
- intervenções para problemas que afetem o feto em desenvolvimento.

*Consentimento informado e potenciais riscos e benefícios individuais.* O envolvimento de grávidas em pesquisa é complicado, pois pode apresentar potenciais riscos para o feto e para a mulher. A participação de mulheres lactantes em pesquisa biomédica pode, de maneira semelhante, oferecer riscos para o bebê lactente. A pesquisa em grávidas e lactantes deve ser iniciada apenas após consideração cuidadosa das melhores informações disponíveis de pesquisa pré-clínica em modelos com animais gestantes, pesquisa em mulheres não grávidas, estudos de observação retrospectiva e bases de dados de gravidez.

Pesquisadores e comitês de ética em pesquisa devem assegurar que participantes potenciais em pesquisas estejam

adequadamente informadas sobre os riscos para mulheres lactantes e seus bebês e dos riscos para grávidas (incluindo a fertilidade futura), suas gestações, seus fetos e futuros descendentes. As informações devem também incluir os passos tomados para maximizar os potenciais benefícios individuais e minimizar os riscos (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa). Quando as evidências relacionadas aos riscos são desconhecidas ou conflitantes, isso deve ser comunicado à mulher grávida ou lactante como parte do consentimento informado. É ela que deve tomar a decisão final sobre a aceitabilidade desses riscos para ela e seu feto ou bebê. As mulheres também devem ser informadas de que é frequentemente difícil determinar a causa de possíveis anormalidades de fetos ou bebês. Grávidas podem ser recrutadas para pesquisas em que não haja expectativa de benefícios individuais em potencial para elas ou para os fetos, se os riscos da intervenção forem mínimos. Exemplos incluem estudos minimamente invasivos de novas técnicas de diagnóstico. Em circunstâncias especiais, um aumento pequeno acima do risco mínimo pode ser aceitável.

Algumas pesquisas com grávidas podem afetar diretamente a saúde do feto. Nesses casos, o papel da mulher permanece o mesmo: é ela quem toma as decisões com relação a qualquer intervenção. Isso não exclui a possibilidade de a mulher consultar o pai do feto, se ela assim desejar.

Especialmente em comunidades ou sociedades onde as crenças culturais conferem maior importância ao feto que à vida ou à saúde da mulher, as mulheres podem se sentir constrangidas ou não participar da pesquisa. Garantias especiais devem ser estabelecidas para evitar induções indevidas de grávidas para participar de pesquisas em que as intervenções prevejam benefícios individuais para o feto mas não para a mulher.

Os pesquisadores devem incluir, nos protocolos de pesquisa com grávidas, um plano para monitorar os resultados da

gravidez com relação tanto à sua saúde quanto à saúde de curto e longo prazo do bebê ou criança. Eventos adversos associados à pesquisa na gravidez e durante a lactação podem não ocorrer imediatamente.

*Riscos e benefícios individuais em potencial.* Riscos e benefícios individuais em potencial da pesquisa com grávidas e lactantes devem ser avaliados de acordo com a Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa; e Diretriz 5 – Opção de controle em ensaios clínicos.

*Dano grave e acesso ao aborto.* Pesquisas com grávidas devem ser conduzidas apenas se elas tiverem acesso a aborto seguro e legal. Essa regra serve para evitar que mulheres tenham de, contra seu desejo, levar a termo a gravidez de um feto não desejado e dar à luz um bebê afetado pela pesquisa. Antes de recrutar grávidas, os pesquisadores devem, no mínimo, determinar se anormalidades fetais e problemas de saúde mental são reconhecidos como base legal para o aborto naquela jurisdição. Se não forem, grávidas não devem ser recrutadas. Ao mesmo tempo, essa regra pode restringir pesquisas potencialmente valiosas em países onde o acesso ao aborto não pode ser garantido. Em tais casos, os projetos de pesquisa podem ser conduzidos apenas se o comitê de ética em pesquisa determinar que a pesquisa tem valor social relevante para as grávidas e que elas sejam informadas sobre as restrições ao aborto ou opções de aborto em outro país.

*Mulheres lactantes.* O pai pode precisar ser consultado em pesquisas envolvendo lactantes, de acordo com a Diretriz 17 – Pesquisa envolvendo crianças e adolescentes. Se o bebê pode ser exposto a produto sob investigação através da ingestão de leite materno (ou se não se sabe que o bebê poderá ser exposto), tal pesquisa deverá ser conduzida de acordo com a Diretriz 17 também.



## **Diretriz 20**

### **Pesquisa em região de desastre ou surto de doença**

**Desastres causados por eventos como terremotos, tsunamis ou conflitos militares, bem como surtos de doenças, podem ter impacto súbito e devastador sobre a saúde de grandes populações. A fim de identificar formas eficazes de mitigar o impacto na saúde de desastres e surtos de doenças, a pesquisa em saúde deve ser parte integral da resposta a desastres. Contudo, a condução da pesquisa não deve afetar indevidamente a resposta às vítimas do desastre.**

**Na condução de pesquisa em desastres e surtos de doenças, é essencial manter os princípios éticos incorporados nestas Diretrizes. Conduzir a pesquisa nessas situações traz desafios significativos, como a necessidade de gerar conhecimento rapidamente, manter a confiança do público e transpor obstáculos práticos à implementação da pesquisa. Esses desafios precisam ser balanceados cuidadosamente, assegurando a validade científica da pesquisa e mantendo os princípios éticos.**

**Pesquisadores, patrocinadores, organizações internacionais, comitês de ética e outras partes interessadas relevantes devem assegurar que:**

- os estudos sejam delineados de modo a produzir resultados cientificamente válidos, sob as condições desafiadoras e muitas vezes de evolução rápida de desastres e surtos de doenças (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos);**
- a pesquisa atenda às necessidades ou prioridades das vítimas do desastre e comunidades afetadas e não**

**possam ser conduzidas fora da situação de desastre (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos);**

- **os participantes sejam selecionados de modo justo, e justificativas adequadas sejam fornecidas quando populações específicas forem escolhidas ou excluídas, por exemplo, trabalhadores da saúde (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa);**
- **os ônus e benefícios potenciais da participação e da pesquisa sejam distribuídos de modo equitativo (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa);**
- **os riscos e benefícios individuais em potencial das intervenções experimentais sejam avaliados de modo realista, especialmente nas fases iniciais (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa);**
- **as comunidades estejam ativamente envolvidas no planejamento do estudo para assegurar sensibilidade cultural ao mesmo tempo que se reconheçam e abordem os desafios práticos associados (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade);**
- **o consentimento informado individual dos participantes seja obtido mesmo em situação de pressão, a menos que as condições para sua dispensa estejam satisfeitas (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado; e Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado); e**
- **os resultados da pesquisa sejam divulgados, os dados sejam compartilhados e quaisquer intervenções desenvolvidas ou conhecimento gerado sejam disponibilizados às comunidades afetadas (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos);**

**e Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos).**

**A pesquisa em locais de desastre e surtos de doença deve ser planejada com antecedência. Pessoal de saúde e comitês de ética devem assegurar mecanismos e procedimentos apropriados, convenientes e flexíveis para revisão e supervisão ética. Por exemplo, comitês de ética em pesquisa podem fazer a triagem de protocolos afim de facilitar e agilizar a revisão ética em situação de crise. De modo semelhante, os pesquisadores e patrocinadores podem fazer arranjos prévios no compartilhamento de dados e amostras para que os comitês de ética em pesquisa possam revisá-los com antecedência.**

**Patrocinadores e comitês de ética em pesquisa devem avaliar e tentar minimizar os riscos aos pesquisadores e profissionais de saúde que as conduzem. Os patrocinadores devem incluir no protocolo um plano para mitigar eventos adversos. Além disso, recursos adequados para medidas de mitigação devem estar incluídos no orçamento do protocolo.**

## **Comentário sobre a Diretriz 20**

*Resposta humanitária e pesquisa na fase aguda de desastres e surtos de doenças.* Desastres são eventos súbitos que causam grande sofrimento e perda de vidas. Doenças podem ser a causa ou o resultado de desastres. Por exemplo, epidemias podem levar a desastres e desestabilizar instituições políticas ou minar a atividade econômica. Por outro lado, desastres naturais ou causados pelo homem, tais como terremotos e guerras, podem enfraquecer ou destruir sistemas de saúde e ter impactos devastadores na saúde individual e da população. A primeira e mais importante obrigação em situações agudas de desastre é responder às necessidades dos afetados. Ao mesmo tempo, há

a obrigação de conduzir pesquisa em saúde porque desastres podem ser difíceis de prever, e a base empírica para prevenir ou mitigar seu impacto na saúde pública é limitada.

Essas duas obrigações podem entrar em conflito, porque a resposta humanitária e a pesquisa em saúde frequentemente dependem da mesma infraestrutura e do mesmo pessoal, devendo ser estabelecidas prioridades entre as duas. Enfermeiros e médicos que se tornarem pesquisadores também podem criar relacionamentos de dependência (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). Trabalhadores humanitários, pesquisadores e patrocinadores devem estar cientes desses conflitos e assegurar que seus estudos não comprometam indevidamente a resposta ao desastre.

Os pesquisadores e patrocinadores devem também buscar contribuir com a infraestrutura para a resposta humanitária e integrar suas atividades de pesquisa com essa resposta. É importante ressaltar que todos os estudos devem atender às necessidades de saúde ou prioridades das populações afetadas, e não deve ser possível conduzir a pesquisa fora da situação de desastre.

*Desafios gerais para pesquisa em região de desastre.* Em surtos de doenças infecciosas, pode haver pressão considerável para realizar a pesquisa. É especialmente o caso de doenças com altas taxas de mortalidade e opções limitadas de tratamento (por exemplo, durante o surto de ebola em 2014). Por outro lado, em desastres naturais ou causados pelo homem, a pesquisa pode enfrentar muito ceticismo e até mesmo hostilidade, e os pesquisadores podem correr risco de agressão física. Pesquisadores e patrocinadores devem estar preparados para negociar essas pressões nessas situações, tipicamente frágeis política e socialmente. Também devem ter apoio operacional e segurança suficiente para trabalhar de forma eficaz nesses ambientes desafiadores. Desastres agudos apresentam desafios

numerosos para a condução de pesquisa eticamente responsável. Por exemplo, participantes em potencial do estudo muitas vezes sofrem traumas físicos e psicológicos sérios que podem dificultar a proteção de seus direitos e interesses. Infraestruturas de saúde limitadas ou danificadas também podem dificultar a implementação dos delineamentos preferidos de estudo e a coleta de dados.

Além disso, os esforços para disponibilizar o quanto antes quaisquer intervenções ou produtos desenvolvidos pela pesquisa para as comunidades afetadas são desafios frequentemente maiores em situações agudas de desastre (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos). Apesar disso, é essencial que os pesquisadores e patrocinadores mantenham os princípios incorporados nestas Diretrizes, mesmo se esses princípios precisarem ser modificados. De fato, situação aguda de desastre pode exigir modificação de procedimentos-padrão para que os princípios éticos possam ser mantidos do modo mais conveniente. Por exemplo, ao mesmo tempo que a supervisão ética é essencial em toda a pesquisa, pode ser necessária revisão ética acelerada durante desastres para assegurar que estudos valiosos possam começar o quanto antes sem comprometer as exigências éticas (ver a seguir).

Ao mesmo tempo que todos os princípios éticos nestas Diretrizes precisam ser mantidos, alguns exigem atenção especial.

*Benefícios e riscos individuais em potencial de intervenções de pesquisa e uso emergencial fora dos ensaios clínicos.* Quando desastres são causados por doenças infecciosas altamente contagiosas ou graves (por exemplo, influenza, ebola), há grande pressão para desenvolver tratamento e vacinas eficazes. Ao enfrentar uma infecção grave, que ameaça a vida de uma população, muitas pessoas estão dispostas a assumir grandes riscos e usar agentes não comprovados, dentro ou fora de ensaios clínicos. Contudo, é essencial que os pesquisadores e

patrocinadores avaliem de modo realista os benefícios e riscos individuais em potencial das intervenções experimentais e os comuniquem claramente aos participantes em potencial e indivíduos em risco. Mesmo em circunstâncias normais, muitos agentes experimentais promissores podem não ser seguros e eficazes, e as intervenções experimentais devem ser avaliadas sistematicamente em ensaios clínicos. Além disso, o uso emergencial pode comprometer o recrutamento de participantes na pesquisa e, assim, enfraquecer a conclusão dos ensaios. O uso emergencial disseminado de dados coletados inadequadamente sobre os resultados dos pacientes deve, portanto, ser evitado.

*Distribuição equitativa dos riscos e benefícios.* Como as intervenções experimentais são frequentemente limitadas em situações de desastre, a seleção justa de participantes é essencial (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa). Em emergências extremas, pacientes com mais recursos ou contatos mais influentes não devem ser privilegiados (por exemplo, líderes de comunidades). Além disso, a exclusão de populações vulneráveis deve ser justificada (Diretriz 15 – Pesquisa com pessoas e grupos vulneráveis). Pode ser aceitável priorizar certas populações no recrutamento para o estudo, tais como trabalhadores na linha de frente, os quais frequentemente se colocam em risco durante um desastre ou epidemia e, se quaisquer intervenções experimentais forem eficazes, eles poderão ajudar mais pacientes.

Os princípios de reciprocidade e de ajudar o maior número de pessoas podem, portanto, justificar essa priorização. Pesquisadores, patrocinadores e comitês de ética em pesquisa também precisam assegurar que os ônus e benefícios da participação estão distribuídos de modo equitativo (ver Diretriz 3 – Distribuição equitativa de benefícios e ônus para indivíduos e grupos em pesquisa).

*Validade científica e desenhos alternativos dos ensaios.* Desastres se desdobram rapidamente, e os desenhos experimentais precisam ser escolhidos de modo que os estudos produzam dados significativos em situação de evolução rápida. Os desenhos experimentais devem ser viáveis em situação de desastre, mas ainda assim devem ser adequados para garantir a validade científica do estudo. Sem validade científica, a pesquisa perde o valor social e não deve ser realizada (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos). A pesquisa pode até mesmo desviar pessoal ou recursos da resposta ao desastre. Em ensaios clínicos, o delineamento aleatorizado/controlado é frequentemente considerado o melhor padrão para coleta de dados robustos. Contudo, pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e outros devem explorar desenhos experimentais alternativos que aumentem a eficiência do ensaio e o acesso às intervenções experimentais promissoras ao mesmo tempo que mantêm a validade científica. Os méritos metodológicos e éticos de desenhos experimentais alternativos devem ser avaliados cuidadosamente antes de sua aplicação. Por exemplo, ao testar tratamentos ou vacinas experimentais durante uma epidemia, o desenho experimental apropriado vai depender da expectativa do agente em estudo, da variação de fatores críticos de base (por exemplo, taxas de mortalidade e infecção) e medida de desfechos, entre outros. Pesquisadores e patrocinadores devem avaliar cuidadosamente os méritos relativos de diferentes desenhos (por exemplo, observacional ou placebo/controlado) com base nesses fatores.

*Envolvimento da comunidade.* Como desastres muitas vezes levam à vulnerabilidade e a situações de fragilidade social e política, é essencial envolver comunidades locais no estágio inicial da pesquisa para manter a confiança do público e assegurar que os estudos sejam conduzidos de modo sensível à cultura local (ver Diretriz 7 – Envolvimento da comunidade). Pesquisadores e patrocinadores podem usar mecanismos criativos para

acelerar e facilitar o envolvimento da comunidade em situação de desastre (por exemplo, usando mídias sociais). Fomentar a liderança da comunidade muitas vezes será importante para lidar com desconfianças e estabelecer comunicação efetiva e, conseqüentemente, obter apoio ao estudo. Ao se envolverem com as comunidades, os pesquisadores, patrocinadores e comitês de ética em pesquisa devem estar cientes dos conflitos de interesse em potencial vis-à-vis a pesquisa proposta. Por exemplo, líderes da comunidade podem buscar reafirmar a própria autoridade fornecendo serviços às comunidades através da pesquisa.

*Revisão e supervisão ética.* O mecanismo-padrão para a revisão ética é muitas vezes muito demorado para permitir que protocolos completos de pesquisa sejam preparados e revisados na ocorrência de um desastre. Devem ser desenvolvidos procedimentos para facilitar e acelerar a revisão ética em situações de crise. Por exemplo, comitês de ética em pesquisa ou um comitê de ética em pesquisa especialista (talvez no nível nacional ou regional) podem conduzir a revisão inicial acelerada dos protocolos de estudo e continuar a supervisão se os estudos trouxerem preocupações éticas significativas. A pesquisa em situações de desastre deve, idealmente, ser planejada com antecedência. Isso pode envolver, entre outras coisas, submeter protocolos parciais de estudo para “pré-triagem” ética e esboçar meios para compartilhar dados e amostras entre os colaboradores. Pessoal de saúde também deve estabelecer uma rede internacional de especialistas que possa dar assistência à revisão local durante desastres. Contudo, a revisão antecipada de protocolos genéricos de pesquisa não pode substituir a revisão ética de protocolos específicos de pesquisa em um desastre. A revisão ética local deve ser realizada sempre que possível.

*Consentimento informado.* Mesmo que a maior parte das vítimas do desastre esteja sob pressão, é importante obter seu consentimento informado para participarem do estudo e, principalmente, enfatizar a diferença entre pesquisa e ajuda

humanitária. Explicar a diferença é importante no contexto de ensaios clínicos que testem intervenções em suas fases iniciais. O fato de os participantes em potencial estarem sob pressão não os impede de tomar uma decisão voluntária (Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado). O consentimento informado deve ser delineado de modo compreensível e sensível para pessoas sob pressão.

Proteções especiais para indivíduos incapazes de dar consentimento informado podem se aplicar como descrito na Diretriz 16 – Pesquisa com adultos incapazes de dar consentimento informado –, seção “Situações de atendimento de emergência em que o pesquisador prevê que muitos participantes serão incapazes de consentir”.

Pode-se dispensar o consentimento informado individual para compartilhamento e análise de dados de vigilância desde que as condições da Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado – sejam atendidas e satisfeitas, e os sistemas adequados de governança para esses dados estejam estabelecidos.



## **Diretriz 21**

### **Ensaio clínico randomizados controlados** **(*cluster randomized trials*)**

**Antes de iniciar um ensaio clínico randomizado controlado, pesquisadores, patrocinadores, autoridades relevantes e comitês de ética em pesquisa devem:**

- **determinar quem são os participantes da pesquisa e quais outros indivíduos ou grupos são afetados, mesmo que não sejam diretamente sujeitos da pesquisa;**
- **determinar se é exigido ou viável obter o consentimento informado dos pacientes, trabalhadores da saúde ou membros da comunidade em certos estudos;**
- **determinar se exigir consentimento informado e permitir a recusa em consentir pode invalidar ou comprometer os resultados da pesquisa;**
- **determinar se o grupo de não intervenção é eticamente aceitável como comparador em ensaio clínico aleatorizado específico; e**
- **decidir se é preciso obter permissão de um guardião.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 21**

*Considerações gerais.* Neste desenho experimental, grupos de indivíduos (*clusters*), comunidades, hospitais ou unidades de uma instituição de saúde são aleatorizados para intervenções diferentes. Os mesmos princípios éticos que governam toda pesquisa em saúde com seres humanos se aplicam aos ensaios clínicos randomizados e controlados (*cluster randomized trials* – CRTs). Contudo, no contexto dos CRTs, esses princípios podem exigir maior especificação, conforme exposto nesta Diretriz.

*Determinar os participantes da pesquisa.* Em toda pesquisa envolvendo participantes humanos, os indivíduos submetidos a uma intervenção são considerados sujeitos humanos da pesquisa. Nos CRTs, os sujeitos podem ser pacientes, trabalhadores em saúde, ou ambos. Em CRTs nos quais trabalhadores da saúde são os sujeitos, a intervenção pode não ser dirigida a pacientes, embora dados agregados de registros de pacientes possam ser usados para determinar a eficácia da intervenção. Um exemplo é a introdução de novos procedimentos de controle de infecção para trabalhadores em um grupo (“cluster”), sem mudanças nos procedimentos para o grupo-controle. Como são registrados apenas dados agregados relativos ao número de infecções, os pacientes não são sujeitos nesse tipo de estudo.

*Consentimento informado.* Como regra geral, os pesquisadores devem obter o consentimento informado dos participantes em um ensaio clínico randomizado controlado, exceto se a dispensa ou modificação do consentimento for concedida pelo comitê de ética em pesquisa (ver Diretriz 10 – Modificações e dispensa do consentimento informado). Dispensa e modificações do consentimento informado podem ser necessárias em alguns CRTs nos quais é virtualmente impossível obter o consentimento informado individual. Isso ocorre quando a intervenção é dirigida a uma comunidade inteira, sendo impossível evitar intervenções. Os exemplos incluem estudo comparando métodos de incineração de resíduos ou fluoretação do suprimento de água potável para prevenir cáries dentárias. Membros da comunidade de intervenção não têm como evitar ser afetados pela intervenção, de modo que obter o consentimento informado individual é impossível. De modo semelhante, se as unidades em um grupo são hospitais ou centros de saúde, pode ser difícil para pacientes encontrar outro hospital ou clínica para não se submeter ao novo método de serviços preventivos. Outra razão para o uso de dispensa ou modificações de consentimento nos CRTs é que os pesquisadores podem querer evitar que os

participantes do grupo-controle saibam da intervenção no grupo de intervenção e modifiquem seu comportamento ou tentem obter a intervenção em outra localidade, comprometendo os resultados do estudo.

Quando o estudo é conduzido em um *cluster* (hospitais, clínicas ou comunidades diferentes), a exigência do consentimento de trabalhadores da saúde pode comprometer os resultados ou dificultar sua análise. Quando trabalhadores da saúde são os sujeitos, a recusa de alguns de ser observados ou de aplicar uma nova ferramenta diagnóstica ou terapêutica pode confundir os resultados da pesquisa. Os pesquisadores não seriam capazes de saber se a nova intervenção é apropriada o suficiente se alguns trabalhadores em saúde se recusarem a participar e empregarem seus procedimentos habituais. A dispensa do consentimento seria, então, uma opção (ver Diretriz 4 – Potenciais riscos e benefícios individuais da pesquisa), mas os trabalhadores em saúde ainda precisam ser notificados de que um estudo está em andamento. Se as intervenções são realizadas diretamente em pacientes, estes também seriam normalmente considerados sujeitos da pesquisa, e seu consentimento em receber a intervenção seria exigido.

Embora em muitos CRTs os participantes não possam consentir em ser randomizados, dependendo do tipo de delineamento do estudo, eles podem estar aptos a dar consentimento informado para receber intervenção. A intervenção pode ocorrer no nível individual, enquanto as comunidades dos indivíduos são randomizadas em grupos (por exemplo, uma campanha de vacinação aplicada em escolas). Esses ensaios são chamados “ensaios randomizados controlados-individuais” (*individual-cluster randomized trials*). Em alguns desses ensaios, os indivíduos podem ser capazes de consentir à intervenção antes de esta ser administrada no grupo. Por exemplo, os pais podem não ser capazes de consentir que a escola de seus filhos seja randomizada para um programa de

vacinação ou alocada para aquele grupo, mas podem consentir ou recusar consentimento à vacinação de seu filho na escola. Em outros CRTs, tanto a intervenção quanto a comunidade são randomizadas no nível de grupo. Estes, por sua vez, são chamados “ensaios randomizados controlados-grupo” (*cluster-cluster randomized trials*), por exemplo, todos os alunos de uma escola ou residentes de uma comunidade. Nesses ensaios, o consentimento informado individual para receber a intervenção é tipicamente difícil de obter, já que é quase impossível evitar a intervenção. Ao mesmo tempo, o consentimento individual para procedimentos de coleta de dados individuais é geralmente possível nos dois tipos de ensaio em *clusters* randomizados.

*Aceitabilidade ética de um grupo de não intervenção.* Alguns CRTs investigam intervenções que se mostraram efetivas em outros lugares: isso se chama “pesquisa de implementação”. Este tipo de pesquisa é frequentemente desenvolvida em locais de poucos recursos. Uma questão ética sobre esse tipo de estudo é se é aceitável negar uma intervenção testada ao grupo-controle em um CRT. Essa situação é análoga à de controles com placebo em um ensaio aleatorizado e controlado quando existe tratamento ou modo de prevenção estabelecido e eficiente. Se negar a intervenção testada ao grupo-controle expuser os participantes a riscos maiores do que o mínimo, seria antiético usá-lo. Um exemplo seria a introdução de equipamento de esterilização ou agulhas descartáveis em um centro de saúde com poucos recursos com alta taxa de infecção entre os pacientes. No CRT de implementação, os trabalhadores em saúde teriam que ser treinados com novos equipamentos e instruídos a descartar as agulhas usadas. Como a reutilização de agulhas sem esterilização exporia os pacientes a riscos maiores do que o mínimo, seria antiético para o grupo-controle continuar com a prática usual. Nesses casos, é necessário que os pesquisadores explorem um delineamento alternativo, como controles históricos da mesma instituição. Comitês de ética em pesquisa devem determinar se uma pesquisa proposta é eticamente aceitável quando a

metodologia exige a negação ao grupo-controle de tratamento eficiente estabelecido.

*Controle de acesso (gatekeeping) em ensaios randomizados controlados.* Quando um CRT afeta substancialmente os interesses de grupos ou organizações e um controlador de acesso (por exemplo, um líder comunitário, diretor de escola ou conselho local de saúde) tem autoridade legítima de tomar decisões em nome do *cluster* ou organização, o pesquisador deve obter a permissão do controlador de acesso para inscrever o grupo ou organização no ensaio. Essa permissão não substitui a necessidade de consentimento informado individual quando este é requerido.

Embora o controlador de acesso possa não ter sido indicado ou eleito para permitir que o *cluster* participe de pesquisas, o escopo da autoridade deve envolver intervenções do mesmo tipo quando fornecidas fora de um projeto de pesquisa. Além disso, o responsável por tomar a decisão deve assegurar que os riscos da participação no estudo e a randomização sejam proporcionais aos benefícios para o grupo ou para a sociedade. O controlador de acesso pode consultar um grupo maior de representantes ou conselheiros da comunidade antes de permitir o estudo.



## **Diretriz 22**

### **Dados obtidos em ambiente on-line e ferramentas digitais em pesquisas de saúde**

**Pesquisadores que usam o ambiente on-line e ferramentas digitais para obter dados devem utilizar medidas de proteção à privacidade para proteger os indivíduos da possibilidade de revelar suas informações pessoais diretamente ou de alguma forma ser inferidas quando os conjuntos de dados forem publicados, compartilhados, combinados ou ligados. Os pesquisadores devem avaliar os riscos de sua pesquisa à privacidade dos sujeitos, mitigar estes riscos tanto quanto possível e descrever os riscos restantes no protocolo de pesquisa. Eles devem antecipar, monitorar e revisar as interações com seus dados em todos os estágios da pesquisa.**

**Os pesquisadores devem informar as pessoas cujos dados podem ser usados em pesquisa no ambiente on-line sobre:**

- o propósito e escopo dos usos previstos dos dados e informações;**
- as medidas de privacidade e segurança usadas para proteger seus dados e quaisquer riscos relacionados à privacidade; e**
- as limitações das medidas usadas e os riscos de quebra da privacidade que possam restar apesar das salvaguardas aplicadas.**

**No caso de recusa pela pessoa abordada, os pesquisadores devem abster-se de usar seus dados. Esse procedimento informado de exclusão (*opt-out*) deve preencher as seguintes condições: 1) as pessoas precisam**

**estar cientes de sua existência; 2) deve ser fornecida informação suficiente; 3) as pessoas devem ser informadas de que podem retirar seus dados; e 4) deve-se oferecer possibilidade genuína de objeção ao uso dos dados.**

**Pesquisadores que coletam dados sobre indivíduos e grupos através de websites de acesso público sem interação direta com as pessoas devem, no mínimo, obter permissão dos seus proprietários, postar um aviso sobre a intenção de pesquisa e assegurar a conformidade com os termos de uso do website.**

**Os pesquisadores devem descrever no protocolo como os dados obtidos de ambientes on-line e ferramentas digitais serão tratadas, junto com os riscos potenciais da pesquisa e como os riscos potenciais serão mitigados.**

## **Comentário sobre a Diretriz 22**

*Considerações gerais.* A vasta gama de fontes de dados e tecnologias de coleta, análise e compartilhamento de grandes quantidades de dados sobre indivíduos no ambiente on-line expandiu significativamente as oportunidades de pesquisa, particularmente no estudo de características, comportamentos e interações pessoais e de grupos. O ambiente on-line inclui a internet, plataformas de websites, mídias sociais, serviços (como compras), além de e-mail, bate-papo e outras aplicações acessadas por um conjunto de computadores e dispositivos móveis. As características desse ambiente tornam a proteção da privacidade um grande desafio.

As pessoas atualmente compartilham informações sobre si mesmas e outras em seu círculo imediato, com um grande número de pessoas on-line. Este tipo de compartilhamento tem gerado quantidades enormes de dados para análise tanto por

entidades públicas quanto privadas. Os pesquisadores podem extrair essas informações usando ferramentas automatizadas. Esses dados são considerados recursos importantes pelo setor comercial para obter perfis de consumidores e para propósitos de marketing.

*Necessidade de proteção à privacidade.* Já foi argumentado que as informações postadas on-line de modo voluntário por indivíduos são públicas, utilizadas e vendidas pelo setor comercial e, portanto, proteção e consentimento normais para pesquisa não deveriam ser exigidos. Contudo, os usuários raramente entendem adequadamente como seus dados são armazenados e utilizados. E apesar das percepções que possam resultar desse grande volume, os padrões legais e éticos são pouco claros devido às mudanças em normas sociais e à falta de definição das fronteiras entre informações públicas e privadas.

Embora a informação possa ser coletada de fonte pública, os pesquisadores devem reconhecer que as pessoas podem não querer seus dados em estudos, e deveriam levar em conta as normas de privacidade em comunidades que compartilham informações on-line. Os usuários podem não entender completamente as consequências de suas ações e podem se sentir violados quando suas informações são usadas em situações que não previram.

A existência de dados e informações já disponíveis on-line não liberam o pesquisador da obrigação de respeitar a privacidade e mitigar os riscos que podem resultar da combinação de dados de diversas fontes e seu uso e publicação subsequentes. Ao contrário, o risco de exposição não autorizada ou inadvertida, juntamente com as capacidades tecnológicas que aumentam o volume e a natureza dos dados identificáveis, aponta para a necessidade de aumentar a segurança dos dados e a proteção à privacidade nesse contexto. É especialmente importante tratar os riscos potenciais a grupos vulneráveis e outros que possam enfrentar consequências adversas como resultado de exposição com esse tipo de pesquisa.

*Avaliação do risco à privacidade.* A avaliação do risco à privacidade deve abranger a gama de ameaças à privacidade, os aspectos que as agravam, a probabilidade de exporem informações, além da dimensão, gravidade e probabilidade dos riscos dessa exposição. Alguns riscos à privacidade podem ser difíceis de prever à medida que os dados são acumulados, combinados e usados em muitos contextos. Por exemplo, pesquisas sobre intervenções clínicas ou de saúde pública com dispositivos móveis são cada vez mais comuns. A conveniência e o alcance de dispositivos móveis, seja nas mãos de pessoas comuns ou pesquisadores, permitem a coleta conveniente e a transmissão rápida de dados em diversos cenários. Pesquisadores usando telefones móveis e aplicativos para coletar dados devem estar cientes de que esses dispositivos e aplicações podem ter características e limitações muito diferentes com relação à privacidade.

Os riscos à privacidade não se originam simplesmente da presença ou ausência de campos, atributos ou palavras-chave específicas em um conjunto de dados. Grande parte do potencial para esses riscos vem do que pode ser inferido sobre os indivíduos do conjunto dos dados ou quando os dados são cruzados com outras informações disponíveis. As abordagens à proteção da privacidade comumente em uso frequentemente oferecem proteção limitada. As técnicas tradicionais de desidentificação têm limitações significativas, e definições baseadas em um conceito simples de “identificabilidade” não têm precisão suficiente para ser usadas como padrão. Alguns poucos pontos de dados podem ser utilizados para identificar um indivíduo em um conjunto de dados. Pesquisadores que usam apenas a alteração de nomes ou outras informações claramente identificáveis podem expor a privacidade dos indivíduos.

*Mitigação de riscos à privacidade.* A seleção e a implementação de medidas apropriadas para mitigar os riscos são

essenciais e devem incluir controles de segurança e privacidade adequados aos usos previstos e riscos à privacidade.

Essas medidas, por sua vez, exigem análise sistemática dos usos primários e secundários dos dados para considerar não apenas os riscos de reidentificação, mas também de inferência. Essa análise deve levar em conta não apenas se a pessoa pode ser diretamente associada com um atributo específico, mas também a extensão na qual os atributos que podem ser revelados ou inferidos dependem dos dados de um indivíduo e o dano potencial que pode resultar disso. Deve-se considerar também o uso potencial de dados que, por sua vez, afetam a gestão, resultados e controles de privacidade dos dados que podem, em última análise, ser adequados. Os tipos de uso ou os propósitos analíticos esperados impactam a escolha de controles de privacidade em cada estágio, já que algumas técnicas podem permitir ou restringir certos tipos de uso.

Os pesquisadores devem identificar e gerenciar os riscos durante a coleta, processamento e divulgação dos dados. As considerações de privacidade exigem abordagem conservadora em relação à divulgação de dados na internet. Publicações acadêmicas e algumas instituições frequentemente exigem que os pesquisadores disponibilizem publicamente seus dados, às vezes em formato de dados abertos. Essa exposição pública é problemática para conjuntos de dados com identificadores, atributos-chave e secundários, já que permitem a reidentificação dos sujeitos se os registros forem cruzados com conjuntos de dados auxiliares. Uma vez que o conjunto de dados está disponível on-line, o pesquisador perde o controle sobre como serão usados, e o contexto dos usos pode mudar.

*Orientação aos comitês de ética em pesquisa.* Os comitês de ética podem consultar uma lista atualizada regularmente de medidas específicas de privacidade e segurança como a concebida

pela OMS, que teria a missão de satisfazer os requisitos para salvaguardas razoáveis e apropriadas. Deve haver um requisito para a ampla implementação destas salvaguardas que cubra algumas categorias de pesquisa possivelmente dispensadas de revisão por um comitê de ética em pesquisa, o qual deve entender a aplicação de controles calibrados a diferentes categorias de compartilhamento de dados (em alguns casos, dados compartilhados publicamente estariam sujeitos a requisitos mais restritivos que dados compartilhados entre pesquisadores). No esforço para harmonizar abordagens entre regulamentos e políticas institucionais, os comitês de ética em pesquisa devem enfatizar a necessidade de fornecer níveis semelhantes de proteção às atividades de pesquisa que apresentem riscos semelhantes à privacidade.

## **Diretriz 23**

### **Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos**

**Todas as propostas para conduzir pesquisa relacionada à saúde envolvendo seres humanos devem ser submetidas a um comitê de ética em pesquisa para determinar se elas se qualificam para revisão ética e para avaliar sua aceitabilidade ética, a menos que se qualifiquem para dispensa dessas etapas (dependendo da natureza da pesquisa e das leis e normas aplicáveis). O pesquisador deve obter aprovação ou liberação do comitê antes de iniciar a pesquisa. O comitê de ética em pesquisa deve conduzir revisões adicionais conforme necessário, por exemplo, quando houver mudanças significativas no protocolo. Além disso, deve revisar os protocolos de pesquisa de acordo com os princípios estabelecidos nestas Diretrizes.**

**Esses comitês devem ser estabelecidos formalmente e receber mandato e apoio adequados para garantir a revisão oportuna e competente, de acordo com procedimentos claros e transparentes, com composição multidisciplinar para avaliar de modo competente as pesquisas propostas. Seus membros devem ser devidamente qualificados e atualizar regularmente seus conhecimentos sobre aspectos éticos da pesquisa em saúde. Os comitês de ética em pesquisa devem dispor de mecanismos para assegurar a independência de suas atividades.**

**Os comitês de ética em pesquisa de diferentes instituições ou países devem estabelecer comunicação eficiente em casos de pesquisa patrocinada externamente e quando envolver múltiplos centros. Em pesquisas com patrocínio externo, a revisão ética deve ser realizada tanto na**

**instituição anfitriã quanto na instituição patrocinadora. Além disso, devem ter procedimentos claros para pesquisadores e patrocinadores poderem protocolar demandas legítimas contra suas próprias decisões.**

### **Comentário sobre a Diretriz 23**

*Considerações gerais.* Comitês de ética em pesquisa podem funcionar nos níveis institucional, local, regional, nacional e, em alguns casos, internacional, e devem ser estabelecidos de acordo com regras de uma autoridade nacional ou outra reconhecida. Autoridades reguladoras ou outras autoridades do governo devem elaborar padrões uniformes para os comitês no país. Instituições de pesquisa e governos devem alocar recursos suficientes para a revisão ética. As contribuições de patrocinadores de estudos ou governos alocadas para financiar a revisão ética devem ser transparentes. Sob nenhuma hipótese pode-se oferecer ou aceitar pagamento para aprovar ou liberar algum protocolo.

*Revisão científica e ética.* Embora em alguns casos a revisão científica preceda a revisão ética, os comitês de ética em pesquisa devem sempre ter a oportunidade de combinar as revisões científica e ética para assegurar o valor social da pesquisa (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos). A revisão ética deve considerar, entre outros aspectos: delineamento do estudo; provisões para minimizar riscos; equilíbrio adequado dos riscos em relação aos potenciais benefícios individuais para os participantes da pesquisa e seu valor social; segurança do local de estudo e das intervenções médicas; monitoramento da segurança durante o estudo; e viabilidade da pesquisa. Pesquisas cientificamente inadequadas envolvendo humanos são antiéticas, já que podem expô-los a riscos ou inconveniência sem propósito.

Mesmo sem risco de dano, envolver o tempo de pessoas e pesquisadores em atividades improdutivas constitui desperdício

de recursos valiosos. Comitês de ética em pesquisa devem, portanto, reconhecer que a validade científica da pesquisa proposta é essencial para sua aceitabilidade ética. Os comitês devem realizar revisão científica própria, verificar que um órgão competente determinou que a pesquisa é cientificamente adequada ou consultar especialistas competentes para assegurar que o delineamento e os métodos são apropriados. Se os comitês de ética não têm expertise para julgar a adequação científica ou sua viabilidade, devem buscar expertise externa relevante.

*Revisão acelerada.* A revisão acelerada (às vezes chamada “revisão expedita”) é um processo pelo qual estudos que envolvem riscos não maiores que o mínimo podem ser revistos e aprovados rapidamente por um membro individual do comitê de ética em pesquisa ou subgrupo designado. Autoridades relevantes ou comitês de ética em pesquisa podem estabelecer procedimentos para a revisão acelerada de propostas de pesquisa, os quais devem especificar:

- a natureza das aplicações, emendas e outras considerações elegíveis para a revisão acelerada;
- o número mínimo de membros do comitê exigidos para a revisão acelerada; e
- o status das decisões (por exemplo, sujeito ou não à confirmação do plenário do comitê de ética em pesquisa).

As autoridades relevantes ou comitês de ética em pesquisa devem criar uma lista de critérios para os protocolos se qualificarem ao processo de revisão acelerada.

*Revisão adicional.* O comitê de ética em pesquisa em pesquisa deve conduzir revisões adicionais dos estudos aprovados conforme necessário, particularmente se houver mudanças significativas no protocolo que exijam novo consentimento dos participantes, afetem a segurança dos participantes ou para rever

outras questões éticas que ocorram durante o desenvolvimento do estudo. Essas revisões adicionais incluem relatórios de progresso submetidos pelos pesquisadores e o possível monitoramento da conformidade dos pesquisadores com os protocolos aprovados.

*Participação no comitê.* O comitê de ética em pesquisa deve ser constituído de acordo com um documento que especifique o modo como os membros e sua coordenação serão designados, reconduzidos e substituídos. Os comitês de ética em pesquisa devem ser compostos por pessoas capazes de fornecer revisões competentes e completas das propostas de pesquisa. A composição deve normalmente incluir médicos, cientistas e outros profissionais, tais como coordenadores de pesquisa, enfermeiros, advogados e especialistas em ética, bem como membros da comunidade e representantes de grupos de pacientes que representem os valores culturais e morais dos participantes.

Idealmente, um ou mais membros devem ter experiência nos estudos, devido ao reconhecimento de que a experiência pessoal pode complementar o entendimento profissional da doença e do cuidado médico. Os comitês devem incluir tanto homens quanto mulheres. Quando algum estudo proposto envolver indivíduos ou grupos vulneráveis, como uma pesquisa com pessoas privadas de liberdade ou analfabetos, representantes de grupos relevantes de defesa devem ser convidados para as reuniões em que esses protocolos serão revisados (ver Diretriz 15 – Pesquisa com pessoas e grupos vulneráveis). A rotação regular dos membros é desejável para equilibrar a vantagem da experiência com a de perspectivas novas.

Os membros dos comitês de ética em pesquisa devem atualizar regularmente seu conhecimento sobre a conduta ética de pesquisa em saúde. Se não tiverem expertise para revisar adequadamente um protocolo, devem consultar pessoas externas com capacidade ou certificação apropriada, mantendo o registro de suas deliberações e decisões.

*Conflitos de interesse de membros do comitê.* Os comitês de ética devem fornecer opiniões éticas independentes. As pressões podem vir de muitas direções diferentes, não apenas financeiras, por isso devem ter mecanismos que assegurem a independência de suas operações. Em especial, devem evitar quaisquer influências indevidas, minimizar e gerir conflitos de interesse, exigindo que seus membros exponham possíveis conflitos ou outra situação que possa causar viés na avaliação de uma proposta de pesquisa.

Os comitês de ética devem avaliar cada estudo à luz de qualquer interesse exposto e assegurar que os passos adequados sejam tomados para mitigar possíveis conflitos de interesse (ver Diretriz 25 – Conflitos de interesse). Os comitês também podem receber uma taxa para revisar o estudo. Contudo, isso não pode constituir conflito de interesse (ver Diretriz 25 também).

*Revisão nacional (centralizada) ou local.* Os comitês de ética em pesquisa podem ser criados sob a égide de administrações nacionais ou locais, conselhos nacionais (ou centralizados) de pesquisa médica ou outros órgãos representativos. Em uma administração altamente centralizada, o comitê de revisão nacional ou centralizado pode ser constituído para revisão científica e ética de protocolos. Em países onde a pesquisa médica não é administrada de modo centralizado, a revisão ética também pode ser realizada no nível local ou regional. Se a pesquisa será revisada nacional ou localmente vai depender do tamanho do país e do tipo de pesquisa. A autoridade do comitê local de ética em pesquisa pode ser restrita a uma única instituição ou pode se estender a uma rede ou área geográfica que engloba todas as instituições nas quais a pesquisa será realizada.

*Pesquisa patrocinada externamente.* A pesquisa pode ter patrocínio externo, significando que é patrocinada, financiada e às vezes realizada em parte ou totalmente por uma organização externa com a colaboração ou concordância das autoridades apropriadas da comunidade anfitriã. Os patrocinadores externos

devem colaborar com os parceiros locais (ver Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão). Os pesquisadores e patrocinadores que planejam desenvolver pesquisa em cenários onde não existam comitês de ética em pesquisa nem comitês sem treinamento adequado devem ajudar seu estabelecimento de acordo com sua capacidade antes do início da pesquisa e contribuir para sua qualificação em ética de pesquisa (ver Diretriz 8 – Parceria colaborativa e capacitação para pesquisa e para sua revisão).

Pesquisas patrocinadas externamente devem ser revisadas tanto no local de origem do patrocinador como localmente. Os padrões éticos não devem ser menos exigentes do que seriam caso a pesquisa fosse realizada no país da organização patrocinadora. (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos). Os comitês locais devem ter plenos poderes para reprovar estudos que considerem antiéticos.

*Pesquisa multicêntrica.* Alguns projetos de pesquisa são feitos para ser conduzidos em diversos centros em diferentes comunidades ou países. Para assegurar que os resultados sejam válidos, o estudo deve ser conduzido com metodologia idêntica em cada centro. Contudo, os comitês em cada centro devem estar autorizados a adaptar os documentos de consentimento informado fornecido pelo patrocinador ou pela instituição líder no ensaio multicêntrico para torná-lo culturalmente adequado.

Para evitar procedimentos demorados, as pesquisas multicêntricas propostas em uma única jurisdição (estado ou país) devem ser revisadas por um único comitê. Em casos de pesquisa em múltiplos centros, se um comitê revisor local propõe mudanças no protocolo original por acreditar serem necessárias para proteger os participantes da pesquisa, essas mudanças devem ser relatadas à instituição de pesquisa ou ao patrocinador responsável pelo programa completo de pesquisa para consideração e possível ação. Isso deve garantir que todas

as pessoas estejam protegidas e que a pesquisa será válida para todos os locais.

Idealmente, os procedimentos de revisão devem ser harmonizados, o que pode reduzir o tempo necessário para revisão e, assim, acelerar a pesquisa. Para harmonizar os processos de revisão e manter qualidade suficiente, os comitês de ética em pesquisa devem desenvolver indicadores de qualidade para a revisão ética. Revisão apropriada deve ser sensível ao aumento no risco de dano ou prejuízo para os participantes e populações locais.

*Dispensa de avaliação ética.* Alguns estudos podem ser dispensados de avaliação. Por exemplo, quando dados disponíveis publicamente são analisados ou os dados para o estudo são gerados a partir da observação do comportamento público, e os dados que poderiam identificar pessoas ou grupos individuais são anonimizados ou codificados, o estudo pode ser dispensado de revisão. Pesquisas em sistemas de saúde podem ser dispensadas de revisão se funcionários públicos forem entrevistados em suas funções oficiais sobre assuntos de domínio público.

*Monitoramento.* Comitês de ética em pesquisa devem ser autorizados a monitorar estudos em andamento. O pesquisador deve fornecer informações relevantes ao comitê para permitir o monitoramento dos registros da pesquisa, especialmente informações sobre quaisquer eventos adversos sérios. Seguindo a análise dos dados do estudo, os pesquisadores devem submeter o relatório final ao comitê contendo o sumário dos resultados e das conclusões do estudo.

*Emendas, desvios, violações do protocolo e sanções.* Durante o estudo, podem ocorrer desvios do estudo original, como mudanças no tamanho da amostra ou na análise dos dados inicialmente descritos no protocolo. Os desvios devem ser relatados aos comitês de ética. No caso de desvios permanentes,

os pesquisadores podem apresentar uma emenda. O comitê de ética em pesquisa deve decidir se o desvio é legítimo ou ilegítimo. Violações de protocolo são desvios em relação ao protocolo original que afetam significativamente os direitos ou interesses dos participantes da pesquisa e têm impacto significativo na validade científica dos dados. No caso de violações de protocolo, os comitês de ética devem assegurar que os participantes serão informados e que serão feitas provisões para proteger sua segurança e bem-estar.

O pesquisador pode falhar em submeter um protocolo ao comitê de ética em pesquisa para a revisão prospectiva. Essa omissão é uma violação clara e séria dos padrões éticos, a menos que os regulamentos aplicáveis especifiquem condições para dispensa de avaliação.

Comitês de ética em pesquisa geralmente não têm autoridade para impor sanções aos pesquisadores por violação de protocolo ou dos padrões éticos na condução de pesquisa envolvendo humanos. Contudo, os comitês podem impedir a continuidade de protocolo previamente aprovado se houver violações de protocolo ou outras más condutas de parte dos pesquisadores. Os comitês devem relatar ao patrocinador e às autoridades institucionais ou governamentais quaisquer inconformidades graves ou contínuas dos padrões éticos na condução de projetos de pesquisa previamente aprovados.

## **Diretriz 24**

### **Responsabilização pública pela pesquisa em saúde**

**A responsabilização pública é necessária para alcançar o valor social da pesquisa em saúde. Assim, pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa, financiadores e editores têm a obrigação de atuar em conformidade com as normas éticas reconhecidas de publicação da pesquisa e de seus resultados.**

**Os pesquisadores devem registrar seus estudos prospectivamente, publicar os resultados e compartilhar tempestivamente os dados nos quais estes resultados foram baseados. Resultados negativos ou inconclusivos, bem como resultados positivos de todos os estudos, devem ser publicados ou, de alguma forma, ser disponibilizados publicamente. Qualquer publicação ou relatório resultante de um estudo de pesquisa deve indicar qual comitê de ética em pesquisa autorizou o estudo.**

**Os pesquisadores e patrocinadores também devem compartilhar informação e dados de pesquisas anteriores.**

#### **Comentário sobre a Diretriz 24**

*Considerações gerais.* Com o objetivo de maximizar os benefícios provenientes de pesquisa em saúde, reduzir os riscos aos futuros participantes de danos não identificados em estudos clínicos anteriores, de reduzir desvios na tomada de decisão baseada em evidências, aprimorar a eficiência de alocação de recursos tanto para a pesquisa e desenvolvimento e financiamento de intervenções de saúde e promover a confiança da sociedade na pesquisa em saúde, os pesquisadores, patrocinadores, comitês

de ética em pesquisa, financiadores e editores devem assegurar a responsabilização pública.

É do interesse de todos melhorar a eficiência dos cuidados de saúde e da saúde pública para alcançar seus objetivos fundamentais: prevenir e curar a doença, onde possível, e aliviar a dor e o sofrimento (ver Diretriz 1 – Valor científico e social, e respeito aos direitos). A pesquisa em saúde tem papel vital nesse esforço e, assim, é do interesse da sociedade promover tal pesquisa para o benefício de todos. Ao mesmo tempo, a pesquisa em saúde traz riscos e ônus para o participante e benefícios profissionais ou financeiros para os pesquisadores e patrocinadores. A pesquisa em saúde só funciona bem onde existe confiança profissional e pública. A confiança pode ser ampliada ao se assegurar a responsabilização pública para a pesquisa e seus resultados. Assim, os pesquisadores, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e editores, todos têm a obrigação ética de assegurar a responsabilização pública da pesquisa, incluindo obrigações de registrar estudos prospectivamente (por exemplo, em registros de ensaios clínicos), publicar seus resultados e compartilhar os dados em que estes resultados se basearam. Além disso, dado que muitos resultados de pesquisas anteriores continuam não publicados, sua disponibilização retrospectiva nos registros deve ser prioridade, para que clínicos, pacientes, patrocinadores e pesquisadores possam ter acesso aos métodos e resultados.

*Registro de ensaios.* Dados não publicados podem conter informações importantes sobre danos ou efeitos colaterais, indícios sobre estudos malsucedidos ou intervenções não promissoras que não devem ser testadas novamente e informações que outros pesquisadores poderiam usar para aumentar a qualidade dos resultados da pesquisa. Como primeira medida em direção à responsabilização pública, os pesquisadores e patrocinadores têm a obrigação de registrar seus estudos antes de o começarem de fato, assim permitindo que outros vejam o

que está acontecendo e façam perguntas se os relatórios dos estudos não forem disponibilizados.

O registro prospectivo da pesquisa em saúde permite a comparação de dados relatados com as hipóteses do protocolo inicialmente projetado para responder e ajudar a determinar o número de vezes que uma hipótese foi testada, de modo que os resultados do ensaio possam ser compreendidos em um contexto mais amplo.

*Publicação e divulgação dos resultados de pesquisa.* O próximo passo para alcançar a responsabilização é a publicação e divulgação dos resultados dos estudos. Os pesquisadores têm o dever de disponibilizar publicamente os resultados de suas pesquisas em saúde envolvendo seres humanos e são responsáveis pela completude e acurácia de seus relatórios. Resultados negativos e inconclusivos, bem como os resultados positivos, devem ser publicados ou disponibilizados publicamente de alguma outra forma. Em publicações em revistas científicas, todas as partes envolvidas devem aderir às diretrizes reconhecidas, tais como as do Comitê Internacional dos Editores de Revistas Médicas (CIERM-ICJME) para informações éticas. Fontes de financiamento, afiliações institucionais e conflitos de interesse devem ser expostos na publicação. Relatórios de pesquisa que não tenham conformidade com as diretrizes não devem ser aceitos para publicação. Os patrocinadores não devem impedir os pesquisadores de publicar resultados indesejados que restrinjam sua liberdade de publicar. Como responsáveis diretos pelo seu trabalho, os pesquisadores não devem entrar em acordos que interfiram indevidamente com seu acesso aos dados ou sua capacidade de analisar os dados independentemente, preparar manuscritos ou publicá-los. Os pesquisadores também devem comunicar os resultados de seu trabalho para o público leigo. Idealmente, os pesquisadores devem agir no sentido de promover e ampliar a discussão pública. O conhecimento resultante da

pesquisa deve ser tornado acessível às comunidades em que a pesquisa for conduzida, ou por publicações em revistas científicas ou por outros canais, de comunicação (ver Diretriz 2 – Pesquisa em locais com poucos recursos).

*Compartilhamento de dados.* Há razões robustas para compartilhar os dados de pesquisa em saúde. O compartilhamento responsável de dados de ensaios clínicos serve ao interesse público ao fortalecer a ciência, que é a base dos cuidados clínicos e da prática de saúde pública seguros e eficientes. O compartilhamento também fomenta decisões regulatórias acertadas, gera novas hipóteses de pesquisa e aumenta o conhecimento científico ganho com as contribuições dos participantes em ensaios clínicos, com os esforços dos pesquisadores e com os recursos dos financiadores de ensaios clínicos.

O compartilhamento de dados exige equilíbrio cuidadoso de considerações concorrentes. Compartilhar dados de estudo apresenta riscos, ônus e desafios, bem como benefícios individuais potenciais para várias partes interessadas. Ao compartilhar dados, os pesquisadores devem respeitar a privacidade e o consentimento dos participantes da pesquisa. Os pesquisadores querem oportunidade justa de publicar suas análises e receber créditos por desenvolver estudos e coletar dados. Outros pesquisadores querem analisar dados que, de outra forma, não seriam publicados de modo oportuno e querem replicar os resultados de um artigo publicado. Os patrocinadores querem proteger a propriedade intelectual e a informação comercialmente confidencial e permitir período de quietude para rever as aplicações mercadológicas. Todas as partes interessadas querem reduzir o risco de análises inválidas de dados compartilhados.

É crucial criar cultura de compartilhamento responsável de dados e reforçar mutuamente os incentivos para o compartilhamento. Os financiadores e patrocinadores devem exigir que os pesquisadores financiados compartilhem os

dados do estudo e devem dar apoio apropriado para este compartilhamento. Os pesquisadores e patrocinadores devem compartilhar os dados e o delineamento da pesquisa e realizar estudos futuros pressupondo que os dados serão compartilhados. Instituições de pesquisa e universidades devem encorajar os pesquisadores a compartilhar os dados. Em sua revisão dos protocolos, os comitês de ética em pesquisa devem considerar o histórico do pesquisador e do patrocinador em relatar resultados. As revistas médicas devem pedir aos autores que compartilhem o conjunto de dados analisados que apoiem os resultados do estudo da publicação. Organizações de defesa dos pacientes devem considerar os planos de compartilhamento de dados como critério para concessão de financiamentos e promoção de estudos aos seus constituintes. Agências reguladoras ao redor do mundo devem harmonizar suas exigências e práticas para o compartilhamento de dados. Os riscos do compartilhamento de dados podem ser mitigados com o controle de com quem e sob quais condições os dados são compartilhados, sem comprometer a utilidade científica dos dados compartilhados. Organizações que compartilham dados devem utilizar acordos de uso de dados, observar proteções adicionais à privacidade, além da segurança de desidentificação e segurança dos dados, conforme apropriado, e apontar painel independente que inclua membros do público para revisar solicitações de acesso aos dados. Essas salvaguardas não devem indevidamente impedir o acesso aos dados.



## **Diretriz 25**

### **Conflitos de interesse**

**O objetivo primário da pesquisa em saúde é gerar, de modo eticamente apropriado, o conhecimento necessário para promover a saúde das pessoas. Contudo, pesquisadores, instituições de pesquisa, patrocinadores, comitês de ética em pesquisa e elaboradores de políticas têm outros interesses (por exemplo, reconhecimento científico e ganho financeiro) que podem entrar em conflito com a condução ética da pesquisa. Tais conflitos entre o objetivo primário da pesquisa em saúde e interesses secundários são definidos como “conflitos de interesse”.**

**Conflitos de interesse podem influenciar a escolha das perguntas e dos métodos das pesquisas, o recrutamento e a retenção de participantes, a interpretação e publicação dos dados e a revisão ética da pesquisa. É, portanto, necessário desenvolver e implementar políticas e procedimentos para identificar, mitigar, eliminar ou, de algum modo, gerir tais conflitos de interesse.**

**As instituições de pesquisa, os pesquisadores e os comitês de ética em pesquisa devem seguir os passos abaixo:**

- as instituições de pesquisa devem desenvolver e implementar políticas e procedimentos para mitigar conflitos de interesse e instruir seu corpo de funcionários sobre tais conflitos;**
- os pesquisadores devem assegurar que os materiais submetidos ao comitê de ética em pesquisa incluam a exposição dos interesses que possam afetar a pesquisa;**
- os comitês de ética devem avaliar cada estudo à luz de quaisquer interesses expostos e assegurar que os meios**

**de mitigação apropriados sejam aplicados no caso de conflitos de interesse; e**

- **os comitês de ética devem exigir que seus membros exponham seus próprios interesses ao comitê e apliquem os meios de mitigação apropriados no caso de conflitos (ver Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos).**

## **Comentário sobre a Diretriz 25**

*Considerações gerais.* Um conflito de interesse existe quando há risco substancial que interesses secundários de uma ou mais das partes interessadas na pesquisa influenciem indevidamente seu julgamento e, assim, comprometam ou minem o objetivo primário da pesquisa. Por exemplo, um pesquisador pode ter interesse financeiro nos resultados do estudo, o que pode levar a conflito de interesse financeiro. Dado o ambiente competitivo para pesquisadores acadêmicos e a crescente comercialização da pesquisa, gerenciar conflitos de interesse é essencial para garantir a integridade científica da pesquisa e proteger os direitos e interesses dos participantes do estudo. Esse comentário inicialmente explica os conflitos de interesse e em seguida discute seu gerenciamento.

*Conflitos de interesse.* Diferentes partes interessadas na pesquisa podem ter diferentes tipos de conflitos de interesse.

*Pesquisadores.* Conflitos de interesse acadêmico podem surgir quando pesquisadores ou membros seniores de uma equipe de pesquisa tornam-se excessivamente envolvidos com suas próprias ideias. Por exemplo, um pesquisador que trabalhou por décadas no estudo de uma droga contra o HIV pode ter dificuldade em parar precocemente um ensaio quando os resultados preliminares recomendam claramente essa decisão. Além disso, a carreira dos pesquisadores depende da publicação

de resultados interessantes, por exemplo, quando buscam financiamento para pesquisa ou promoções. Isso pode criar conflito de interesse profissional.

Alguns pesquisadores também têm conflitos de interesse financeiro. Por exemplo, pesquisadores às vezes recebem parte de seu salário ou uma “taxa de descoberta” para recrutar participantes para a pesquisa. Quando essa renda reflete compensação justa por seu tempo gasto em recrutamento, isso não representa conflito de interesse. Contudo, um salário ou “taxa de descoberta” pode levar os pesquisadores – intencionalmente ou não – a interpretar os critérios para inclusão ou exclusão de um estudo de modo excessivamente flexível e, em consequência, potencialmente expondo os participantes a riscos excessivos ou comprometendo a validade científica da pesquisa.

Essa situação é particularmente preocupante quando os participantes dependem do pesquisador que também é seu clínico (ver Diretriz 9 – Indivíduos aptos a dar consentimento informado –, seção “Relação de dependência”) e quando o salário como clínico é consideravelmente mais baixo do que aquele recebido como pesquisador. Isso também pode levar os pesquisadores a pressionar participantes elegíveis a se inscrever, dessa forma comprometendo ou fragilizando o consentimento voluntário dos participantes. Além disso, conflitos de interesse financeiro podem surgir quando os pesquisadores ou membros seniores da equipe de pesquisa (ou seus parentes) têm interesse financeiro na empresa patrocinadora da pesquisa, tais como propriedade de ações.

*Instituições de pesquisa (universidades, centros de pesquisa ou empresas farmacêuticas).* Instituições de pesquisa podem ter tanto conflito de interesse de reputação como financeiro. Por exemplo, universidades dependem da reputação de sua pesquisa para atrair professores, alunos ou financiamento externo. Algumas universidades também patenteiam as descobertas de

seus empregados. Conflitos de interesse institucionais também podem surgir quando um centro de pesquisa recebe apoio substancial (talvez na forma de anos de financiamento) de um ou de vários patrocinadores. Empresas farmacêuticas podem se sentir compelidas a acelerar a autorização para lançamento de um produto no mercado para conseguir período mais longo de proteção da patente ou podem ser tentadas a minimizar os efeitos colaterais de novos medicamentos para conseguir padrões de prescrição mais amplos.

*Comitês de ética em pesquisa.* Pesquisadores muitas vezes são membros dos comitês de ética, e conflitos de interesse podem surgir nesse papel. Por exemplo, um pesquisador pode submeter seu próprio protocolo de estudo para revisão ou pode estar revisando o trabalho de colegas que conhece pessoalmente ou cujo trabalho ele considera crítico para o sucesso de sua própria instituição. Comitês de ética também podem ter interesse financeiro quando seus membros recebem salário ou quando são diretamente financiados por patrocinadores ou servem a uma instituição que depende significativamente de apoio de um ou vários patrocinadores.

A taxa paga ao comitê de ética em pesquisa (ou à instituição onde opera) para revisar um estudo não representa conflito de interesse em si, contanto que a taxa seja estabelecida como política geral, esteja relacionada de modo razoável aos custos de conduzir a revisão e não dependa do resultado da revisão (ver Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos).

Para avaliar a gravidade de um conflito de interesse e determinar medidas apropriadas para sua gestão, os comitês de ética precisam julgar o risco de os conflitos de interesse de um patrocinador ou pesquisador comprometerem ou prejudicarem indevidamente a conduta ética ou científica do estudo. Isso envolve julgar tanto a probabilidade com que um interesse

secundário possa comprometer os direitos ou o bem-estar dos participantes ou a validade científica da pesquisa quanto a magnitude do interesse secundário relativo à situação pessoal da parte interessada. Por exemplo, pesquisador no início da carreira com salário modesto pode ter conflitos acadêmicos e financeiros mais significativos do que um membro sênior da equipe de pesquisa já estabelecido. Comitês de ética devem exercitar seu julgamento ao avaliar a gravidade dos conflitos de interesse. Como regra geral, conflito de interesse grave existe quando há possibilidade significativa de que as ações do pesquisador resultantes de conflitos de interesse profissional, acadêmico ou financeiro resultem em desvios nos resultados do estudo ou causem dano ou prejuízo aos participantes.

Conflitos de interesse podem influenciar os pesquisadores de modo subconsciente. Por exemplo, pesquisadores com interesse financeiro em um estudo podem não manipular intencionalmente os resultados da pesquisa. Contudo, seus interesses financeiros podem subconscientemente influenciar sua análise e interpretação dos dados da pesquisa.

*Gestão de conflitos de interesse.* Todas as partes interessadas na pesquisa compartilham a responsabilidade de desenvolver e implementar políticas e procedimentos para identificar, mitigar, eliminar ou gerenciar conflitos de interesse. Embora essa seja responsabilidade conjunta, as instituições de pesquisa têm papel crítico na criação de cultura institucional que leve os conflitos de interesse a sério e adote medidas apropriadas para sua gestão. As medidas para gerenciar conflitos de interesse devem ser proporcionais à sua gravidade. Por exemplo, conflito de interesse pequeno pode ser gerenciado de modo adequado ao ser exposto, enquanto conflito potencial grave pode, em alguns casos, justificar a exclusão do pesquisador da equipe de pesquisa. Políticas e medidas para gerenciar conflitos de interesse devem ser transparentes e comunicadas ativamente aos afetados.

- 1) *Qualificação dos pesquisadores e dos comitês de ética em pesquisa.* Promover a percepção sobre os conflitos de interesse e a importância de gerenciar esses conflitos é essencial para tornar efetivos os procedimentos e políticas.
- 2) *Exposição dos interesses aos comitês de ética em pesquisa.* Os pesquisadores devem expor seus conflitos de interesse ao comitê de ética em pesquisa ou a outros comitês institucionais criados para avaliar e gerenciar tais conflitos. Os pesquisadores provavelmente virão reconhecer tais conflitos de interesse se instados a escrutinar esses conflitos como parte esperada da preparação da descrição de seus projetos para revisão ética. O desenvolvimento de formulário padronizado de revelação de possíveis conflitos e de materiais educacionais e explicativos pode ajudar a assegurar que os pesquisadores entendam os conflitos de interesse e relatem rotineiramente os fatos relevantes sobre sua própria situação aos comitês de ética em pesquisa encarregados de revisar seus protocolos. Esses formulários de revelação devem fornecer definição de conflitos de interesse com alguns exemplos e ajudar os pesquisadores a entender que um conflito de interesse não é necessariamente desqualificante, mas pode ser gerenciado. Quando os comitês de ética em pesquisa tiverem evidências críveis sobre conflitos graves de interesse relacionados a um estudo mas não estiverem expostas nos materiais submetidos ao comitê, o membro da equipe de pesquisa com o conflito aparente deve ser contatado para dar informações adicionais. Os comitês de ética em pesquisa também devem consultar o coordenador de conflitos de interesse de sua instituição.
- 3) *Exposição dos conflitos de interesse aos participantes.* Comitês de ética podem exigir que os conflitos de interesse sejam disponibilizados aos participantes em

potencial do estudo na discussão dos documentos e do consentimento informado (por exemplo, a propriedade de ações da empresa). Essa disponibilização deve permitir aos participantes em potencial julgar a gravidade do conflito de interesse. Isso vai além de descrever a natureza e as fontes de financiamento da pesquisa, que já é um elemento do consentimento informado (ver Anexo 2). No caso de conflitos de interesse sérios, estudos sugerem que a exposição funciona melhor quando feita por profissional de saúde independente da equipe de pesquisa e quando os participantes têm tempo para refletir.

- 4) *Mitigação de conflitos.* Comitês de ética em pesquisa podem considerar uma gama de outras medidas para mitigar ou gerenciar conflitos de interesse, além de expor esses conflitos aos participantes em potencial. Por exemplo, quando apropriado, comitês de ética em pesquisa podem exigir que um membro da equipe do estudo que não tenha papel de liderança no delineamento do projeto seja a pessoa a obter o consentimento informado dos participantes em potencial. Comitês de ética também podem exigir a limitação do envolvimento de pesquisadores em um estudo quando eles tiverem conflitos de interesse graves. Por exemplo, pesquisador com um conflito grave pode participar apenas como colaborador ou assessor para tarefas específicas que exijam essa expertise, mas não como pesquisador principal ou copesquisador. Como alternativa, os comitês de ética em pesquisa podem exigir o monitoramento e a revisão independente dos estudos nos quais, por razões de expertise, o envolvimento integral de pesquisadores com conflito de interesse grave possa ser necessário. Em casos em que conflito de interesse grave não pode ser mitigado adequadamente, comitês de ética em pesquisa podem decidir não aprovar o estudo. Comitês de ética em pesquisa devem, eles mesmos, empregar

medidas semelhantes para identificar, mitigar e gerenciar os conflitos de interesse de seus próprios membros. Quando necessário, podem exigir que membros com conflitos graves se retirem das deliberações do comitê e de suas decisões (ver Diretriz 23 – Requisitos para estabelecer comitês de ética em pesquisa e revisar protocolos).

# ANEXOS



## **Anexo 1**

### **Itens a incluir em protocolo (ou documentos associados) de pesquisa em saúde envolvendo seres humanos**

(Incluir os itens relevantes para o estudo/projeto em questão)

1. Título do estudo;
2. sumário da pesquisa proposta em linguagem leiga/não técnica;
3. declaração clara da justificativa para o estudo, sua relevância no desenvolvimento para atender às necessidades do país/população em que a pesquisa for realizada;
4. visões do pesquisador sobre as questões e considerações éticas surgidas no estudo e, se apropriado, como se propõe a lidar com elas;
5. sumário de todos os estudos prévios sobre o tópico, incluindo estudos não publicados conhecidos pelos pesquisadores e patrocinadores e informações sobre pesquisas anteriores publicadas no tópico, incluindo a natureza, extensão e relevância dos estudos com animais e outros estudos pré-clínicos e clínicos (Diretriz 4);
6. declaração de que os princípios destas Diretrizes serão implementados;
7. relatório das submissões anteriores do protocolo para revisão ética e seus resultados;
8. breve descrição do(s) local(is) em que a pesquisa será conduzida, incluindo informações sobre a adequação

das instalações para a condução segura e apropriada da pesquisa e as informações demográficas e epidemiológicas *relevantes* sobre o respectivo país ou região;

9. nome e endereço do patrocinador;
10. nomes, endereços, afiliações institucionais, qualificações e experiência do pesquisador principal e dos outros pesquisadores (Diretriz 1);
11. os objetivos do ensaio ou estudo, suas hipóteses ou perguntas de pesquisa, seus pressupostos e suas variáveis (Diretriz 1);
12. descrição detalhada do delineamento do ensaio ou estudo. No caso de ensaios clínicos controlados, a descrição deve incluir, mas não se limitar a discutir se a designação de grupos de tratamento será aleatorizada (incluindo o método de aleatorização) e se o estudo será cego (cego simples, duplo cego) ou aberto (Diretriz 5);
13. número de participantes necessário para alcançar os objetivos do estudo e como este foi determinado estatisticamente;
14. os critérios de inclusão e exclusão de participantes em potencial e a justificativa para a exclusão de quaisquer grupos com base em idade, sexo, fatores sociais ou econômicos ou outras razões (Diretriz 3);
15. a justificativa para envolver, como participantes da pesquisa, crianças ou adolescentes, pessoas incapazes de dar consentimento informado ou pessoas ou grupos vulneráveis e uma descrição das medidas especiais para minimizar os riscos para essas pessoas (Diretrizes 15, 16 e 17);

16. o processo de recrutamento (por exemplo, anúncios) e os passos a serem seguidos para proteger a privacidade e confidencialidade durante o recrutamento (Diretriz 3);
17. descrição e explicação de todas as intervenções (o método de administração do tratamento, incluindo via de administração, dose, intervalo entre as doses e período de tratamento para os produtos de estudo e de comparação utilizados);
18. planos e justificativas para retirar ou suspender as terapias-padrão no curso da pesquisa, incluindo quaisquer riscos resultantes para as pessoas (Diretrizes 4 e 5);
19. quaisquer outros tratamentos que possam ser administrados, permitidos ou contraindicados durante o estudo (Diretriz 6);
20. testes clínicos e laboratoriais e outros testes que serão realizados;
21. amostras dos formulários padronizados de relato dos casos a serem usados, os métodos de registro das respostas terapêuticas (descrição e avaliação dos métodos e frequência de medições), os procedimentos de acompanhamento e, se aplicáveis, as medidas propostas para determinar a extensão da conformidade das pessoas com o tratamento;
22. regras e critérios de acordo com os quais os participantes podem ser removidos do estudo ou ensaio clínico ou (em um estudo em centros múltiplos) quando um centro pode ser descontinuado ou o estudo ser terminado;
23. métodos de registro e relato de eventos ou reações adversas e provisões para lidar com complicações (Diretrizes 4 e 23);

24. os riscos conhecidos ou previstos de reações adversas, incluindo os riscos ligados a cada intervenção proposta e a qualquer droga, vacina ou procedimento a ser testado (Diretriz 4);
25. os benefícios individuais em potencial da pesquisa para os participantes e para outros (Diretriz 4);
26. os benefícios esperados da pesquisa para a população, incluindo novos conhecimentos que o estudo possa gerar (Diretrizes 1 e 4);
27. em pesquisas que impliquem risco de dano físico superior ao mínimo, deve-se incluir detalhes dos planos, tais como cobertura de seguro para tratá-lo, e para compensação em caso de invalidez ou morte relacionada à pesquisa (Diretriz 14);
28. provisões para o acesso continuado às intervenções de estudo que mostraram benefícios significativos, indicando modalidades, partes envolvidas no cuidado continuado e organização responsável por pagar por elas, e por quanto tempo serão mantidas (Diretriz 6);
29. para pesquisas com grávidas, se apropriado, plano para o monitoramento do resultado da gravidez com vistas tanto à saúde da mulher quanto à saúde da criança, tanto a curto quanto a longo prazo (Diretriz 19);
30. os meios propostos para obter o consentimento informado individual e o procedimento planejado para comunicar a informação para participantes em potencial, incluindo nome e cargo da pessoa responsável por obter o consentimento (Diretriz 9);
31. quando um sujeito em potencial não é capaz de dar o consentimento informado, uma garantia satisfatória de

- permissão será obtida de pessoa devidamente autorizada ou, no caso de criança que é suficientemente madura para entender as implicações do consentimento informado mas não alcançou a idade legal para consentir, essa concordância, ou assentimento, será obtida, bem como a permissão do pai, mãe, guardião legal ou outro representante devidamente autorizado (Diretrizes 16 e 17);
32. uma lista de quaisquer incentivos econômicos ou outros a serem oferecidos aos participantes em potencial, tais como ofertas de pagamento em dinheiro, presentes ou serviços ou facilidades gratuitas e de quaisquer obrigações financeiras assumidas pelos próprios participantes, tais como pagamento por serviços médicos;
  33. planos e procedimentos e as pessoas responsáveis por comunicar aos participantes as informações resultantes do estudo (sobre danos e benefícios, por exemplo) ou de outras pesquisas sobre o mesmo tópico, que possam afetar a vontade do participante em continuar no estudo (Diretriz 9);
  34. planos para informar os participantes sobre os resultados do estudo;
  35. as provisões para proteção da confidencialidade de dados pessoais e respeito à privacidade das pessoas, incluindo as precauções tomadas para evitar a exposição dos resultados de testes genéticos aos parentes imediatos sem o consentimento do sujeito (Diretrizes 4, 11, 12 e 24);
  36. informação sobre como o código, se houver, da identidade de uma pessoa é estabelecido, onde será mantido e quando, como e por quem pode ser quebrado no caso de uma emergência (Diretrizes 11 e 12);

37. quaisquer usos adicionais previstos para os dados ou material biológico (Diretrizes 11 e 12);
38. descrição dos planos para análise estatística do estudo, incluindo planos para análise inicial, se houver, e critérios para encerrar todo o estudo prematuramente, se necessário (Diretriz 4);
39. planos para o monitoramento da segurança continuada de drogas ou outras intervenções administradas para os propósitos do estudo ou ensaio e, se adequado, a designação, para este propósito, de comitê independente de monitoramento de dados e de segurança (Diretriz 4);
40. lista de referências citadas no protocolo;
41. a fonte e a quantidade do financiamento da pesquisa: a organização que está patrocinando a pesquisa e lista detalhada dos compromissos financeiros do patrocinador para com a instituição de pesquisa, os pesquisadores, os participantes da pesquisa e, quando relevante, a continuidade (Diretriz 25);
42. os mecanismos para lidar com conflitos de interesse financeiros ou outros que possam afetar o julgamento dos pesquisadores ou de pessoal envolvido na pesquisa: informar o Comitê Institucional de Conflitos de Interesse sobre esses conflitos de interesse específicos; a comunicação por este comitê dos detalhes pertinentes da informação para o comitê de ética em pesquisa; e a disponibilização por este comitê para os participantes da pesquisa das partes da informação que o comitê decidir que devem ser repassadas a eles (Diretriz 25);
43. para pesquisas que devem ser desenvolvidas em cenários de poucos recursos, a contribuição que o patrocinador fará

para reforçar a capacidade para revisão científica e ética e para a pesquisa em saúde no país anfitrião, e a garantia de que os objetivos de capacitação estão de acordo com os valores e expectativas dos participantes e suas comunidades (Diretriz 8);

44. o protocolo de pesquisa ou documentos enviados para o comitê de ética em pesquisa devem incluir a descrição do plano para envolvimento (continuado) da comunidade e apresentar recursos alocados para as atividades de envolvimento da comunidade. Essa documentação deve esclarecer o que foi e será feito, quando e por quem, para garantir que a comunidade esteja claramente mapeada e definida e possa ser envolvida de modo proativo durante toda a pesquisa, para assegurar sua relevância à comunidade e ser aceita. A comunidade deve participar, quando viável, da discussão e preparação efetiva do protocolo e documentos de pesquisa (Diretriz 7);
45. no caso de o patrocinador ser a indústria, deve-se indicar contrato estipulando quem tem o direito de publicar os resultados do estudo e a obrigação formal de preparar e submeter aos pesquisadores principais o rascunho do texto relatando os resultados (Diretriz 24);
46. no caso de resultado negativo, a garantia de que os resultados serão disponibilizados, conforme apropriado, através de publicação ou por relatório à autoridade reguladora de registro de medicamentos (Diretriz 24);
47. planos para publicação dos resultados da pesquisa em certos campos (por exemplo, epidemiologia, genética, sociologia) que possam apresentar riscos aos interesses das comunidades, sociedades, famílias ou grupos definidos por raça ou etnia e para minimizar os riscos a esses grupos, notadamente por manter a confidencialidade durante e

depois do estudo e na publicação dos dados resultantes, de modo que respeite os interesses de todos os interessados (Diretriz 4); e

48. declaração de que quaisquer evidências comprovadas de falsificação de dados serão tratadas de acordo com a política do patrocinador de realizar as ações apropriadas contra esses procedimentos inaceitáveis.

## **Anexo 2**

### **Obtenção do consentimento informado: informações essenciais para potenciais participantes em pesquisa**

Antes de solicitar o consentimento de um indivíduo para participar de uma pesquisa, o pesquisador deve fornecer as seguintes informações utilizando linguagem ou outra forma de comunicação que o indivíduo possa entender (ver também a Diretriz 9):

1. o propósito da pesquisa, seus métodos, procedimentos a serem realizados pelo pesquisador e pelo participante, e explicação de como a pesquisa é diferente do cuidado médico de rotina (Diretriz 9);
2. que o indivíduo está convidado a participar da pesquisa, os motivos para considerá-lo adequado para a pesquisa e que a participação é voluntária (Diretriz 9);
3. que o indivíduo é livre para se recusar a participar e que terá liberdade para se retirar em qualquer momento, sem pena ou perda de benefícios a que teria direito (Diretriz 9);
4. a duração esperada da participação do indivíduo (incluindo o número e a duração das visitas ao centro de pesquisas e o tempo total envolvido) e a possibilidade de encerramento prematuro do ensaio e da participação do indivíduo;
5. se será fornecido dinheiro ou alguma outra forma de bens materiais em retribuição à participação do indivíduo e, se for o caso, o tipo e quantidade desse retorno, e que o tempo gasto na pesquisa e outras inconveniências resultantes da participação no estudo serão adequadamente compensadas, monetária ou não monetariamente (Diretriz 13);

6. que, após o término do estudo, os participantes serão informados dos resultados da pesquisa em geral se desejarem;
7. que os indivíduos participantes, durante ou após estudo ou coleta de seu material biológico e dados de saúde, terão acesso a informações que podem salvar vidas e a dados de utilidade clínica imediata envolvendo problema de saúde significativo (Diretriz 11);
8. que achados não solicitados serão divulgados, se ocorrerem (Diretriz 11);
9. que os participantes têm direito ao acesso a seus dados clinicamente relevantes obtidos durante o estudo, sob solicitação (a menos que o comitê de ética em pesquisa tenha aprovado a não divulgação temporária ou permanente dos dados, caso em que o participante deve ser informado das razões para a não divulgação);
10. desconforto e dor resultantes das intervenções experimentais, possíveis riscos e danos conhecidos, para o indivíduo (ou outros) associados com a participação na pesquisa, incluindo riscos à saúde e ao bem-estar dos parentes diretos do participante (Diretriz 4);
11. os benefícios clínicos potenciais da participação na pesquisa, se houver (Diretrizes 4 e 9);
12. os benefícios esperados da pesquisa para a comunidade ou para toda a sociedade, ou contribuições para o conhecimento científico (Diretriz 1);
13. como está prevista a transição para os cuidados após a pesquisa e até que ponto eles poderão receber intervenções benéficas do estudo após o ensaio e se há expectativa de que deverão pagar por essas intervenções (Diretrizes 6 e 9);

14. os riscos de receber intervenções não registradas se tiverem acesso continuado a uma intervenção antes da aprovação regulatória (Diretriz 6);
15. quaisquer intervenções ou tratamentos alternativos disponíveis atualmente;
16. informações novas que possam ter vindo à luz, seja pelo próprio estudo ou outras fontes (Diretriz 9);
17. as providências que serão tomadas para assegurar o respeito à privacidade dos participantes e à confidencialidade dos registros nos quais os participantes estarão identificados (Diretrizes 11 e 22);
18. os limites, legais ou outros, à capacidade dos pesquisadores de preservar a confidencialidade e as consequências possíveis de quebra de confidencialidade (Diretrizes 12 e 22);
19. os patrocinadores da pesquisa, a filiação institucional dos pesquisadores e a natureza e fontes de financiamento da pesquisa e, quando houver, quaisquer conflitos de interesse dos pesquisadores, instituições de pesquisa e comitês de ética, e como esses conflitos serão gerenciados (Diretrizes 9 e 15);
20. se o pesquisador está atuando apenas como pesquisador ou como pesquisador e médico do participante (Diretriz 9);
21. a extensão da responsabilidade do pesquisador de fornecer cuidados às necessidades de saúde durante e após a pesquisa (Diretriz 6);
22. que tratamento e reabilitação serão fornecidos gratuitamente para tipos específicos de danos relacionados à pesquisa ou para complicações associadas à pesquisa, a natureza e duração desses cuidados, o nome do serviço

médico ou organização que fornecerá o tratamento e se há alguma incerteza com relação ao financiamento desse tratamento (Diretriz 14);

23. de que modo e por qual organização o participante ou a família ou dependentes do participante será (serão) compensado(s) por invalidez ou morte resultante de tais danos (ou, quando indicado, que não há planos para fornecer essa compensação) (Diretriz 14);
24. se o direito à compensação é legalmente garantido no país em que o participante em potencial está convidado a participar;
25. que um comitê de ética em pesquisa aprovou ou liberou o protocolo de pesquisa (Diretriz 23);
26. que eles serão informados em caso de violação de protocolo e de como a sua segurança e o bem-estar serão protegidos nesse caso (Diretriz 23);

Em casos específicos, antes de exigir o consentimento do indivíduo para participar na pesquisa, o pesquisador deve fornecer as seguintes informações, na linguagem oral ou em outra forma de comunicação que o indivíduo seja capaz de entender:

1. para ensaios controlados, a explicação das características do delineamento da pesquisa (por exemplo, aleatorização, duplo cego), que o participante não será informado do tratamento designado até que o estudo seja completado e o braço “cego” seja aberto;
2. se todas as informações essenciais serão divulgadas e, se não, que ao participante se solicite que concorde em receber informações incompletas, fornecidas antes de os resultados do exame serem analisados, e que os participantes terão a

possibilidade de retirar seus dados coletados no estudo (Diretriz 10);

3. a política com relação ao uso de resultados de testes genéticos e informação genética familiar e as precauções estabelecidas para evitar a divulgação dos resultados dos exames genéticos dos participantes para seus parentes imediatos ou outros (por exemplo, empresas seguradoras ou a seus empregadores) sem o consentimento do participante (Diretriz 11);
4. os usos possíveis na pesquisa, diretos ou secundários, dos registros médicos dos participantes e de espécimes biológicos coletados durante os cuidados clínicos;
5. para a coleta, armazenamento e uso do material biológico e dados de saúde, que o consentimento informado amplo será obtido e deve especificar: o propósito do banco biológico; as condições e duração do armazenamento; as regras de acesso ao banco biológico; as formas com que o participante pode contatar o curador do banco biológico e manter-se informado sobre os usos futuros; os usos previstos dos materiais, se limitados a estudo já completamente definido ou extensivo a um número de estudos completa ou parcialmente indefinidos; o objetivo previsto deste uso, se apenas para pesquisa básica ou aplicada, ou também para uso comercial; e se o participante receberá benefícios monetários ou outros como resultado de produtos comerciais desenvolvidos a partir de seus espécimes biológicos; a possibilidade de achados não solicitados e como estes serão tratados; as garantias que serão tomadas para proteger a confidencialidade, bem como as limitações dessas garantias, se está previsto que as amostras biológicas coletadas na pesquisa serão destruídas na sua conclusão e, se não o forem, detalhes sobre seu armazenamento (onde, como, por quanto tempo e disposição final) e seus futuros

usos possíveis; que os participantes têm o direito de decidir sobre esse uso futuro, recusar o armazenamento e decidir que seu material será destruído (Diretrizes 11 e 12);

6. quando mulheres com potencial de engravidar estiverem participando de pesquisa em saúde, informações sobre os possíveis riscos a elas mesmas (incluindo a fertilidade futura), suas gestações, seus fetos e sua prole futura, se ficarem grávidas durante a pesquisa; e o acesso garantido a testes de gravidez, a métodos contraceptivos eficazes e ao aborto seguro e legal antes da exposição a intervenção mutagênica ou teratogênica. Quando a contracepção eficaz e/ou o aborto seguro não estiverem disponíveis e locais alternativos para o estudo não forem viáveis, as mulheres devem receber informações sobre: risco de gravidez não intencional; bases legais para o aborto; redução de danos de abortos não seguros e complicações subsequentes; e, quando a gravidez não for terminada, garantia de acompanhamento médico para sua própria saúde e do bebê ou criança e a informação de que é frequentemente difícil determinar a causalidade de eventuais anormalidades fetais ou dos recém-nascidos (Diretrizes 18 e 19);
7. quando concernente a grávidas ou lactantes, os riscos de participação em pesquisa em saúde a elas mesmas, suas gestações, seus fetos e sua prole futura, o que foi feito para maximizar os benefícios individuais potenciais e minimizar os riscos, que as evidências com relação aos riscos podem ser desconhecidas ou controversas e que é frequentemente difícil determinar a causalidade de eventuais casos de anormalidades fetais ou de recém-nascidos (Diretrizes 4 e 19);
8. quando a pesquisa envolver vítimas de desastre, que em sua maioria estão sob coação, a diferença entre pesquisa e ajuda humanitária (Diretriz 20); e

9. quando a pesquisa é feita no ambiente on-line e utiliza ferramentas digitais ou on-line que podem envolver pessoas potencialmente vulneráveis, informação sobre os controles de privacidade e segurança que serão empregados para proteger seus dados e as limitações dessas medidas e os riscos que podem permanecer apesar das salvaguardas estabelecidas (Diretriz 22).



## **Anexo 3**

# **Grupo de Trabalho do CIOMS na revisão das Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, de 2002**

### **Presidência**

#### **Hans van Delden**

Hans van Delden é professor de ética médica na escola de medicina da Universidade de Utrecht, Holanda, e diretor de educação no Julius Center para ciências da saúde. Escreveu mais de duzentos artigos em revistas científicas com revisão por pares e é (co)autor de três livros. Foi secretário da Associação Internacional de Bioética (International Association of Bioethics). Como professor de ética médica, construiu grupo acadêmico forte no Centro Médico da Universidade de Utrecht. Os campos de interesse especial desse grupo são: ética em pesquisa, problemas morais no fim da vida e problemas morais no cuidado com idosos. Atualmente, ele é presidente do Comitê Internacional de Bioética da Unesco e presidente do CIOMS.

### **Secretaria**

#### **Rieke van der Graaf**

Rieke van der Graaf é professora assistente de bioética e trabalha no Centro Médico da Universidade de Utrecht, no Julius Center, Departamento de Humanidades Médicas. Seus interesses atuais de pesquisa são: inclusão de populações vulneráveis na pesquisa clínica; integração do tratamento e pesquisa; e ética de delineamentos inovadores de pesquisa. É professora de ética médica no Centro Médico da Universidade de Utrecht (UMC Utrecht) e membro do Comitê de Ética do Hospital do UMC Utrecht há mais de dez anos. Faz parte do Comitê de Ética em

pesquisa do UMC Utrecht. É secretária do Grupo de Trabalho de Revisão das Diretrizes do CIOMS.

## Membros

### Anant Bhan

Anant Bhan é formado em medicina com mestrado em bioética pela Universidade de Toronto, Canadá. É pesquisador nos campos de bioética, saúde global e política em saúde, estando baseado na Índia. Também é professor adjunto na Universidade Yenepoya, em Mangalore, Índia. No passado, trabalhou para ONGs e para uma instituição governamental de treinamento em saúde na Índia, além de ter sido assessor para assuntos éticos, sociais e culturais em biotecnologia de saúde na Universidade de Toronto.

Vem publicando extensivamente em várias revistas médicas indianas e internacionais no campo de saúde pública/global e bioética, além de contribuir com veículos de comunicação de massa. Anant é referência no treinamento em saúde global, metodologia de pesquisa, ética de pesquisa e ética de saúde pública, e é professor visitante em várias instituições de ensino na Índia e em outros países. Faz parte do corpo editorial da revista *Public Health Ethics* (“Ética em Saúde Pública” – [www.phe.oxfordjournals.org](http://www.phe.oxfordjournals.org)), publicação trimestral da Oxford University Press, e do corpo internacional de assessores da *Asian Bioethics Review* (“Revista Asiática de Bioética” – [www.asianbioethicsreview.com](http://www.asianbioethicsreview.com)). É membro do grupo de trabalho em ética da Rede de Pesquisa em Prevenção do HIV (HIV Prevention Trials Network – [www.hptn.org/hptnresearchethics.html](http://www.hptn.org/hptnresearchethics.html)), financiada pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH EUA). Atualmente é membro de quatro comitês de ética na Índia (em dois dos quais é também presidente) e revisor de diversas revistas, comitês de conferência científica e concursos de financiamento internacional.

Anant é membro do comitê diretivo do Fórum Global sobre Bioética em Pesquisa (“Steering Committee of the Global Forum on Bioethics in Research”). Também faz parte da diretoria da Associação Internacional de Bioética (“International Association of Bioethics”).

### **Eugenijus Gefenas**

Eugenijus Gefenas é diretor e professor do Departamento de História e Ética Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Vilnius, Lituânia. Também é diretor do Comitê Lituano de Bioética. Formou-se na Faculdade de Medicina da Universidade de Vilnius em 1983 e obteve doutorado em ética médica pelo Instituto de Filosofia, Sociologia e Direito em 1993. Ensina bioética na Faculdade de Medicina da Universidade de Vilnius e, com colegas da Universidade de Clarkson (EUA), é codiretor do Programa de Certificação Avançada em Ética em Pesquisa na Europa Central e Oriental. É membro do Comitê Europeu em Bioética, sendo presidente em 2011 e 2012. Também foi presidente do Comitê Intergovernamental de Bioética (“Intergovernmental Bioethics Committee” – IGBC) da Unesco em 2015. Suas áreas de interesses profissional incluem assuntos de ética e elaboração de políticas relacionados à pesquisa com seres humanos e cuidados de saúde em sociedades em transição.

### **Dirceu Greco**

Dirceu Greco é professor titular de doenças infecciosas e bioética na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), em Belo Horizonte, Brasil. Graduou-se em medicina e obteve seu doutorado pela UFMG. Chefe do serviço de doenças infecciosas e parasitárias (2009-2011), coordenador do Centro de Pesquisa Clínicas do Hospital da UFMG (2005-2010), membro da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) de 2007 a 2010, membro da Comissão Nacional de HIV/aids (Ministério da Saúde). Seus principais tópicos de interesse incluem doenças

infeciosas e parasitárias, bioética, saúde pública e imunologia clínica. Participou de vários grupos de trabalho que deram origem a diretrizes nacionais e internacionais relacionadas à ética, prevenção, cuidado e tratamento de HIV/aids e tuberculose. Atua frequentemente como assessor temporário para muitas instituições nacionais e internacionais, como o Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites virais (DDAHV), OMS, Unaid, CIOMS e WMA. De 2010 a 2013, dirigiu o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde, Brasil).

### **David Haerry**

David Haerry é escritor terapêutico e relator de conferências desde 1996. É coautor de uma base de dados sobre restrições de viagens e residência para pessoas portadoras de HIV. Está envolvido em projetos de ensino para profissionais de saúde desde 2007. Desde 2015 é secretário geral da Fundação Acadêmica Suíça para Educação sobre Doenças Infeciosas (Safe-ID). É colíder de trabalho e membro do Comitê Executivo no projeto Eupati-IMI e está envolvido em diversas de redes de pesquisa e colaborações europeias e mundiais, incluindo o ENCePP. É copresidente do Grupo de Trabalho sobre Pacientes e Consumidores (Patient and Consumer Working Party – PCWP) na Agência Europeia de Medicina e vem trabalhando no Grupo Europeu de Tratamento da Aids (European Aids Treatment Group – EATG) em vários cargos desde 2004. David está envolvido no desenvolvimento de drogas para HIV e HCV desde 2005, em cargos diferentes e com interesse nas áreas de medicina personalizada, comunicação de risco, farmacovigilância, estudos observacionais, prevenção biomédica e pesquisa para erradicação do HIV. David vive com HIV desde 1986.

### **Bocar Kouyaté**

Bocar Kouyaté é assessor sênior do Ministério da Saúde de Burkina Faso e pesquisador no Centre National de Recherche

et de Formation sur le Paludisme (CNRFP) do mesmo país. É médico com doutorado em saúde pública. Trabalhou em todos os níveis do sistema de saúde de Burkina Faso, de oficial médico distrital ao nível intermediário como diretor provincial de saúde e secretário geral do Ministério da Saúde de 1983 a 1998. De 1989 a 2009, foi diretor de dois centros de pesquisa em Burkina Faso, Centre de Recherche en Santé de Nouna e, depois, do CNRFP. Foi membro do Comité National d'Étique pour la Recherche en Santé (Cers) de 2003 a 2007, e presidente deste órgão de 2008 a 2013. Tem experiência considerável em pesquisa, administração em pesquisa, capacitação e treinamento, particularmente em sistemas de saúde, ética em pesquisa e malária. Seu principal interesse está no desenvolvimento de capacidade sustentável, ambiente apropriado para pesquisa e transporte de resultado das pesquisas em políticas e prática.

### **Alex London**

Alex London é PhD e professor de filosofia e diretor do Centro para Ética e Políticas da Universidade Carnegie Mellon (EUA). Membro eleito do Hastings Center, escreveu extensamente sobre problemas de bioética e teoria ética relativos à incerteza, aos riscos, à igualdade e à justiça. É coeditor de assuntos éticos em medicina moderna, um dos livros mais utilizados em ética médica, e recebeu o prêmio Elliot Dunlap Smith de Ensino e Serviço Educacional no Dietrich College of Humanities and Social Sciences, da Universidade Carnegie Mellon. Em 2016, London foi designado para o Comitê sobre Ensaio Clínicos das Academias de Ciências, Engenharia e Medicina dos EUA (antigo Instituto de Medicina) durante o surto de ebola de 2014-2015. Desde 2007 é membro do Grupo de Trabalho em Ética da Rede de Testes de Prevenção do HIV. Atuou como especialista em ética para diversas organizações nacionais e internacionais, incluindo NIH-EUA, OMS, WMA e Banco Mundial.

## **Ruth Macklin**

Ruth Macklin é professora emérita em bioética do Departamento de Epidemiologia e Saúde Populacional na Faculdade de Medicina Albert Einstein (Albert Einstein College of Medicine) no Bronx, Nova York, EUA. Tem mais de duzentas e setenta publicações em revistas profissionais e livros acadêmicos em bioética, direito, medicina, filosofia e ciências sociais, além de artigos em revistas e jornais para o público em geral. É autora/ editora de treze livros, incluindo *Mortal choices* (1988), *Against relativism* (1999) e *Double standards in medical research in developing countries* (2004). É membro da Academia Nacional de Medicina dos EUA e foi presidente da Associação Internacional de Bioética de 1999 a 2001. Atuou como assessora para a OMS e Unaid, e foi presidente do comitê externo de ética dos Centers for Disease Control and Prevention (Centros para Controle e Prevenção de Doenças) dos EUA de 2005 a 2008.

## **Annette Rid**

Annette Rid é professora sênior de bioética e sociedade no Departamento de Saúde Global e Medicina Social do King's College, em Londres, e participante eleita do Hastings Center. É formada em medicina, filosofia e bioética na Alemanha, Suíça e nos Estados Unidos. Seus interesses de pesquisa incluem ética em pesquisa, ética clínica e justiça em saúde e cuidados com a saúde. Publicou largamente em revistas médicas (por exemplo, *Lancet* e *JAMA*) e de bioética (por exemplo, *Journal of Medical Ethics* e *Bioethics*). Atuou como assessora para, entre outras instituições, a OMS e a WMA e faz parte de numerosos conselhos consultivos e científicos. No King's College, coordenou a implantação do mestrado em bioética e sociedade como parte do grupo inicial de codiretores.

## **Rodolfo Saracci**

Rodolfo Saracci é médico e especialista em medicina interna e estatística médica. É membro da Faculdade de Saúde

Pública do Reino Unido. Sua carreira como epidemiologista pesquisador no campo de doenças crônicas, particularmente câncer, se desenvolveu principalmente na Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (International Agency for Research on Cancer – IARC) da OMS em Lyon, na França, como membro contratado e chefe da Unidade de Epidemiologia Analítica. De 1982 a 2005, presidiu o Comitê de Revisão Ética da IARC e participou ativamente nos projetos de ética biomédica do CIOMS como membro de preparação do grupo de redação das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Sujeitos Humanos de 2002 e como correlator das Diretrizes Éticas Internacionais para Estudos Epidemiológicos de 2009.

### **Aissatou Toure**

Aissatou Toure é pesquisadora no Pasteur Institute em Dakar, Senegal, onde é chefe da Unidade de Imunologia e conduz pesquisa na área de imunologia da malária. Em paralelo com suas atividades de pesquisa em malária, a dra. Toure tem atividades diversas no campo da bioética, uma de suas grandes áreas de interesse. Faz parte do Comitê de Ética Nacional Senegalesa para Saúde e Pesquisa desde 2003. Desde 2012 faz parte do Grupo de Trabalho do CIOMS de Revisão das Diretrizes Éticas Internacionais para pesquisa Biomédica Envolvendo Sujeitos Humanos de 2002. De 2006 a 2013 fez parte do Comitê Internacional sobre Bioética da Unesco, participando de relatórios em vários tópicos de bioética. Também fez parte do Grupo de Trabalho estabelecido em 2014 pela OMS durante o surto de ebola, para dar assessoria e recomendações sobre assuntos éticos específicos levantados pela crise do ebola. Participou na elaboração de guias éticos da OMS para a gestão de surtos de doenças. Participa regularmente de diferentes atividades de capacitação em ética nacional e internacionalmente.

## **Assessores**

### **Abha Saxena – OMS**

Anestesiologista e especialista em dor e cuidados paliativos por formação, em 2001 ela se mudou de Nova Deli, Índia, para se juntar ao Departamento de Políticas da OMS Genebra, onde restabeleceu o Comitê de Revisão Ética em Pesquisa da Organização (CRE-OMS) e liderou os esforços para desenvolver normas e padrões para comitês de ética em pesquisa, bem como ferramentas de treinamento na área de ética em pesquisa. Atualmente como coordenadora, é líder da equipe de ética em saúde global que fornece expertise em questões éticas aos estados-membros e aos três níveis da Organização. A função assegura que as considerações éticas estejam incluídas na elaboração e implementação de políticas éticas e atividades de pesquisa e contribua para construir consenso global sobre tópicos éticos e harmonizar padrões éticos. Seu papel é fornecer assessoria aos departamentos da OMS (ética, clínica), fomentar parcerias com outras organizações internacionais, especialmente através do Comitê Inter-Agências sobre Bioética da ONU; com comitês de ética nacionais, atuando com secretariado permanente da Cúpula Global de Comitês Nacionais de Bioética; com ONGs e todos os parceiros relevantes. Supervisiona o desenvolvimento e divulgação de orientações e ferramentas éticas da OMS, as interações com a Rede Global de Centros Colaboradores em Bioética, o Secretariado do Comitê de Revisão Ética da OMS e o Grupo Consultivo em Ética em Saúde Pública. Para mais informações, veja: [www.who.int/ethics/en/](http://www.who.int/ethics/en/).

### **Dafna Feinholz Klip – Unesco**

Dafna Feinholz tem doutorado em pesquisa em psicologia (UIA, México) e mestrado em bioética (Universidade Complutense, Madri, Espanha). Foi chefe do Departamento de Epidemiologia Reprodutiva no Instituto Nacional de Perinatologia do México, bem como diretora de pesquisa e planejamento do programa

Mulheres e Saúde, no Ministério da Saúde (México). Ocupou sucessivamente os postos de coordenadora acadêmica da Comissão Nacional do Genoma Humano, do Ministério da Saúde do México, e diretora executiva da Comissão Nacional de Bioética do México, alcançando status legal mais independente para os comitês nacionais de bioética, escrevendo as primeiras diretrizes para comitês de ética em pesquisa e comitês de bioética clínica, treinando seus membros e promovendo no parlamento a lei atualmente em vigor, para estabelecer e diferenciar legalmente os dois tipos de comitê. Fundou o Fórum Latino-Americano de Comitês de Ética de Pesquisa em Saúde (Flaceis), do qual foi presidente (2000-2006). Participante convidada do grupo internacional de especialistas Drafting and Translating Operational Guidelines for Ethics Committees (“Escrever e Traduzir Diretrizes Operacionais para Comitês de Ética” – TDR-WHO). Também foi representante do México nas reuniões do Comitê Intergovernamental de Bioética para discutir a Declaração Universal da Unesco sobre Bioética e Direitos Humanos. Desde setembro de 2009, é chefe da seção de bioética no Setor de Ciências Sociais e Humanas da Unesco. Nessa posição, ela coordena diversas atividades, visando reforçar a capacitação dos estados-membros para gerir os desafios bioéticos e identificar as implicações éticas, legais e sociais da ciência de ponta, tecnologias emergentes e suas aplicações ao desenvolvimento sustentável.

### **Urban Wiesing – WMA**

Nascido em 1958 em Ahlem, estudou medicina, filosofia, sociologia e história da medicina em Muenster e Berlim, Alemanha. De 1985 a 1988 trabalhou como especialista em anestesiologia e medicina interna; graduou-se em medicina em 1987; de 1988 a 1998 foi assistente no Instituto de Teoria e História da Medicina na Universidade de Muenster; e obteve doutorado em filosofia em 1995. É professor de teoria e história da medicina desde 1993. Desde 1998, é professor e presidente de ética médica na Universidade de Tuebingen e diretor do Instituto de História da

Medicina, da Universidade de Tuebingen. De 2004 a 20013, foi presidente do Comitê de Ética Central do Conselho Federal de Médicos da Alemanha.

### **Hans-Joerg Ehni (Suplente) – WMA**

Hans-Joerg Ehni é diretor assistente do Instituto de Ética e História da Medicina da Universidade de Tuebingen, Alemanha, com formação em filosofia. Sua pesquisa enfoca a ética da pesquisa biomédica envolvendo sujeitos humanos e a ética do envelhecimento, particularmente das novas intervenções no processo de envelhecimento e aumento da longevidade, e sobre políticas de promoção do envelhecimento saudável. É membro do Comitê de Ética Central do Conselho Federal de Médicos em Baden-Wurttemberg.

### **Carel IJsselmuiden – COHRED**

Carel IJsselmuiden é médico, epidemiologista, trabalha com saúde pública, é empreendedor acadêmico e social com qualificações de universidades na Bélgica, Holanda, África do Sul e Estados Unidos. Passou sete anos em medicina rural e saúde pública, quatro anos em cuidados de saúde periurbana e urbana, gestão de serviços ambientais e de controle de HIV/aids como oficial médico assistente em Joanesburgo, África do Sul. Foi designado professor e chefe do Departamento de Saúde Comunitária na Universidade de Pretoria em 1995, onde se tornou diretor fundador da Escola de Sistemas de Saúde e Saúde Pública em 1999, mantendo essa posição até ser designado diretor executivo do COHRED em 2004. Também é membro do Conselho do COHRED, presidente do COHRED-EUA e membro do conselho do COHRED África. Publicou extensivamente em ciência aplicada, nutrição, imunização, saúde ambiental, capacitação em pesquisa, educação em saúde pública global e ética de pesquisa internacional colaborativa em saúde. Como parte do serviço comunitário, ele foi diretor do Elim Care Group Project, uma ONG de saúde e desenvolvimento no norte da África do Sul.

Participou do conselho do Centro Nokuthula para Crianças Deficientes na cidade de Alexandra, na África do Sul. Oferece apoio à pesquisa estratégica e desenvolvimento de inovação para países de baixa e média renda. Tem duas nacionalidades – sul-africana e holandesa – e trabalhou e morou na África, Europa, Estados Unidos e Caribe.

## **Observadora**

### **Ingrid Callies**

Ingrid Callies é PhD (Universidade de Paris Descartes) com LLM pela Universidade de Virgínia, faz parte da Ordem dos Advogados de Nova York e é bioeticista, chefe de ética e coordenadora do Code Authority and Ethics Committee (“Comitê de Autoridade de Código e Ética” – Codeem) para a indústria farmacêutica na França, na Leem, a federação francesa da indústria farmacêutica ([www.leem.org](http://www.leem.org)). Antes, foi assessora de ética no Instituto Pasteur, trabalhou para a Agência Nacional Francesa de Pesquisa sobre HIV/Aids e Hepatites Virais, e praticou o direito na Hogan & Hartson LLP, uma firma de advocacia atualmente chamada Hogan Lovells. É coeditora da seção de ética em pesquisa da enciclopédia internacional Elsevier de Ciências Sociais e Comportamentais. Participou também em grandes projetos de pesquisa, incluindo o LeukoTreat (projeto colaborativo europeu sobre leucodistrofia) e o Stakeholders Acting Together On the Ethical Impact Assessment of Research and Innovation (“Partes Interessadas Agindo Juntas para a Avaliação do Impacto Ético da Pesquisa e Inovação” – Satori).



## Anexo 4 Comentaristas

	<b>Instituição/ organização</b>	<b>País</b>	<b>Sobrenome</b>	<b>Primeiro nome</b>
1	----	Brasil	Neto	Sodre
2	Areteva, Nottingham	Reino Unido	Corfield	Julie
3	Associação de Profissionais em Pesquisa Clínica, Alexandria, VA	Estados Unidos	Kremidas	Jim
4	Comitê de Ética da Agência Caribenha de Saúde Pública		Ropchand-Martin	Sharmella
5	CIOMS, ex-presidente, Genebra	Suíça	Vallotton	Michel
6	CIOMS, assessor sênior, Genebra	Suíça	Fluss	Sev
7	Comitê Ético Científico, Universidade de Ciências Médicas	Chile	Vargas	Jorge Quesada
8	Universidade Dalhousie, Halifax	Canadá	Baylis MacQuarrie	Françoise Robyn
9	Ética de Novas Tecnologias Universidade Dalhousie, Halifax	Canadá	Petropanagos	Angel
10	Departamento de Bioética, Instituto Nacional de Saúde, Bethesda, Maryland	Estados Unidos	Millum Wendler Grady	Joseph David Christine

11	Ação COST para Bioética de Desastres, Grupo de Trabalho de Ética em Pesquisa, Dublin	Irlanda	O'Mathúna	Dónal
12	Divisão de Ética Médica, Escola de Medicina da NYU, Nova York	Estados Unidos	Curry	David
13	Eli Lilly and Company, Indianápolis, Indiana	Estados Unidos	Van Canpen	Luann
14	Faculdade de Medicina Escic e Instituto de Pós-Graduação em Ciências e Pesquisas Médicas (PGIMSR)	Índia	Gopichandran	Vijayaprasad
15	Conselho de Pesquisa Econômica e Social (ESRC), Centro de Treinamento Doutoral North West (NWDTC), Manchester	Reino Unido	Chiumento	Anna
16	Rede Europeia de Comitês de Ética em Pesquisa, Bruxelas	Bélgica	Doppenfeld	Elmar
17	Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nacional de Rosário, Rosário	Argentina	Diaz	María del Carmen

18	Faculdade de Medicina da Universidade de Benha, Banha	Egito	Elgndy	Ibrahim
19	Faculdade de Medicina Farmacêutica, Londres	Reino Unido	Cottam	Ben
20	FLACSO Argentina, Buenos Aires	Argentina	Luna Mastroleo Melamed	Florencia Ignacio Irene
21	GADOR SA, Buenos Aires	Argentina	Roldán	Emilio
22	Conselho Indiano de Pesquisa Médica (antes "Deputy DG"), Nova Delhi	Índia	Kumar	Nandini
23	Sociedade Internacional de Repositórios Biológicos e Ambientais (Isber), Vancouver	Canadá	Terris	Adam
24	Médicos Sem Fronteiras, Conselho de Revisão Ética, Genebra	Suíça	Schopper	Doris
25	Universidade de Nagasaki, Nagasaki	Japão	Koonrunsesomboon	Nut
26	Comissão Nacional de Bioética em Saúde	Equador	Pacheco Bastidas	Víctor
27	Instituto Nacional de Ciências Radiológicas, Hospital Ortopédico Fuji Toranomon	Japão	Kurihara Saoi	Chieko Takeo

28	Autoridade de Pesquisa em Saúde do NHS, Londres	Reino unido	Collet	Clive
29	Centro de Bioética, Pessoa e Família	Argentina	Pucheta	Leonardo
30	Novartis	Switzerland	Maman	Marianne
31	Novo Nordisk A/S, Copenhague	Dinamarca	Zdrakovic	Milan
32	Núcleo de Bioética de Londrina, Londrina, Paraná	Brasil	Diniz	Nilza
33	Conselho de Bioética de Nuffield	Reino Unido	Whitall	Hugh
34	Organização Pan-Americana de Saúde, Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde, Washington, DC	Estados Unidos	Saenz	Carla
35	Universidade Pan-Americana, Cidade do México	México	Casas	Maria de la Luz
36	Rede IRB Peruana, Lima	Peru	Gil Lescano Mestanza Quiroz Sevilla	Ana A. Roxana Miguel Estela Carlos
37	Rede de Bioética Latino-Americana e do Caribe, Unesco		Penchaszadeh	Victor
38	Sama, Grupo de Recurso para Mulheres e Saúde, Nova Delhi	Índia	Sarojin	N.

39	Campanha Sense About Science/ AllTrials, Londres	Reino Unido	Cockerill	James
40	Instituto de Pesquisa St. John's, Bangalore	Índia	Vaz	Manjulika
41	Universidade Stellenbosch, Stellenbosch	África do Sul	Amugune Moremi Nair Nyanyukweni Singh Staunton Towers Tshifugula Visage Wium	Beatrice Lemphi Gonasagrie  Shenuka Ciara Wayne Pandeni Retha Anna-Marie
42	Academia Suíça de Ciências Médicas (Sams), Berna	Suíça	Salathé	Michelle
43	Treinamento e Recursos em Avaliação de Ética em Pesquisa (TRREE)	Suíça	Sprumont	Dominique
44	Universidade Peruana Cayetano Heredia, Lima	Peru	Samalvides Cuba	Frine
45	Departamento de Saúde e Serviços Humanos, Washington, DC	Estados Unidos	Carr	Sarah
46	Universidade Autônoma de Queretaro, Santiago de Queretaro	México	Hall	Robert
47	Universidade de Barcelona, Barcelona	Espanha	Ferrer Salvans	Pau

48	Universidade de Genebra, Genebra	Suíça	Hurst	Samia
49	Universidade de KwaZulu-Natal, Pietermaritzburg	África do Sul	Ética em Pesquisa em Saúde	Classe de 2015
50	Universidade de Milão, Milão	Itália	Alma	Linkeviciute
51	Universidade de Missouri, Columbia	Estados Unidos	Mcarthur	Carole
52	Universidade de Ottawa, Ottawa	Canada	Williams	John
53	Universidade da Pensilvânia, Filadélfia	Estados Unidos	Ellenberg	Susan
54	Universidade das Índias Ocidentais, Mona	Jamaica	Rampersad Nayak	Indira Shivananda
55	Universidade de Toronto, Toronto	Canadá	Bandewar	Sunita V.S.
56	Universidade de Washington em St. Louis, St. Louis	Estados Unidos	Dresser	Rebecca
57	Organização Mundial da Saúde (parcial), Genebra	Suíça	Van Ommeren	Mark

# Índice remissivo

<b>A</b>	
Aborto	Diretrizes 15, 17, 18, 19 e Anexo 2
Acesso continuado	Diretriz 6 e Anexo 1
Acesso pós-ensaio (ver Acesso continuado)	Diretriz 9
Achados (não) solicitados	Anexo 2
Adolescente	Diretrizes 3, 4, 9, 10, 11, 12, 15, 17, 19 e Anexo 1
Adulto(s)	Diretrizes 4, 9, 10, 11, 12, 15, 16, 17 e 20
Anônimo	Diretrizes 11 e 12
Aptos a dar consentimento informado	Diretrizes 7, 9, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 21 e 25
Assentimento	Diretrizes 16, 17 e Anexo 1
Assistência suplementar	Diretriz 6
Autorização	Diretrizes 10, 11, 12, 16, 18 e 25
<b>B</b>	
Banco de dados	Diretriz 12
Benefício	Diretrizes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 24 e Anexos 1 e 2
<b>C</b>	
Capacitação	Diretrizes 7, 8, 11, 12, 23 e Anexos 1 e 2
Capaz (ver Aptos a dar consentimento informado)	Diretrizes 9, 10, 11, 12 e Anexos 1 e 2
Codificados	Diretrizes 11, 12 e 23
Cláusula de exclusão ( <i>opt-out</i> )	Diretrizes 11, 12 e 22
Coleta, Coletar	Diretrizes 4, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 20, 22, 24 e Anexo 2

Comitê de ética em pesquisa	Diretrizes 1, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 e Anexos 1, 2 e 3
Compartilhamento de benefícios	Diretrizes 2 e 8
Compartilhamento de dados	Diretrizes 7, 8, 12, 20, 22 e 24
Compensação	Diretrizes 4, 13, 14, 25 e Anexos 1 e 2
Compreensão	Diretrizes 4, 7, 9, 10 e 17
Confidencialidade	Diretrizes 4, 11, 12, 15, 18 e Anexos 1 e 2
Conflitos de interesse	Diretrizes 2, 4, 8, 9, 20, 23, 24, 25 e Anexos 1 e 2
Consentimento informado	Diretrizes 1, 4, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 23, 25 e Anexos 1 e 2
Consentimento informado amplo	Diretrizes 11, 12 e Anexo 2
Consentimento informado específico	Diretrizes 11 e 12
Controle	Diretrizes 3, 4, 5, 6, 11, 12, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 24 e Anexos 2 e 3
Controle de acesso	Diretriz 21
Cuidados de emergência	Diretriz 16
<b>D</b>	
Danos	Diretrizes 1, 4, 5, 9, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 24 e Anexos 1 e 2
Danos relacionados à pesquisa	Diretrizes 13, 14 e Anexo 2
Desenhos alternativos dos ensaios	Diretriz 20
Desastre	Diretriz 20 e Anexos 2 e 14
Dinheiro	Diretriz 13 e Anexos 1 e 2
Dispensa do consentimento informado	Diretrizes 9, 10, 12, 16, 17, 20 e 21
Dissenso	Diretriz 16
Distribuição equitativa	Diretrizes 2, 3, 10, 11, 12 e 20
Divulgação	Diretrizes 1, 11, 22, 24 e Anexos 2 e 3

**E**

Educação	Diretrizes 1, 2, 15 e Anexo 3
Em espécie	Diretriz 13
Engano, enganado	Diretriz 10
Ensaio clínico randomizado controlado	Diretriz 21
Envolvimento da comunidade	Diretrizes 2, 4, 7, 8, 11, 12, 16, 20 e Anexo 1
Estudos de longo prazo	Diretriz 9
Exposição	Diretrizes 5, 17, 18, 22, 25 e Anexos 1 e 2

**F**

Falsidade	Diretriz 9
Feto	Diretrizes 15, 18, 19 e Anexo 2
Folheto de informação	Diretriz 9

**G**

Gestão	Diretrizes 11, 12, 19, 22, 25 e Anexo 3
Governança	Diretrizes 11, 12 e 20
Guardião	Diretrizes 17, 21 e Anexo 1

**I**

Incentivos	Diretrizes 4, 13, 24 e Anexo 1
Indução indevida	Diretriz 13
Intervenção efetiva estabelecida	Diretriz 5
Intervenções	Diretrizes 1, 4, 5, 6, 8, 13, 14, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24 e Anexos 1, 2 e 3

**J**

Justiça	Diretrizes 1, 2, 8 e Anexo 3
---------	------------------------------

<b>L</b>	
Lactante	Diretrizes 3, 15, 18, 19 e Anexo 2
Locais com poucos recursos	Diretrizes 2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 20, 23 e 24
<b>M</b>	
Mãe	Diretrizes 17, 19 e Anexo 1
Material biológico	Diretrizes 11, 12 e Anexos 1 e 2
Mitigação	Diretrizes 4, 5, 20, 22 e 25
Modificação do consentimento informado	Diretrizes 9 e 10
Mulheres	Diretrizes 3, 7, 15, 18, 19, 23 e Anexos 2, 3 e 4
Grávidas	Diretrizes 3, 15, 17, 18, 19 e Anexos 1 e 2
<b>N</b>	
Não identificáveis	Diretriz 10
Necessidades de saúde	Diretrizes 1, 2, 3, 5, 6, 7, 16, 17, 18, 19, 20 e Anexo 2
<b>O</b>	
Objecção deliberada	Diretriz 17
Observacional	Diretriz 20
On-line	Diretrizes 7, 22 e Anexo 2
<i>Opt-out</i> (ver Cláusula de exclusão)	Diretrizes 11, 12 e 22
<b>P</b>	
Pagamento	Diretrizes 2, 13, 23 e Anexo 1
Pai	Diretrizes 17, 19 e Anexo 1
Parceria	Diretrizes 2, 7, 8, 11, 12, 23 e Anexo 3
Pequeno aumento acima do risco mínimo	Diretrizes 4, 5, 17 e 19

Permissão	Diretrizes 9, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 21, 22 e Anexo 1
Pesquisa de eficácia comparativa	Diretriz 5
Pesquisa multicêntrica	Diretriz 23
Pesquisa patrocinada externamente	Diretriz 23
Placebo	Diretrizes 4, 5, 9, 20 e 21
Prioridade de saúde	Diretriz 2
Privacidade	Diretrizes 17, 22, 24 e Anexos 1 e 2
Procedimentos	Diretrizes 2, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 23, 25 e Anexos 1 e 2
Protocolo	Diretrizes 1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25 e Anexos 1 e 2
Publicação	Diretrizes 4, 8, 22, 24, 25 e Anexos 1 e 3
<b>R</b>	
Razões científicas convincentes	Diretriz 5
Reabilitação	Diretriz 14 e Anexo 2
Reembolso	Diretriz 13
Relação dependente	Diretriz 9
Representante legalmente autorizado	Diretriz 10
Responsabilização pública	Diretrizes 4, 8, 12 e 24
Responsabilização (ver Responsabilização pública)	Diretrizes 4, 8, 12 e 24
Responsividade	Diretriz 2
Retirada	Diretrizes 10, 11, 16, 17 e 18
Retorno dos resultados	Diretrizes 11 e 12
Revisão acelerada	Diretriz 23

Revisão ética	Diretrizes 7, 8, 20, 23, 25 e Anexos 1, 3 e 4
Risco mínimo	Diretrizes 4, 5, 16, 17 e 19
Riscos	Diretrizes 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 e Anexos 1, 2 e 3
<b>S</b>	
Surto de doença	Diretriz 20
<b>T</b>	
Tecido residual	Diretriz 11
Termo de transferência de material (TTM)	Diretriz 11
Tratamento médico gratuito	Diretriz 14
<b>U</b>	
Uso de material biológico	Diretrizes 11 e 12
Uso secundário	Diretriz 12
<b>V</b>	
Valor científico	Diretrizes 1, 3, 4, 8, 12, 20, 23 e 24
Valor social	Diretrizes 1, 2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 16, 17, 19, 20, 23 e 24
Voluntário, voluntariedade	Diretrizes 3, 9, 15, 22 e 25
Vulnerável	Diretrizes 2 e 15



Polo JK - Trecho 01 Conjunto 03 Lote 06 - Parte  
 Santa Maria - Brasília - DF - CEP: 72.549-515  
 Tel.: 61 3552-4111 - quality@qualityeditora.com.br

Impresso no papel Offset 90 gr/m<sup>2</sup> (miolo)  
 Papel Supremo 250 gr/m<sup>2</sup> (capa)  
 Composto Myriad Pro 11 (texto)  
 Brasília-DF



ISBN 978-929036093-3



9 789290 360933