

Cadernos de **Ética** em **Pesquisa**



**Conselho
Nacional
de Saúde**

Índice

Análise

O sistema CEP/CONEP	4
---------------------------	---

Opinião

Considerações sobre o uso de placebo

por Marisa Palacios	14
---------------------------	----

O placebo em pesquisas psiquiátricas

por Elisaldo A. Carlini	16
-------------------------------	----

Dúvidas?

A CONEP responde	18
------------------------	----

Anexos

Registros de CEPs	19
-------------------------	----

Documentos

Instrução Normativa n ^o 8 e 9	27
--	----

Anexo a Instrução Normativa n ^o 9	28
--	----

Ética? Isso é Coisa de Filósofo.

Por William Saad Hossne

Ética na política, ética na cultura, ética na ciência, ética na arte, ética nos esportes, ética empresarial, ética industrial, ambição e ética, ética de governo, ética...

Cada vez mais se fala, se escreve e se invoca a ética.

Entre outros motivos, dois, não excludentes, parecem plausíveis: de um lado, a cada dia afloram deslizos éticos, muitas vezes graves, nas diversas atividades humanas; de outro lado, progressivamente se desenvolve o sentimento de cidadania, calca-dô na ética.

Falar, escrever, discutir, invocar e reivindicar comportamentos eticamente adequados guarda, porém, grande distância com o agir eticamente.

À menor contrariedade aos desejos pessoais ou corporativos, ao menor questionamento ético de determinada atitude, reage-se. Reage o político, o homem público, o pesquisador, o dirigente de qualquer natureza e também o próprio cidadão.

Emblemática é a resposta de um dirigente de esporte, ao ser questionado sobre o componente ético de determinada atitude por ele tomada: "Ética? Isso é coisa de filósofo".

Embora dita, ao menos aparentemente em tom depreciativo, a frase não é das mais agressivas e julgo que pode até ser analisada

sob um prisma menos negativo.

Afinal, já no século IV a.C., Dionísio, o tirano, ao enviar Platão ao mercado de escravos de Egina, também disse ao capitão do navio:

"Não se preocupe – ele é tão filósofo que nem perceberá."

Hoje em dia, a tônica é tentar desqualificar o outro, apelando-se para outro tipo de rótulo: xiita, esquerdista, direitista, neoliberal, comunista (já saiu de moda), obscurantista ou outro "ista". Antes fosse "filósofo" o rótulo.

Voltemos à frase "Ética? Isso é coisa de filósofo".

Analisada sob outro prisma, a frase pode ser considerada até procedente.

Se não vejamos: a característica que diferencia o homem dos demais animais é a sua capacidade inata de fazer perguntas diante dos fenômenos da natureza. Ora, fazer perguntas é próprio de quem filosofa; fazer perguntas é o grande segredo para obter as respostas; às vezes é mais difícil saber formular a pergunta do que obter a resposta.

Neste sentido todos nós somos filósofos. É óbvio que (para felicidade da humanidade) existiram, existem e existirão também os Filósofos.

Portanto se todos nós somos filósofos, a Ética é de fato "coisa de todos nós, filósofos", ainda bem.

O Sistema CEP/CONEP

[*] Este documento foi elaborado por Corina Bontempo de Freitas e Mirian Lobo.

Documento elaborado pela secretaria executiva da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa avalia, ponto a ponto, o trabalho realizado pela CONEP entre 1997 e 2000*

A partir de 1995 o Conselho Nacional de Saúde identificou a necessidade de construir um sistema capaz de acompanhar as pesquisas em seres humanos no País e em outubro de 1996 foram aprovadas as “Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos”, consignadas na Resolução CNS 196/96.

Essa resolução define a abrangência da norma e orienta sobre aspectos éticos a serem observados nos protocolos de pesquisa, contempla ainda aspectos operacionais quanto à estruturação de um sistema em rede, para acompanhamento da ética na pesquisa. Cria instâncias institucionais – os CEP’s – e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, estabelecendo as respectivas atribuições e o fluxo de aprovação de projetos.

Dessa forma pode-se avaliar o trabalho, após quatro anos, quanto à estruturação e ao desempenho do sistema.

Estruturação do sistema de acompanhamento da ética na pesquisa envolvendo seres humanos

A partir de 1997 começaram a se formar os Comitês de Ética em Pesquisa, conforme mostra o Gráfico 1. Até o final de 2000, 324 instituições solicitaram o registro e 287 CEPs foram aprovados por estarem de acordo com a Resolução 196/96.

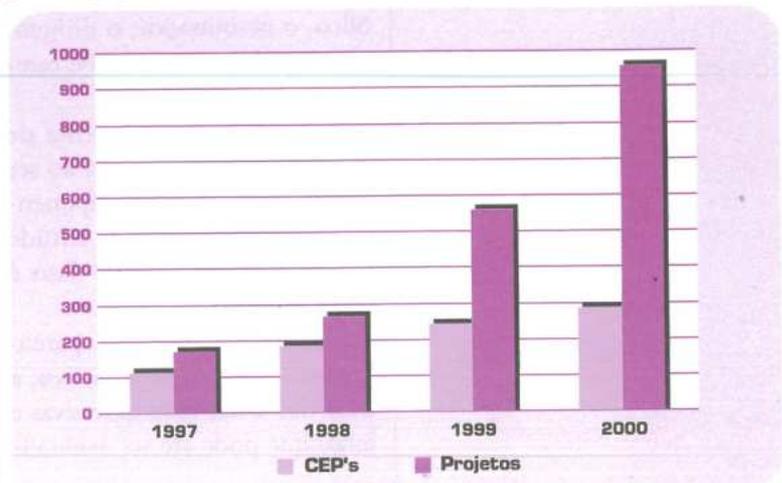
Note-se a surpreendente adesão à proposta, com participação direta de 3.564 pessoas nos CEPs (média de 11 membros por Comitê).

Em março de 2000 foi feito recadastramento dos CEPs já registrados, via Disque-Saúde, visando a identificação das condições para o funcionamento dos mesmos. Foram identificadas dificuldades operacionais principalmente quanto a condições físicas e de recursos humanos. Os dados foram discutidos com os coordenadores no I Encontro Nacional de CEPs, em agosto/2000.

A CONEP foi composta inicialmente pelos membros do Grupo Executivo de Trabalho designado pelo CNS para revisão das normas de 88, e em seis meses promoveu a escolha definitiva, pelo Conselho Nacional de Saúde, dos membros a comporem o colegiado, conforme

Gráfico 1

Evolução do número de CEPs registrados e de projetos encaminhados à CONEP 1997 à 2000



Fonte: CONEP

processo definido na Resolução 196. A nova equipe iniciou suas atividades em agosto de 97. Em 2000, tendo solicitado afastamento o representante da área de gestão do MS (do Conasems) foi substituído por representante do Departamento de Ciência e Tecnologia - DECIT/Secretaria de Políticas de Saúde -SPS.

Desde 97 a CONEP vem se reunindo mensalmente, com exceção dos meses de janeiro de cada ano. Assim, em 2000, foram realizadas 11 reuniões.

O desempenho do sistema

Abrangência

Com o desenvolvimento do sistema e o funcionamento regular dos CEPs, os projetos de áreas temáticas especiais, captados pelos CEPs e apreciados na CONEP, foram ano a ano aumentando. A CONEP recebeu no ano de 2000, 958 projetos, provenientes dos CEPs, correspondendo a um aumento de 71% em relação ao ano anterior. Ver gráfico 2. Tal aumento corresponde também, sem dúvida, a um fantástico incremento de projetos da indústria farmacêutica no país. Observou-se um aumento de projetos da área de cooperação estrangeira de quase 100% em relação a 99, sendo que 88% deles envolveram novos fármacos. De 97 a 2000 houve um aumento de seis vezes no número de projetos.

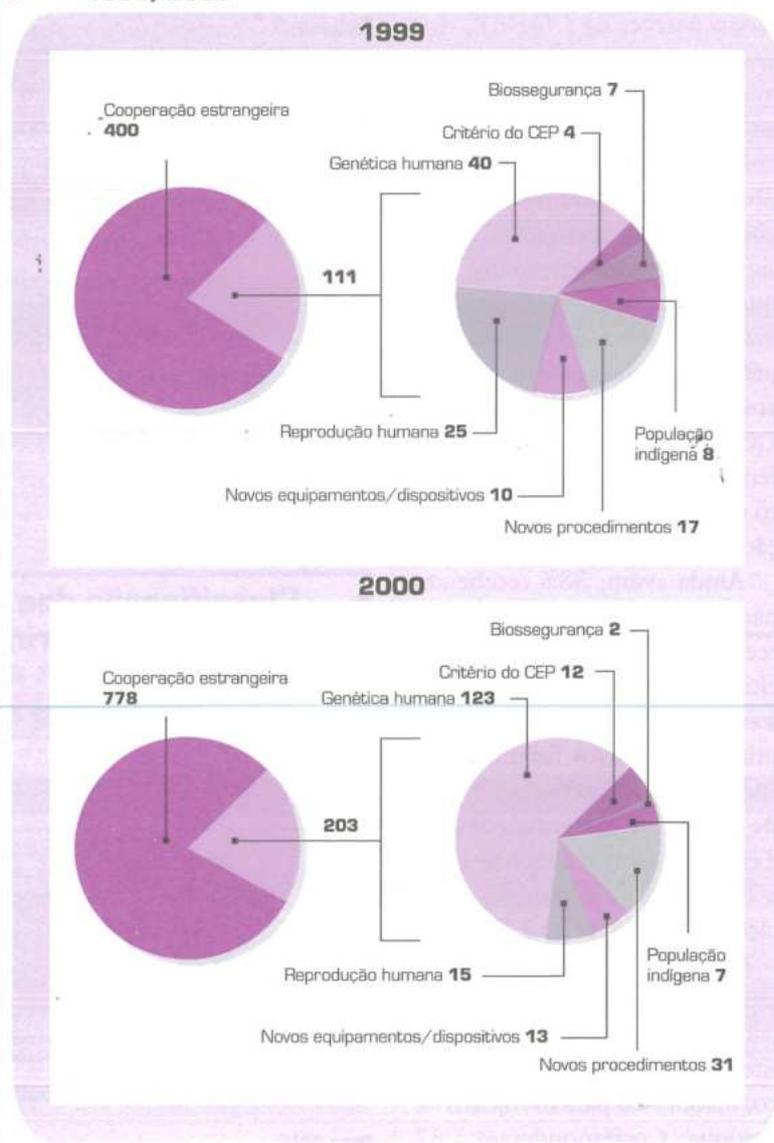
Observa-se também uma proporção cada vez maior de projetos da área de genética humana, que corresponderam a 12,8% dos projetos enviados a CONEP no ano de 2000.

O número total de projetos com entrada nos diversos CEPs poderá ser obtido após recebimento dos relatórios anuais, já que a proposta de formação de banco de dados de todo o sistema, on line, não está ainda concluída.

Ao se analisar o perfil dos patrocinadores dos projetos apreciados na CONEP observou-se que a grande maioria é financiada pela indústria farmacêutica (92%) – Tabela 1. Na verdade a indústria farmacêutica participou do processo desde a revisão das

Gráfico 2

Classificação dos projetos apreciados na CONEP por área temática 1999/2000



Fonte: CONEP

normas e aderiu imediatamente, refletindo na forte captação de projetos incluídos na legislação sanitária (novos fármacos).

Ressalte-se a inclusão de projetos financiados pelos National Institutes of Health dos EUA (12 em 2000), órgão que exige documento de aprovação ética para liberação do *grant* solicitado.

Qualidade ética

Comparando-se a classificação dos projetos ao receberem o primeiro parecer na CONEP, viu-se que, em 2000, 59% foram de início aprovados, contra 40% no ano anterior (Gráfico 3). Conclui-se que maior número de protocolos chegaram em condições de serem aprovados, o que significou maior adesão dos pesquisadores às normas e análise mais cuidadosa dos protocolos pelos CEPs. Esses foram dois focos da estratégia de trabalho da CONEP durante todo o ano, tendo sido alcançado um aumento de qualidade de 50% em relação ao ano anterior.

Ainda assim, 38% receberam parecer com pendências de esclarecimentos ou modificações solicitadas pela Comissão, visando torná-los eticamente aceitáveis. Os principais motivos foram: a não apresentação de aprovação no país de origem e inadequações do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os motivos estão elencados nas tabelas 2, 3 e 4.

Três por cento dos projetos foram considerados definitivamente não aprovados, por envolverem situações de abusos éticos e riscos inaceitáveis para os sujeitos de pesquisa. Corresponderam a 32

protocolos de 17 estudos diferentes (alguns multicêntricos). A maioria propunha que parte dos sujeitos recebesse placebo, ao invés do tratamento padrão estabelecido para o problema (11); outros não foram aprovados por haver preponderância de riscos sobre os possíveis benefícios (3); por não existirem estudos de fases anteriores (2) e por metodologia inadequada (1).

Ressalte-se que o aumento de projetos não aprovados em relação a 99 (6), foi relacionado ao uso de placebo em pesquisa clínica de novos fármacos, na maioria das vezes envolvendo populações vulneráveis, como portadores de doenças mentais. Isto ocorria justamente quando todo o mundo discutia alterações na Declaração de Helsinque e, em outubro/2000, aprovava texto

Tabela 1

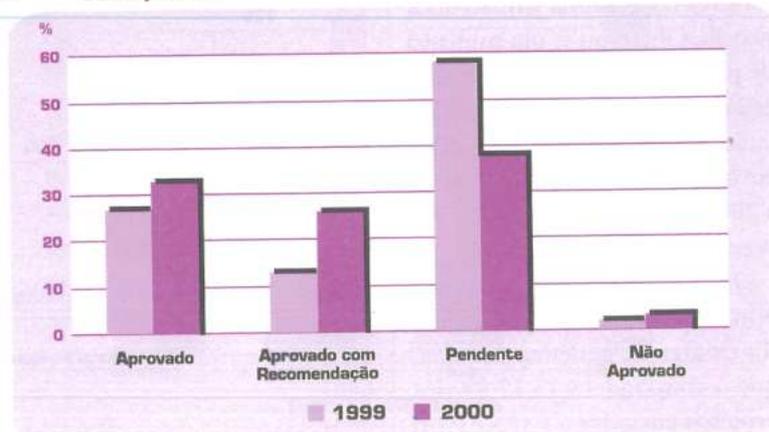
Projetos de áreas temáticas especiais por patrocinadores 2000

PATROCINADORES	N ^o	%
Indústria Farmacêutica	730	76,2
National Institutes Of Health/EUA	13	1,4
Outros	61	6,4
Sem patrocínio	154	17,0
TOTAL DE PROJETOS:	958	100

Fonte: CONEP

Gráfico 3

Classificação dos projetos apreciados na CONEP no primeiro parecer 1999/2000



Fonte: CONEP

Tabela 2

Projetos apreciados na CONEP/motivos citados nos pareceres pendentes/referências da Resolução CNS 196/96 1999/2000

(Em %)

MOTIVOS	1999	2000
Protocolo incompleto/informações incompletas (VI, 1 a 5)	89	80
TCLE inadequado (IV, 1 a 3)	66	77
Falta intervenção para melhor cuidado do sujeito (III.1.b e c, III.3.p)	29	12
N ^o de sujeitos não definido (VI.3.a)	21	2
Falta relação de centros envolvidos (VI.2.h)	13	17
Acesso à continuidade do tratamento não assegurado (III.3.p)	10	8
Informação incompleta de fases anteriores (pré-clínica ou clínica) (VI.2.b)	12	12
Cláusula restrita a publicação (VI.2.m e IX.2.f)	6	8
Períodos de wash-out ou uso de placebo sem justificativa e análise crítica de risco (III.3.f)	5	8
Orçamento incompleto/inadequado (VI.2.j)	5	10
Falta análise de risco/benefício (III.1.b)	5	5
Uso de material biológico para outros fins (III.3.t)	5	13
Necessidade de esclarecimentos/informações incompletas	-	35
Outros motivos/ necessidades de esclarecimentos	46	15
Percentual de Protocolos com 1^a parecer pendente:	58%	38%

N^o Pareceres pendentes: 1999 = 268 e 2000 = 327

Fonte: CONEP

Tabela 3

Projetos apreciados na CONEP e não aprovados/motivos citados nos pareceres 2000

MOTIVOS	N ^o	%
Uso não justificável de placebo (Res. 196-III.3.f)	11	65
Preponderância de risco/ônus sobre benefícios (Res.196. III.3.d)	3	17
Estudo de fases anteriores não realizados (Res. 196 - III.b) (Res. 251.IV.1.a)	2	12
Metodologia inadequada, sem caracterização de amostra, com resultados sem relevância (Res. 196.III.3.a - III.3.e)	1	6
Total:	17	100%

Obs.: 17 protocolos diferentes apresentados por 32 Centros

Fonte: CONEP

Tabela 4

Deficiências dos TCLE especificadas nos pareceres pendentes 1999/2000

(Em %)

DEFICIÊNCIAS	1999	2000
Ausência de nome/endereço pesquisador	52	15
Linguagem pouco acessível/pouco clara	26	33
Sem menção de ressarcimento/inadequado	21	24
Informações de risco incompletas/inadequadas	19	28
Indenização por danos não mencionada ou inadequada	15	33
Versão final não apresentada	14	11
Outras informações incompletas	8	37
Sem consentimento responsável (grupo vulnerável)	4	-
Folha de assinaturas separada de texto do TCLE	-	7
Percentual de projetos pendentes com termo de consentimento inadequado:	66%	77%

Obs.: Os motivos não são mutuamente excludentes (vários motivos são apontados num mesmo projeto)

Fonte: CONEP

claramente proibitivo em relação ao uso do placebo, frente a tratamentos possíveis e cientificamente aceitos.

Acompanhamento

Um dos aspectos mais importantes do acompanhamento das pesquisas corresponde à vigilância de eventos adversos de drogas em teste, principalmente os classificados como graves. Desde o início de 2000 a CONEP vem monitorando as notificações de eventos adversos graves, solicitando posicionamentos aos pesquisadores responsáveis quanto a medidas de proteção dos sujeitos da pesquisa e apreciação do CEP institucional, enviando-as a seguir, à ANVS. Observou-se evolução favorável na qualidade das notificações, que passaram a incluir as condutas do pesquisador e do CEP, oportunizando assim

a efetivação de medidas de segurança para os sujeitos da pesquisa. Na tabela 5 estão relacionadas as instituições que enviaram notificação à CONEP. Outras formas de acompanhamento dos projetos refere-se a análise de emendas, adendos e extensões de protocolos previamente aprovados, além de notificações de encerramento e comunicações de publicação. Também os CEPs acompanham os relatórios parciais e finais das pesquisas.

Agilidade

Foram estabelecidos indicadores de tramitação dos projetos, já que uma das principais queixas dos interessados nos protocolos era a de morosidade no processo de aprovação - tabela 6. Observou-se que em 2000 apenas cerca de 52,5% dos protocolos foram aprovados nos CEPs

em menos de 30 dias. A situação continuou semelhante nos dois últimos anos e deve ser cuidadosamente analisada nos Comitês locais. Isto poderia ser explicado pela ocorrência alta de pendências nos protocolos apreciados, exigindo novas manifestações dos pesquisadores em resposta ao CEP, além de dificuldades operacionais.

Por outro lado, também o período de trânsito do projeto do CEP (após aprovação) até a CONEP (em caso de áreas temáticas especiais) tem também sido injustificadamente grande, embora com uma pequena melhora em relação a 1999. Tal fato pode estar refletindo deficiência de estrutura e condições de funcionalidade dos Comitês locais, que necessitam receber maior apoio institucional, para garantir procedimentos operacionais básicos.

Tabela 5

Instituições que relataram eventos adversos em pesquisa clínica 2000

N ^o ORDEM	INSTITUIÇÕES	UF	OCORRÊNCIAS ENVIADAS
01	UNIFESP	SP	62
02	ISCOMPA	RS	31
03	PUCRS	RS	27
04	HC/UFPR	PR	26
05	UFGO	GO	20
06	HUCFF/UFRJ	RJ	19
07	HCPA	RS	12
08	HCFMRP/USP	SP	10
09	UFMG	MG	08
10	FIOCRUZ	RJ	07
11	INSTITUTO CARDIOLÓGICO	RS	06
12	HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS	PR	05
13	HCFM/USP	SP	04
14	ALBERT EINSTEIN	SP	03
15	UNESP/BOTUCATU	SP	03
16	SÍRIO LIBANÊS	SP	02
17	DANTE PAZZANESE	SP	02
18	FHDF	DF	02
19	INCA	RJ	02
20	EMÍLIO RIBAS	SP	02
21	FACULDADE DE MEDICINA ABC	SP	02
22	UNICAMP	SP	02
23	HOSPITAL FELÍCIO ROCHO	MG	01
24	HOSPITAL SOCOR	MG	01
25	HOSPITAL DOS SERVIDORES DO ESTADO	RJ	01
26	COMPLEXO HOSPITALAR HELIÓPOLIS	SP	01
27	CRT/DST/AIDS	SP	01
TOTAL :			262

Obs.: Primeiro Registro 09/04/99. De abril à dezembro de 1999 62 REA /De janeiro à dezembro de 2000 263 REA

Fonte: CONEP

Tabela 6

Tramitação de projetos de áreas temáticas especiais 1999/2000

INDICADORES DE TRAMITAÇÃO	1999	2000
Proporção de projetos aprovados no CEP em até 30 dias	47,5%	52,5%
Proporção de projetos com período de trânsito do CEP para a CONEP de até 30 dias	46,0%	55,0%
Proporção de projetos apreciados na CONEP em até 60 dias	93,8%	93,9%
Proporção de projetos com aprovação final na CONEP em até 60 dias	52,4%	74,3%

Fonte: CONEP

Quanto à tramitação na CONEP, observou-se que 94 % dos projetos recebidos foram apreciados dentro dos 60 dias regulamentares e 74 % receberam aprovação final nesse prazo. A diferença é explicada por deficiências nos protocolos pois boa parte não reunia condições de aprovação na oportunidade da primeira apreciação, fazendo com que houvesse pendências e necessidade de aguardar respostas dos pesquisadores, que muitas vezes também demoraram muito. De toda forma alcançou-se uma maior agilidade na aprovação dos protocolos, com aumento de 40% nos aprovados na CONEP em menos de 60 dias em relação a 1999. Ressalte-se que essa melhora é resultado do trabalho tanto nos CEP (envio de protocolos já adequados) quanto na CONEP (apreciação inicial quase sempre dentro de 30 dias).

Atividades educativas normativas

A partir da Resolução 196/96 a CONEP assumindo suas atribuições de caráter normativo e educativo, vem elaborando nor-

mas complementares para áreas temáticas especiais, com prioridade para as de maior demanda. Assim foram aprovadas no CNS e estão sendo a base para a apreciação ética dos protocolos, as resoluções complementares relacionadas na tabela 7.

Normas para duas outras áreas estão sendo desenvolvidas, para pesquisa com novos equipamentos e dispositivos para a saúde, junto à Anvisa e já como proposta para o Mercosul, e também sobre manipulações genéticas, em parceria com a CTNBio.

A CONEP vem publicando os Cadernos de Ética em Pesquisa desde julho de 1998, com o apoio financeiro da Coordenação de DST/AIDS e Abrasco. Já foram distribuídos 6 volumes (três em 2000). Esta tem sido a principal via de contato com os CEPs, funcionando como instrumento educativo e como espaço de discussão de pontos de vista diversos.

Foi também editada uma publicação bilingue, português-inglês, contendo as resoluções do CNS pertinentes à ética em pesquisa, distribuída aos CEPs, em

presas farmacêuticas, órgãos internacionais, etc.

Folders, divulgando o sistema de acompanhamento da ética nas pesquisas, citando as diversas instâncias como o CNS, CONEP, DECIT e CEPs, foi distribuído em diversos eventos, inclusive na 11ª Conferência Nacional de Saúde.

Visando maior apoio aos diversos usuários foi construída uma página na Internet, onde estão disponibilizadas informações básicas, resoluções e documentos de referência: <http://conselho.saude.gov.br>, entrando em Comissões e em Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Constituíram importantes foruns de discussão os Encontros Regionais de Integração dos CEPs para as regiões Centro Oeste, Sudeste e Sul, além do de São Paulo (interior). O próximo está marcado para a região Nordeste. Em dezembro/2000 foi realizado o I Encontro de Representantes de Usuários em CEPs da Cidade de São Paulo, com apoio da CONEP, CRT/Aids e Cremesp, e ainda um curso sobre ética em pesquisa em

Manaus, para estados da região (AM, AC e RR) como parte de plano de ação do Planorte-DECIT/SPS/MS.

Grande esforço tem sido feito para atendimento a convites para eventos realizados pelos mais diversos setores envolvidos com pesquisas em seres humanos, com a participação do Coordenador Dr. William Saad Hossne

(conferências e palestras), membros da CONEP e da Secretaria Executiva, além de membros de CEPs institucionais. Mesmo não sendo possível a quantificação de eventos programados pelos diversos Comitês, tem sido intensa a iniciativa das instituições na organização de cursos e seminários, resultado da grande mobilização alcançada com o funcio-

namento do sistema no país.

Em agosto/2000, num esforço conjunto do CNS, DECIT/SPS e CEPs institucionais foi realizado o I Encontro Nacional de Comitês de Ética em Pesquisa, que reuniu 252 pessoas de todo o país. Na ocasião foi feito um balanço dos avanços obtidos na estruturação e funcionamento do sistema, incluindo discussão sobre os principais dilemas presentes nos protocolos e fatores de sucesso ou fracasso dos CEPs.

Deve ser citada ainda a participação brasileira em eventos internacionais (Reunião das Comissões Nacionais dos Países da Comunidade Européia em 1998,) III e V Congresso Mundial de Bioética (1996 e 2000), tendo sido escolhido o Brasil para sediar o VI Congresso Mundial. Na ocasião será realizada a Reunião Internacional das Comissões Nacionais de Bioética, a ser presidida pelo Coordenador da CONEP. Cita-se ainda a participação em eventos na Argentina - Bioeticlatina e Reunião Nacional dos Comitês de Bioética da Argentina, em setembro de 2000, dentre outros eventos internacionais com participação de membros da CONEP ou de CEPs.

Desenvolvimento institucional

Está sendo preparado um sistema informatizado *on line*, interligando os CEPs com a CONEP, com banco de dados único, possibilitando o registro do protocolo pelo próprio pesquisador e consultas dos diversos usuários: pesquisadores, CEPs, CONEP e público em geral.

Tabela 7

ANO	RESOLUÇÃO	OBSERVAÇÃO
1997	Resolução CNS 251/97	Contempla a norma complementar para a área temática especial de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos e delega aos CEPs a análise final dos projetos exclusivos dessa área, que deixa de ser especial.
1999	Resolução CNS 292/99	Estabelece normas específicas para a aprovação de protocolos de pesquisa com cooperação estrangeira, mantendo o requisito de aprovação final pela CONEP, após aprovação do CEP.
2000	Resolução CNS 303/00	Contempla norma complementar para a área de Reprodução Humana, estabelecendo sub áreas que devem ser analisadas na Conep e delegando aos CEPs a análise de outros projetos da área temática.
2000	Resolução CNS 304/00	Contempla norma complementar para a área de Pesquisas em Povos Indígenas.

Conclusões/recomendações

Tal proposta vem sendo desenvolvida em parceria com o DATASUS, estando em fase de finalização da primeira etapa de entrada dos dados via Internet. A segunda etapa constará da preparação do banco de dados para recebimento de dados suplementares e para as consultas dos diversos interessados (disponibilização seletiva de dados). Tal sistema contribuirá para a universalização da apreciação prévia das pesquisas, a agilização dos procedimentos de aprovação e a descentralização das atividades. Infelizmente o processo de construção do programa mostrou-se mais complexo e demorado que o esperado, mas deve constituir, na verdade, prioridade máxima para o desenvolvimento do sistema CEPs - CONEP.

O Ministério da Saúde vem oferecendo o apoio para a estruturação da Secretaria Executiva, visando acompanhar o crescimento do sistema. Verifica-se a necessidade de maior mobilização das diretorias das instituições para provimento das condições básicas para melhor funcionamento dos CEPs.

Ao final de 4 anos de trabalho pode-se identificar o estabelecimento de uma nova mentalidade com relação às pesquisas com seres humanos no país, verificado tanto pela ampla adesão na implantação de um sistema de acompanhamento dos projetos, descentralizado em cerca de 300 CEPs e com grande grau de integração através da CONEP, quanto pelos resultados práticos e concretos da ação dessas instâncias.

Com base no número de projetos recebidos na CONEP (958 no ano de 2000) correspondendo a uma estimativa de 10 % dos projetos apreciados nos CEPs, pode-se inferir que o sistema teria captado cerca de 10.000 projetos de pesquisa envolvendo seres humanos no último ano,

A eficácia do sistema também pode ser avaliada pelo seu papel protetor, considerando os diversos atores: os sujeitos, os pesquisadores, os patrocinadores e o próprio governo. Enquanto em diversos países são denunciados abusos escandalosos, mobilizando a opinião pública mundial, tem-se verificado que o Brasil está

fora da relação de locais onde a falta de normas e estruturas de controle social leva a exploração de populações mais vulneráveis. Assim, pode-se citar que no Brasil não foram realizados alguns protocolos de pesquisa relacionados a HIV/Aids denunciados como abusivos nos últimos 2 anos e que mobilizaram os bioeticistas a nível mundial. Ao contrário, temos exemplos de projetos modificados pela ação de CEPs e da CONEP, realizados com o mesmo nível de proteção oferecido aos sujeitos de países do primeiro mundo. O mesmo ocorreu em relação a reportagens de grande repercussão do jornal *Washington Post*, onde é demonstrada a busca de países em desenvolvimento, com sistemas fracos de controle, para realização de pesquisas que são cada vez mais difíceis de serem aceitas nos países desenvolvidos, incluindo os inúmeros abusos identificados. O Brasil é citado entre os países de maior interesse da indústria farmacêutica para realização de testes clínicos de novas drogas, com aumento da procura de cerca 500% na última década. No entanto, não foram cita-

dos projetos abusivos aqui aceitos ou desenvolvidos, como ocorreu com outros países (Argentina, México, África do Sul, China, Hungria, etc), comprometendo cientistas e órgãos regulatórios.

Prioridades para 2001

Sem dúvida a avaliação mostra a evolução favorável na qualidade e agilidade do funcionamento da rede. Aponta também as principais dificuldades e os pontos prioritários a serem trabalhados, com vistas a diminuição de resistências às normas e atendimento a expectativas da parte de patrocinadores e pesquisadores da área de testes de novos medicamentos, principalmente quanto a prazos e a alguns procedimentos para aprovação dos projetos.

Assim pode-se elencar os seguintes objetivos gerais que deverão nortear as atividades da Comissão para 2001.

1 aumentar a abrangência do sistema, ou seja, a capacidade de captar projetos de áreas diversas para apreciação nos CEPs;

2 promover a atuação integrada dos CEPs com critérios e procedimentos comuns;

3 sensibilizar as instituições no sentido de oferecer as condições mínimas estruturais para funcionamento dos CEPs, visando agilidade e qualidade nos trabalhos;

4 rever as responsabilidades dos componentes do sistema CEPs - CONEP e a integração com CNS, DECIT e outros órgãos como a ANVS (acompanhamento dos eventos adversos), FUNASA e FUNAI (pesquisas em áreas indígenas), etc;

5 sensibilizar os órgãos de fomento e de publicações científicas para a exigência de aprovação ética dos projetos a serem financiados ou publicados;

6 promover maior interação com o público, usuários de serviços de saúde, pesquisadores e patrocinadores, com transparência e agilidade.

Para alcançar esses objetivos algumas estratégias e atividades foram programadas, visando o aprimoramento do sistema e a progressão de sua descentralização:

1 Prioridade absoluta para a finalização e lançamento do SISCOPEP - sistema informatizado via internet, para registro de pesquisas pelos próprios pesquisadores, visando facilitar a

captação universal, isto é, que todos os projetos envolvendo seres humanos sejam apresentados previamente para apreciação nos CEPs, além de efetivação do controle social através de consultas dos diversos usuários. Tal sistema permitirá também uma descentralização seletiva, com diminuição do número de protocolos dependentes da apreciação da CONEP.

2 Desenvolver projeto de apoio à capacitação dos CEPs, considerando as questões operacionais e a fundamentação para tomada de decisões na apreciação dos protocolos.

3 Implementar um programa de acompanhamento/avaliação do sistema CEPs - CONEP, incluindo visitas interpares à rede de CEPs.

4 Promover eventos com participação dos setores da sociedade interessados, incluindo pesquisadores, patrocinadores, instituições de ciência e tecnologia, usuários e órgãos de divulgação científica.

Em breve estaremos divulgando o cronograma das atividades para que os CEPs possam se preparar e participar.

Considerações Sobre o Uso de Placebo

Por Marisa Palacios

Marisa Palacios é professora-adjunta da UFRJ, presidente do CEP do Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva da UFRJ e membro da CONEP

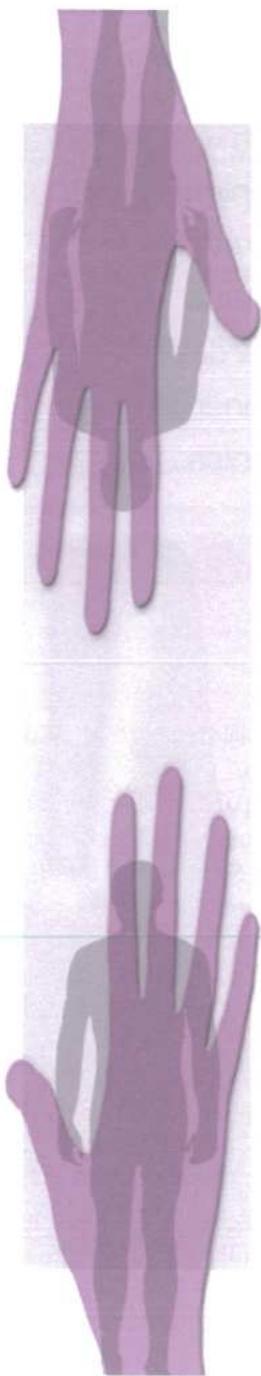
O uso do placebo em pesquisas clínicas em psiquiatria possui dois aspectos para os quais é importante chamar a atenção, sendo um comum a qualquer ensaio clínico para teste de novos medicamentos, não importando a especialidade médica e o outro relacionado à polêmica questão da vulnerabilidade do paciente psiquiátrico. A articulação desses dois aspectos é o que confere ao tema do placebo na psiquiatria uma importância crítica.

A regulamentação brasileira sobre a utilização de placebos em testes de medicamentos é muito clara e a restringe aos casos em que não haja tratamento medicamentoso comprovado). Embora alguns pesquisadores brasileiros pretendam justificar o uso do placebo para a comprovação da eficácia de novas drogas o que, do ponto de vista científico não é errado, do ponto de vista moral não se justifica, já que não faz sentido privar alguém de um tratamento que normalmente ele receberia caso não estivesse participando do projeto de pesquisa. Esta foi uma prática comum, como, aliás, assinalou Morin ao dizer que o desenvolvimento científico ocorreu obedecendo-se a uma única ética - a do conhecimento (Morin, 1996: 10). Nos dias de hoje, é duvidoso acreditar que qualquer um de nós permitisse que um filho participasse como cobaia de um projeto de

pesquisa em que houvesse a possibilidade de ele não receber pelo menos o melhor tratamento existente. Se não permitiríamos que nossos filhos participassem, porque devemos aceitar a possibilidade de que filhos de outros participem?

A questão da vulnerabilidade é crucial uma vez que os distúrbios psiquiátricos não são todos iguais, não afetam da mesma maneira a capacidade de decisão dos sujeitos. Há que se ter muito cuidado para se encontrar uma justa medida entre duas posições igualmente defensáveis: uma que defende que os distúrbios psiquiátricos levam à incapacidade de decisão autônoma e a outra que defende a autonomia plena (no que diz respeito a decisão sobre participar de pesquisa) dos sujeitos independentemente da gravidade da doença. A primeira é justificada pela preocupação em proteger o paciente/sujeito da pesquisa e privilegia a ponderação positiva entre riscos e benefícios como valor determinante da inclusão de pacientes em um protocolo de pesquisa. A segunda justifica-se pelo horror a violência que representaria submeter um ser humano a uma pesquisa contra sua vontade ou sem que o sujeito tome conhecimento. Embora esses argumentos sejam legítimos, ambas implicam em riscos. Na primeira há o risco de tornar o paciente um objeto

Parece que quanto mais vulnerável é a população, mais longe de nós próprios ela está e mais longe de ser considerada humana



desprovido de qualquer capacidade de autodeterminação.

Tomemos outro exemplo extremo, apenas para facilitar nossa reflexão: imaginemos uma situação em que pretenda-se a inclusão de um parente, amigo ou colega, que faça seu primeiro episódio de depressão em um protocolo com uma nova droga sem que ele/ela sequer seja consultada/o. No outro extremo, podemos imaginar este mesmo parente ou amigo que, em função de sua condição patológica aceite participar de uma pesquisa com riscos efetivos e desnecessários para sua integridade. Com isso estamos ressaltando não a incapacidade de tomar decisões mas sim a necessidade de considerar que é uma população que possui características especiais e que é preciso tomar alguns cuidados para sua proteção. Daí o cuidado e a responsabilidade, não só dos médicos envolvidos na pesquisa, mas também dos comitês de ética em pesquisa quando da apreciação de protocolos que envolvam populações vulneráveis.

Internacionalmente o debate em torno do uso do placebo e a insistência de alguns grupos em seu uso estão referidos justamente às populações vulneráveis. Um exemplo que chocou a comunidade internacional foi o uso de placebo em mulheres grávidas portadoras de HIV, em pesqui-

Se não permitiríamos que nossos filhos participassem, porque devemos aceitar a possibilidade de que filhos de outros participem?

sas conduzidas por pesquisadores americanos em países do terceiro mundo. Parece que quanto mais vulnerável é a população, mais longe de nós próprios ela está e mais longe de ser considerada humana. Assim é a população de “doentes mentais” tradicionalmente mantida em asilos e cobaias históricos das experimentações em humanos. Esse é o substrato do preconceito e da discriminação que foram responsáveis pelos horrores dos campos de extermínio na Segunda Guerra e tantos outros horrores cotidianos em diversas partes do mundo onde a intolerância e as desigualdades campeiam.

O Placebo em Pesquisa Psiquiátrica

Por Elisaldo A. Carlini

Elisaldo A. Carlini é professor titular de Psicofarmacologia do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo

Placebo, segundo o Dicionário Hooper's Medical Dictionary, significa: *"qualificativo dado a toda medicação prescrita mais para agradar o doente do que para lhe ser útil"*.

É um tema que muito facilmente ganha tonalidades emocionais e ideológicas: *"Você daria um placebo para sua filhinha? ou, 'Você daria para sua filhinha um medicamento inativo dado que ele foi inadequadamente investigado, sem controles rigorosos?"*

Esta maneira de abordar um tema, exigindo respostas *sim* ou *não* faz até lembrar a fase lapidar para definir tais situações: *"você ainda bate na sua mãe"*.

Com certeza existem dois marcos históricos sobre o assunto ética em pesquisa: "Celsus, no livro *De Medicina*, escrito no ano 25 d.C. Este famoso médico romano aprovou expressamente as vivisseções de criminosos realizados no séc. III a. C. pela escola egípcia de Alexandria, com as seguintes palavras: *"não é cruel infligir sofrimento em criminosos, os quais poderão vir a beneficiar multidões de pessoas inocentes ao longo dos séculos"* e, quase dois mil anos mais tarde Claude Bernard, no século XIX, estabeleceu o que podemos chamar o primeiro grande princípio de ética em experimentação clínica, ao dizer: *"o princípio da moralidade médica e cirúrgica consiste em nunca executar no homem uma*

experiência que possa produzir nele malefício de qualquer espécie, mesmo que o resultado possa ser altamente vantajoso para ciência, isto é, para a saúde de outros".

Cabe ainda lembrar o que possivelmente seria a primeira definição de placebo. Coube a Platão em a *República*: *"uma mentira é útil somente como uma medicina para o homem. O uso de tal medicina deveria ser restrita aos médicos"*.

Em síntese, o uso do placebo em pesquisa situa-se, do ponto de vista ético, entre dois extremos que poderiam ser definidos pelas afirmações acima.

Óbvio então que o polêmico assunto do uso de placebo em psiquiatria, que inclusive recebeu recente editorial na revista *Science* 21 April 2000 Vol. 288 (*Are Placebo-Controlled Drug Trials Ethical?*), precisa ser encarado sem maniqueísmos e dentro de uma abordagem eminentemente técnica.

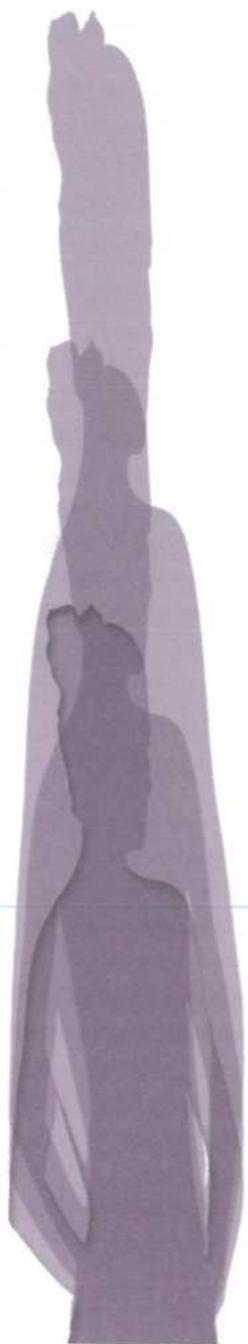
Em 1986 dirigi reunião sobre este assunto sendo publicado um livro a respeito (*Pesquisa Fármaco-Clinicas no Brasil: Ética e Normatização* - AFIP, São Paulo, 1988). Quinze anos depois o assunto volta à baila, tanto que várias sociedades científicas sociliteram-me para organizar uma nova reunião, com participação de professores de psiquiatria de quase todo o Brasil e representantes das entidades

A discussão precisa ser encarada sem maniqueísmos e dentro de uma abordagem eminentemente técnica.

científicas mais representativas do nosso meio.

Ao reler parte do que foi dito em 1986, surpreendi-me pelo fato de que há 15 anos atrás discutia-se *exatamente* os mesmos pontos e dúvidas que assolam hoje a classe médico-científica e os burocratas do Governo. Por esta razão achei oportuno terminar este texto reproduzindo abaixo um pequeno trecho da minha fala naquela reunião.

"A pergunta, naturalmente, envolve a decisão do pesquisador que tendo planejado a pesquisa, com mais de um grupo de pacientes, necessita, ao acaso ou randomicamente, alocar os pa-



cientes aos vários grupos, inclusive quando for o caso, a um grupo que receberá um placebo.

O uso de placebos em medicina, para fins exclusivamente terapêuticos, não é recente e cresce marcadamente. Até 1953 a literatura médica contava com 15 trabalhos sobre o efeito placebo; a partir de então, com a introdução das drogas fenotiazínicas e o nascimento da psicofarmacologia o número de publicações a respeito cresceu para mais de 1500, até o ano de 1978. Entretanto existem preocupações éticas relativas ao uso de placebo. As críticas mais comumente formuladas são: “o uso do placebo é uma mentira (deception) pregada ao paciente”; “o emprego de placebo impede que o paciente receba terapêutica efetiva, colocando em perigo a vida e o bem-estar do mesmo”. A estas críticas afirma-se: os oponentes do uso de placebo parecem sofrer da ilusão que os placebos são sempre inefetivos e as drogas experimentais são sempre seguras e efetivas; “com alguma frequência os pacientes tratados com placebo em um projeto de pesquisa acabam sendo os que tiveram sorte num ensaio de uma droga, pois não receberam um agente químico tóxico e ineficaz”.

Por outro lado, muitos autores de grande peso consideram o grupo placebo como indispensável dado que outros procedimentos

Há 15 anos discutia-se exatamente os mesmos pontos e dúvidas que assolam hoje a classe médico-científica e os burocratas do Governo.

como grupo controle com drogas ativas, a técnica de adicionar (add on) a nova medicação sobre outra já clássica, e o uso de controles históricos seriam insuficientes para um ensaio adequado. Outros, entretanto, consideram o uso de placebo não-ético quando o paciente corre risco de vida, como por exemplo doentes depressivos com tendências suicidas. Por outro lado também, comenta-se: “um estudo sem controles adequados pode levar ao sério risco de enganar outros investigadores e seus pacientes sobre a efetividade (não existente) de uma nova droga para doenças que trazem risco de vida”.

A CONEP Responde

Espaço reservado às dúvidas de pesquisadores, esta seção apresenta, a cada nova edição, observações e encaminhamentos indicados na Resolução 196.

A questão

Qual o procedimento quanto a eventos adversos graves ocorridos no próprio centro ou outros e notificados pelo patrocinador?

A resposta

Ao receber a notificação, verificar se houve uma adequada análise quanto à segurança dos sujeitos envolvidos e, caso esta não esteja explícita, solicitar ao pesquisador responsável um posicionamento que responda aos seguintes questionamentos:

✓ Foi devidamente encaminhado o atendimento à pessoa envolvida?

✓ O evento aponta novos riscos aos outros sujeitos da pesquisa?

✓ Quais as medidas a serem tomadas para a proteção dos sujeitos? É necessário acrescentar novos controles (exames, visitas de acompanhamento, etc) ou modificar esquemas de tratamento?

✓ A pesquisa deve ter continuidade ou deve ser suspensa?

✓ Todos os sujeitos devem tomar conhecimento e ter a

chance de nova decisão de participação, através de novo TCLE?

✓ Foram tomadas as providências para modificação eventualmente necessária do protocolo ou do TCLE (emendas), para apreciação do CEP?

É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente ao evento adverso grave ocorrido, cabendo ao CEP apreciar essa conduta e encaminhar a notificação junto com seu posicionamento à CONEP. Esta acompanhará a adequada implantação de medidas de proteção aos sujeitos e remeterá à Agência Nacional de Vigilância Sanitária as notificações para as ações de farmacovigilância. A propósito, cabe enfatizar o disposto na Resolução 251/97: itens III.2.d.g, V.1.h.

A questão

O que é emenda e o que extensão nos protocolos de pesquisas?

A resposta

Emenda é qualquer proposta de modificação no projeto original, apresentada com a justificativa que a motivou. Extensão é a proposta de prorrogação ou continuidade da pesquisa com os mesmos sujeitos recrutados, sem mudança essencial nos objetivos e metodologia do projeto original. Havendo modificação importante de objetivos e métodos deve ser apresentado outro protocolo de pesquisa.

A questão

Como proceder quanto a emendas aos protocolos?

A resposta

Solicitar que as emendas sejam apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à ANVISA junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao projeto original. Não há necessidade do parecer da CONEP, a não ser quando o CEP o solicite por identificar dilação específica. Vale lembrar o disposto na Resolução 251/97: item III.2.c.

A questão

Como deve ser feito o envio de protocolos à CONEP?

A resposta

Tendo em vista a agilização da aprovação final dos protocolos de áreas temáticas especiais, solicita-se que após aprovação no CEP sejam enviados imediatamente, acompanhando os trâmites institucionais para remessa por correio e evitando atrasos desnecessários. Os projetos que chegam à CONEP até 10 dias antes da reunião mensal são agendados ainda para apreciação naquela reunião.

Registro de CEPs

Instituições que solicitaram registro de CEP na CONEP até 01/02/2001

Instituição	UF	Aprovação
Universidade Federal de Alagoas - UFAL	AL	20/02/97
Escola de Ciências Médicas de Alagoas	AL	18/11/99
Santa Casa de Misericórdia de Maceió	AL	26/10/00
Instituto de Medicina Tropical do Amazonas	AM	10/02/98
Instituto de Dermatologia Trop. e Vener. "Alfredo da Matta"	AM	17/09/97 R 19/04/00
Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas	AM	18/01/00
Universidade do Amazonas	AM	04/08/00
Hosp. Univ. Getúlio Vargas - Univ. do Amazonas	AM	Pendência
Maternidade Climério de Oliveira/UFBA	BA	03/06/97
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz	BA	30/04/97
Hospital Português	BA	18/03/97
CEPARH - Centro de Pesquisa e Assistência em Reprodução Humana	BA	27/06/97
Hospital São Rafael/Monte Tabor	BA	27/04/98
Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Hosp. Santa Izabel	BA	06/04/98
Universidade Estadual de Santa Cruz - UESC	BA	14/06/99
Hospital Professor Jorge Valente	BA	30/03/99
Obras Sociais Irmã Dulce	BA	30/03/99
Faculdade de Medicina da UFBA	BA	27/04/98
Hospital Santo Antônio	BA	Pendência
Liga Bahiana contra o Câncer/Hospital Aristides Maltez	BA	14/09/99
Centro Estadual de Oncologia - CICAN	BA	07/01/00
CEDEBA - Centro de Diabetes e Endocrinologia do Estado da BA	BA	Pendência
Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC	CE	20/02/97
Universidade Estadual do Ceará - UECE	CE	Pendência
Hospital Infantil Albert Sabin	CE	18/09/98
Hospital de Messejana	CE	29/09/98 R/30/01/01
Hospital Geral de Fortaleza	CE	01/12/98
Hospital São José de Doenças Infecciosas	CE	Pendência
Secretaria de Saúde/FHDF/CEDRHUS	DF	18/06/97
Associação das Pioneiras Sociais	DF	20/03/98
Universidade de Brasília - Faculdade de Ciências da Saúde	DF	18/06/97 R 21/06/00
Hospital Santa Lúcia	DF	27/04/98
Instituto de Olhos Canrobert de Oliveira S/C Ltda	DF	18/08/98
Faculdade de Medicina/Universidade de Brasília	DF	10/07/00
Universidade Católica de Brasília - UCB	DF	26/10/00
Universidade Federal do Espírito Santo - Centro Biomédico	ES	03/06/97
Hospital Materno Infantil	GO	25/08/97

Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás	GO	03/06/97 R 26/06/00
Santa Casa de Misericórdia de Goiânia	GO	03/06/97
Hospital São Salvador	GO	13/02/98
Associação de Combate ao Câncer em Goiás - Inst. Ensino e Pesquisa	GO	03/12/98
Hospital do Rim/Goiânia	GO	09/06/99
Universidade Federal de Goiás - UFG	GO	16/05/00
Hospital Geral de Goiânia	GO	30/01/01
Fundação Antônio Jorge Dino	MA	21/10/98
Fundação Hemominas	MG	03/06/97 R/ 29/01/01
Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte	MG	30/04/97
IPSEMG- Hospital Governador Israel Pinheiro	MG	20/10/97 R 11/10/99
Universidade de Alfenas	MG	17/06/97
PRONTOCOR S/A	MG	18/03/97
Faculdade de Fisioterapia de Patrocínio	MG	Pendência
Hospital SOCOR	MG	30/04/97
Centro de Estudos e Pesquisas Clóvis Salgado - CEPECS	MG	25/08/97
Universidade Federal de Minas Gerais	MG	30/04/97
Hospital Madre Teresa	MG	30/04/97
Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora	MG	30/04/97
Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro	MG	03/06/97 R 30/05/00
Hospital Felício Rocho	MG	25/08/97
Escola de Farmácia e Odontologia de Alfenas	MG	03/06/97
Fundação Cardiovascular São Francisco de Assis	MG	Pendência
Universidade Federal de Uberlândia	MG	25/08/97
AISI - Faculdade de Medicina de Itajubá	MG	Pendência
Fundação Educacional de Lavras - UEMG	MG	17/03/98
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais	MG	Pendência
Hospital Eduardo de Menezes/ FHMG	MG	14/05/98
Hospital Universitário Alzira Velano	MG	29/05/98
Hospital Mater Dei	MG	18/12/98
Hospital Universitário São José	MG	Pendência
Fac. Ciências Médicas Dr. José Antônio Garcia Coutinho - Pouso Alegre	MG	01/12/98
Universidade Federal de Ouro Preto	MG	08/02/99
Hospital Universitário São José	MG	18/06/99
Centro de Pesquisas René Rachou/FIOCRUZ	MG	30/07/99
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais	MG	09/07/99
Universidade Estadual de Montes Claros	MG	14/09/99
Universidade de Uberaba	MG	18/11/99
Fundação Ezequiel Dias - FUNED	MG	18/01/00
UNIVALE - Univ. Vale do Rio Doce - Fund. Percival Farquhar-FPF	MG	28/10/99
Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas - UEMG	MG	18/01/00
Inst. de Hipertensão Arterial de Minas Gerais S/C Ltda	MG	03/04/00
Cooperação de Médicos Católicos/Hosp. São Francisco	MG	03/04/00

Universidade de Pouso Alegre	MG	21/06/00
Hospital Municipal Odilon Behrens	MG	26/10/00
Centro Universitário do Triângulo - UNIT	MG	Pendência
BIOCOR - Hospital de Doenças Cardiovasculares Ltda	MG	14/11/00
Universidade Católica Dom Bosco	MS	18/01/00
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	MS	18/03/97
Hospital Universitário Júlio Müller- UFMT	MT	25/08/97
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul	MS	
Núcleo de Medicina Tropical- UFPA	PA	27/06/97
Instituto Evandro Chagas	PA	20/10/97
Hospital Universitário Lauro Wanderley /UFPB	PB	03/06/97 R 30/05/00
Universidade Federal da Paraíba - CCS	PB	18/06/97
Hospital Santa Paula Ltda	PB	Pendência
Universidade de Pernambuco/UPE	PE	27/04/98
Hospital Universitário Oswaldo Cruz/UPE	PE	27/04/98
Instituto Materno Infantil de Pernambuco	PE	03/06/97
Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros - CISAM	PE	08/08/00
Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - FENSG/UPE	PE	Pendência
Universidade Federal de Pernambuco	PE	25/08/97
Procárdio Diagnósticos e Urgências Cardiológicas	PE	03/09/98
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães - FIOCRUZ	PE	28/12/00
Hospital Agamenon Magalhães	PE	29/12/00
Universidade Federal do Piauí	PI	27/10/97
Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná - UEL	PR	30/04/97
Universidade Federal do Paraná	PR	30/04/97
Universidade Federal de Londrina	PR	30/04/97
Fundação Universidade Estadual e Maringá	PR	10/02/98
Irmandade da Santa Casa de Londrina	PR	03/06/97
Universidade Estadual de Londrina	PR	11/11/97
CERHFAC- Centro de Repr. Humana e Fertilização Assistida de Curitiba	PR	31/10/97
Sociedade Evangélica Benef. de Curitiba- FEMPAR-HUEC-CEE-IPEM	PR	12/12/97
Fundação Pro-Hansen	PR	10/07/98 R/ 06/11/00
Hospital das Clínicas da UFPR	PR	09/09/97
Hospital Evangélico de Londrina	PR	06/03/98
Hospital Municipal Dr. Atilio Talamini/S. José dos Pinhais	PR	01/12/98
Clínica Cardiológica C. Constantini	PR	05/01/99
Hospital Nossa Senhora das Graças e Unidade de Neurologia Clínica	PR	01/02/99
Hospital São Lucas de Cascavel Ltda	PR	24/05/99
Faculdades Integradas Espírita	PR	24/05/99
Liga Paranaense de Combate ao Câncer	PR	30/03/99 R/ 06/11/00
Sociedade Paranaense de Cultura/Hospital Universitário Cajuru	PR	28/06/99
UNIOESTE - Univ. Estadual do Oeste do Paraná	PR	04/08/00
Secretaria de Estado da Saúde/Inst. de Saúde do Paraná	PR	30/01/01



Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba	PR	Pendência
Secretaria de Estado de Saúde/Instituto de Saúde do Paraná	PR	30/01/01
Hospital Municipal Souza Aguiar	RJ	23/06/98
Instituto Brasileiro de Implantodontia	RJ	03/06/97
Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva - UFRJ	RJ	03/06/97
Fac. de Med. do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho /UFRJ	RJ	17/06/97
Universidade Federal do Rio de Janeiro	RJ	30/04/97
Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia - IEDE	RJ	18/03/97
Pró Cardíaco - Pronto Socorro Cardiológico	RJ	17/06/97
Instituto Nacional de Câncer	RJ	28/01/97
Instituto de Psiquiatria da UFRJ	RJ	18/03/97
Instituto de Biologia do Exército - IBEx	RJ	22/05/98
Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ	RJ	30/04/97
Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro	RJ	31/10/97
Faculdade de Medicina de Campos/Fundação Benedito Pereira Nunes	RJ	25/08/97
Faculdade de Medicina/H. U. Antônio Pedro / UFF	RJ	05/01/99
Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ	RJ	05/06/98
Hospital Universitário Gaffrée e Guinle - UNIRIO	RJ	23/02/00 em suspenso
Faculdades Integradas Plínio Leite	RJ	Pendência
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ	RJ	18/06/97
Sociedade Civil Bem-Estar Familiar no Brasil -BEMFAM	RJ	25/08/97
Universidade Estácio de Sá	RJ	16/06/99
Hospital Naval Marcílio Dias	RJ	27/08/97
Instituto Fernandes Figueira - FIOCRUZ	RJ	25/08/97
Hospital dos Servidores do Estado	RJ	23/06/98 R/ 29/01/01
Cardiolog - Assessoria Cardiológica- Assistência e Pesquisa	RJ	18/09/98
Hospital Raphael de Paula Souza	RJ	03/09/98
Instituto Philippe Pinel	RJ	18/09/98
Prontobaby - Hospital da Criança	RJ	05/01/99
Barra Clínica Pronto Socorro Clínico e Cardiológico Ltda	RJ	05/01/99
Universidade Severino Sombra	RJ	24/05/99
Centro de Referência Hélio Fraga/FNS/MS	RJ	24/05/99
Instituto Neurologia Deolindo Couto/UFRJ	RJ	20/07/99
Hospital de Cardiologia de Laranjeiras	RJ	04/04/00
UNIGRANRIO - Univ. do Grande Rio (Escola de Medicina)	RJ	Pendência
Unidade Integrada de Saúde Mental	RJ	19/04/00
CFR - Centro de Fisiatria e Reabilitação	RJ	02/05/00
Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira	RJ	16/05/00
Hospital Mário Froeff (HMK)	RJ	27/09/00
Hosp. da Venerável Ordem Terceira de São Francisco da Penitência	RJ	30/08/00
Fundação Educacional Serra dos Órgãos - FESO	RJ	30/08/00
Centro de Pesquisas Hospital Evandro Chagas	RJ	10/10/00
Inst. Est. De Hematol. Arthur de Siqueira Cavalcanti/IEHE/HEMORIO	RJ	26/10/00

Casa Gerontológica de Aeronáutica Brigadeiro Eduardo Gomes	RJ	Pendência
Hospital Central da Polícia Militar	RJ	Pendência
Hospital PAPI- Pronto Socorro e Clin. Inf. De Natal	RN	05/05/98
Hosp. Médico Cirúrgico - Coração	RN	Pendência
Santa Casa de Misericórdia de Pelotas	RS	30/04/97
Hospital de Clínicas de Porto Alegre	RS	28/01/97 R/ 29/01/01
Hospital de Pronto Socorro Municipal e Porto Alegre	RS	30/04/97
Universidade Federal do Rio Grande do Sul	RS	30/04/97
Fundação Universitária de Cardiologia	RS	30/04/97
Hospital Nossa Senhora da Conceição S. A.	RS	31/10/97 R/ 06/11/00
Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul	RS	18/03/97
Faculdade de Odontologia/UFRGS	RS	Pendência
Universidade Federal de Santa Maria	RS	30/04/97
Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Pelotas	RS	27/06/97
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre	RS	25/08/97
Federação de Faculdades Metodistas do Sul	RS	Pendência
Hospital Escola Materno Infantil Presidente Vargas	RS	25/08/97
Hospital Psiquiátrico São Pedro	RS	03/09/88
Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde - LACEN/RS	RS	03/12/98
Faculdade de Nutrição e Fonoaudiologia - IMEC	RS	01/12/98
Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho	RS	05/01/99
Faculdade de Odontologia/UFRGS	RS	03/02/99
Associação Encarnación Blaya/Clinica Pinel	RS	13/04/99
Universidade Luterana do Brasil - ULBRA	RS	09/07/99 R/30/01/01
Instituto de Ortopedia e Traumatologia Passo Fundo Ltda	RS	30/07/99
Universidade de Caxias do Sul	RS	17/04/00
HU da Universidade Federal de Sergipe	SE	26/10/00
Instituto de Cardiologia da Secretaria de Saúde de Santa Catarina	SC	20/02/97
Universidade do Vale do Itaji - UNIVALI	SC	03/06/97 R 19/04/00
Universidade Federal de Santa Catarina	SC	10/02/98
Centro de Pesquisas Oncológicas - CEPON	SC	16/10/98
Hospital Municipal São José	SC	13/01/99
Universidade do Estado de Santa Catarina- UDESC	SC	18/11/99
Universidade Federal de Sergipe	SE	Pendência
Faculdade de Medicina de Catanduva da Fund. Padre Albino	SP	30/04/97
Instituto de Urologia e Nefrologia - S. J. do Rio Preto	SP	25/08/97
Instituto de Moléstias Cardiovasculares	SP	30/04/97
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araras	SP	03/06/97
Universidade Federal de São Paulo - Hospital São Paulo	SP	30/04/97 R/ 29/01/01
Instituto de Medicina Tropical de São Paulo/FMUSP	SP	30/04/97
Universidade São Francisco	SP	30/04/97
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo	SP	30/04/97
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Marília	SP	05/03/98

Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP	SP	30/04/97 R/ 29/01/01
Hospital A. C. Camargo (HACC)	SP	03/02/97 R 30/05/00
União das Faculdades da Fundação Hermínio Ometto - UNIARARAS	SP	30/04/97
Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP	SP	30/04/97 R 22/08/00
Instituto de Biociências - Campus de Botucatu - UNESP	SP	30/04/97
Cent. de Ref. da Saúde da Mulher e de Nutr., Aliment. e Desenv. Infantil-CRSMNADI	SP	30/04/97 R 21/06/00
Hospital do Coração - Associação do Sanatório Sírio	SP	30/04/97
UNICOR	SP	26/06/98
Instituto de Infectologia Emílio Ribas	SP	06/01/98
Hospital Sírio Libanês	SP	08/12/97
Instituto de Saúde e Bem Estar da Mulher - ISBEM	SP	19/02/98
Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo	SP	10/02/98
Universidade do Sagrado Coração	SP	16/10/98
Hospital 9 de Julho	SP	10/02/98
Santa Casa de Misericórdia de Mogi das Cruzes	SP	18/11/99
Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini	SP	14/10/97
Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Marília	SP	06/03/98
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo	SP	Pendência
Faculdade de Odontologia de Piracicaba - UNICAMP	SP	06/10/98
Congregação das Filhas de Nossa Senhora Stella Maris	SP	10/02/98
Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto/USP	SP	09/06/99
Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual	SP	06/10/97
SECONCI - Serviço Social da Ind. da Const. Civil e do Mobil. do Est. de SP	SP	31/10/97
Fundação Tropical de Pesquisas e Tecnologia "André Tosello"	SP	25/08/97
H.S.J. Beneficência Portuguesa - São Paulo	SP	07/10/97
Faculdade Regional de Medicina de São José do Rio Preto	SP	09/09/97 R/ 29/01/01
Hospital São Paulo/UNIFESP	SP	30/04/97
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas-IBILCE/UNESP/S. J Rio Preto	SP	10/02/98 R/ 30/01/01
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	SP	30/01/97 R. 18/01/00
Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein	SP	03/06/97 R/ 29/01/01
Hospital de Pesquisa e Reabilitação de Lesões Lábio-Palatais/USP	SP	20/02/97
Universidade Federal de São Carlos	SP	18/03/97
Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia	SP	18/03/97
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP	SP	18/03/97
Fundação do ABC - FUABC	SP	18/03/97
Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba	SP	18/03/97
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto	SP	Pendência
Faculdades Integradas São Camilo	SP	30/04/97 R 14/09/99
Pontifícia Univ. Católica de Campinas/Faculdade de Ciências Médicas	SP	03/06/97
Instituto Adolfo Lutz	SP	01706/97
Instituto do Câncer Arnaldo Vieira de Carvalho	SP	25/08/97

Hospital Heliópolis - HOSPHEL - C.P.G.	SP	14/05/98
Instituto Brasileiro de Controle do Câncer	SP	18/06/97
Centro de Oftalmologia Especializada	SP	Pendência
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo	SP	30/04/97
Pós-Graduação em Medicina do Hospital Jaraguá, SP	SP	Pendência
Instituto de Urologia e Nefrologia de Rio Claro	SP	09/09/97
Centro de Ciências Médicas e Biológicas de Sorocaba - PUC/SP	SP	18/03/97
MEDCIN- Instituto da Pele S/C LTDA -	SP	20/10/97
Hospital Santa Casa de Misericórdia de Ribeirão Preto	SP	27/04/98
Pro-Matre Paulista SA	SP	01/09/97
Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS	SP	26/06/98 R/ 29/01/01
Hospital Santa Paula S/A	SP	23/03/98
Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Limeira	SP	27/05/98
Faculdade de Odontologia/UNESP- Araraquara	SP	06/04/98 R 18/11/99
Casa de Saúde Santa Marcelina	SP	05/01/99
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo	SP	27/09/00
Hospital Municipal de Campo Limpo	SP	29/05/98
UGA- IV - Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros	SP	09/07/98
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo	SP	08/06/98
Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP	SP	23/07/98
Instituto do Coração Rio Preto S/C Ltda	SP	27/07/98
Hospital do Rim e Hipertensão	SP	27/07/98 R/ 29/01/01
Universidade de Ribeirão Preto	SP	31/08/98
Hospital Munic. e Mat. Esc. Dr. Mário de M. A Silva (V N Cachoeirinha)	SP	23/07/98
Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais - Jundiaí	SP	03/09/98 R/ 29/01/01
Clínica e Hospital de Otorrinolaringologia do Instituto Penido Burnier Ltda	SP	03/09/98
Instituto Integral de Medicina e Psicologia S. C. Ltda	SP	04/08/98
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo	SP	29/09/98
UGA-II - Hospital Ipiranga/SES-SP	SP	13/10/98
Uroclin	SP	16/10/98
Hospital Guilherme Álvaro/SES - SP	SP	16/10/98
Hospital Amaral Carvalho	SP	16/10/98
Centro de Investigação Imunológica Dr. A C. Corsini	SP	04/09/98
Universidade São Marcos	SP	03/12/98
Núcleo de Hematologia e Hemoterapia de Santos	SP	04/08/00
Instituto de Saúde/SES-SP	SP	Pendência
Faculdade de Odontologia da USP	SP	05/01/99
Hospital Regional de Franca SA	SP	15/01/99
Faculdade de Odontologia de Bauru- USP	SP	20/01/99
Santa Casa de Misericórdia de São José do Rio Pardo	SP	22/01/99
Instituto Butantã	SP	28/10/99
Clínica Stöckli S/C Ltda	SP	30/03/99
Unidade Psiquiátrica de Santos S/C Ltda	SP	30/03/99

Sociedade Beneficente Centro Médico de Campinas	SP	Pendência
Universidade Metropolitana de Santos	SP	Pendência
Universidade Presbiteriana Mackenzie	SP	24/05/99
Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto/USP	SP	24/05/99
Instituto de Saúde - SES	SP	24/05/99
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara /UNESP	SP	24/05/99
Hospital e Maternidade Santa Joana	SP	24/05/99
Hospital Policlín S/A-Cardioclin Serviços de Cardiologia S/C Ltda	SP	Pendência
Faculdade de Odontologia de São José dos Campos - UNESP	SP	18/11/99
Instituto "Lauro de Souza Lima"	SP	14/09/99
Hospital Novo Atibaia S/A	SP	30/07/99
Hospital e Maternidade São Camilo	SP	Pendência
Faculdade de Odontologia - Campus de Araçatuba/UNESP	SP	20/01/00
Universidade de Taubaté	SP	09/07/99
Universidade Estadual Paulista de Rio Claro/UNESP	SP	11/10/99
Hospital Alemão Osvaldo Cruz	SP	Pendência
UNICASTELO - Pós - Graduação em Odontologia	SP	11/10/99
Hospital Brigadeiro - UGA V	SP	06/08/99
Hospital Panamericano	SP	01/10/99
Hospital Professor Edmundo Vasconcelos	SP	18/11/99
Hospital da Polícia Militar do Estado de São Paulo	SP	22/11/99
Faculdades Integradas Cantareira (FIC)	SP	14/12/99
Santa Casa de Misericórdia de Rio Claro	SP	Pendência
Centro Espírita Nosso Lar Casas André Luiz	SP	18/01/00
Universidade de Mogi das Cruzes	SP	19/04/00
Fertility - Centro de Fertilização Assistida	SP	Pendência
Hospital Samaritano	SP	21/06/00
Organização Santamarense de Educação e Cultura - UNISA	SP	16/05/00
Hospital Geral de Vila Penteadado	SP	16/05/00
Hospital Aviccena	SP	21/06/00 R/ 30/01/01
Fundação Educacional de Barretos (FEB)	SP	29/09/00
Fac. de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto	SP	26/10/00
Otorhinus Clínica Médica	SP	Pendência
Sociedade Brasileira de Medicina Estética Reg. SP	SP	Pendência
Universidade do Ibirapuera	SP	Pendência
Hosp. e Maternidade São Luiz	SP	18/12/00
Hospital do Servidor Público Municipal	SP	26/10/00
Fac. Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP	SP	01/11/00
CEFAC - Centro de Especializações em Fonoaudiologia Clínica	SP	Pendência
Centro Universitário Barão de Mauá	SP	Pendência
Hospital do Coração/Associação do Sanatório Sírio	SP	Pendência
Hospital São Vicente de Paulo	SP	Pendência
Fac. Med. Ribeirão Preto/Centro de Saúde Escola - USP	SP	Pendência

Instrução Normativa N^o 8

Publicada no Diário Oficial da União - DOU - n^o 131, de 11 de julho de 1997, Seção 1, página 14774.

Dispõe sobre a manipulação genética e sobre a clonagem em seres humanos.

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições legais e regulamentares, resolve:

Art. 1^o - Para efeito desta Instrução Normativa, define-se como:

I - Manipulação genética em humanos - o conjunto de atividades que permitem manipular o genoma humano, no todo ou em suas partes, isoladamente ou como parte de compartimentos artificiais ou naturais (ex. transferência nuclear), excluindo-se os

processos citados no art.3, inciso V, parágrafo único, e no art.4 da Lei 8974/95.

II - Células germinais - células tronco responsáveis pela formação de gametas presentes nas glândulas sexuais femininas e masculinas e suas descendentes diretas, com qualquer grau de ploidia.

III - Células totipotentes - células, embrionárias ou não, com qualquer grau de ploidia, apresentando a capacidade de formar células germinais ou diferenciar-se um indivíduo.

IV - Clonagem em humanos - processo de reprodução assexuada de um ser humano.

V - Clonagem radical - processo de clonagem de um ser humano a partir de uma célula, ou conjunto de células, geneticamente manipulada (s) ou não.

Art. 2^o - Ficam vedados nas atividades com humanos:

I - a manipulação genética de células germinais ou de células totipotentes.

II - experimentos de clonagem radical através de qualquer técnica de clonagem.

Art. 3^o - A presente Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Luiz Antonio Barreto de Castro
Presidente da CTNBio

Instrução Normativa N^o 9

Publicada do Diário Oficial da União - DOU n^o 200, de 16 de outubro de 1997, Seção 1, páginas 23487-23488.

A Comissão Técnica Nacional de Biossegurança - CTNBio, no uso de suas atribuições legais e regulamentares, resolve:

Art. 1^o - A Intervenção Genética em Seres Humanos obedecerá às normas constantes da

presente Instrução Normativa.

Art. 2^o - Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Luiz Antonio Barreto de Castro
Presidente da CTNBio

NORMAS SOBRE INTERVENÇÃO GENÉTICA EM SERES HUMANOS

1. Preâmbulo

1. Todo experimento de intervenção ou manipulação genética em humanos deve ser considerado como Pesquisa em Seres Humanos, enquadrando-se assim na Resolução n^o 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, e obedecendo aos princípios de autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. Só serão examinadas propostas que satisfizerem todas as exigências da mencionada Resolução n^o 196/96, como detalhado abaixo.

2. Somente serão consideradas propostas de intervenção ou manipulação genética em humanos aquelas que envolvam células somáticas. É proibida qualquer intervenção ou manipulação genética em células germinativas humanas, conforme art. 8^o, da Lei 8.974, de 05.01.95 e Instrução Normativa n^o 8/97, da CTNBio.

3. Todas as propostas de intervenção ou manipulação genética de humanos serão examinadas pela CTNBio, sob o prisma de dois riscos maiores do ponto de vista de biossegurança, a saber: (1) risco de transmissão horizontal da seqüência nucleotídica transferida ou do vetor a outras pessoas com quem o paciente tenha contato, e (2) risco de modificação inadvertida de células germinativas, com transmissão vertical das alterações genéticas à prole do paciente.

2. Escopo

De acordo com o art. 8^o da Lei 8.974/95, é vedada a intervenção em material genético humano *in vivo*, exceto para o tratamento de defeitos genéticos. Entende-se como defeitos genéticos aqueles herdados ou adquiridos durante a vida e que causam problemas à saúde humana.

Defeitos genéticos podem ser causados por: mutação de ponto, inserção, deleção, translocação, ampli-

ficação, perda ou ganho cromossômico, ou pela presença de genoma ou parte de genoma de organismos infecciosos.

Terapia gênica somática ou transferência gênica para células somáticas são técnicas de intervenção ou manipulação genética que visam a introdução de material genético em células somáticas por técnicas artificiais, com a finalidade de corrigir defeitos genéticos ou estimular respostas imunes contra a expressão fenotípica de defeitos genéticos, ou para prevenir a sua ocorrência.

3. Requerimentos para Propostas de Intervenção ou Manipulação Genética em Humanos

Devem ser encaminhados para avaliação pela CTNBio:

1. Certificado de Qualidade em Biossegurança - CQB, do laboratório ou instituição;
2. descrição da proposta, com resposta aos quesitos discriminados;
3. protocolo experimental detalhado, incluindo seqüência nucleotídica completa do gene a ser transferido e do vetor;
4. documentação demonstrando aprovação pelos Comitês Internos de Ética em Pesquisa como estipulado pela Resolução n^o 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, incluindo documentos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito da pesquisa, de acordo com a referida resolução;
5. Os currículos dos investigadores em forma abreviada, informando particularmente experiência prévia com intervenção ou manipulação genética em humanos.

4. Quesitos Específicos para Propostas de Intervenção ou Manipulação Genética em Humanos

4.1. Objetivos e Estratégia da Pro-

posta

4.1.1. Intervenção genética com Objetivos Terapêuticos

4.1.1.1. Porque a doença selecionada para tratamento através da intervenção genética em humanos é boa candidata para este tratamento?

4.1.1.2. Descreva o curso natural da doença selecionada para tratamento. Existem critérios objetivos para quantificar a atividade e gravidade da doença? O conhecimento da evolução clínica da doença permitirá uma avaliação precisa da eficácia da intervenção genética em humanos?

4.1.1.3. O protocolo está elaborado para prevenir as manifestações da doença, para impedir a progressão da doença depois do aparecimento dos primeiros sintomas ou para reverter as manifestações da doença em pacientes seriamente doentes?

4.1.1.4. Existem terapias alternativas? Quais são as suas vantagens e desvantagens em comparação com a intervenção genética em humanos?

4.1.1.5. Existe experiência de intervenção genética em humanos para esta doença em outros países? Caso positivo, apresente literatura a respeito.

4.1.2. Intervenção Genética com Outros Objetivos

4.1.2.1. Qual o objetivo do protocolo de intervenção genética?

4.1.2.2. Quais células serão alvo da intervenção genética? Porque é necessária a intervenção genética?

4.1.2.3. Existem metodologias alternativas? Quais são as suas vantagens e desvantagens em comparação com a intervenção?

4.2. Delineamento Experimental, Riscos e Benefícios Antecipados

4.2.1. Estrutura e Características do Sistema Biológico

Apresente descrição completa dos métodos e reagentes a serem empregados na intervenção genética e a ra-

ção estratégica do seu uso. Aborde especificamente os seguintes pontos:

4.2.1.1. No caso de transferência gênica, qual a estrutura do DNA clonado a ser utilizado?

4.2.1.1.1. Descreva a origem do gene (genômico ou cDNA), o veículo e a forma da transferência gênica. Forneça a sequência nucleotídica completa, um mapa detalhado da construção e evidências de que o material a ser transferido corresponde ao pretendido.

4.2.1.1.2. Quais elementos regulatórios estão presentes na construção (e.g. promotores, "enhancers", sítios de poliadenilação, origens de replicação, etc). De qual fonte originaram-se estes elementos? Sumarize o que é conhecido sobre o caráter regulatório de cada elemento. O gene a ser transferido é potencialmente oncogênico? Caso positivo, quais os riscos acarretados e quais medidas poderão ser tomadas para reduzir estes riscos?

4.2.1.1.3. Resuma as etapas do processo de obtenção da construção.

4.2.1.2. Qual é a estrutura do material que será administrado ao paciente e como será administrado?

4.2.1.2.1. Descreva a preparação, estrutura e composição dos materiais que serão administrados ao paciente ou usados para tratar as células do paciente:

4.2.1.2.1.1. Caso seja DNA, qual é a sua pureza (tanto em termos de ser uma espécie molecular única, quanto em termos de contaminação com proteínas, carboidratos, lipídeos, etc.). Quais os testes usados para estimar esta pureza e qual a sua sensibilidade?

4.2.1.2.1.2. Caso seja vírus, como foi preparado a partir da construção de DNA? Em quais células foram crescidos os vírus? Qual o meio e o soro usados? Como foi feita a purificação do vírus? Qual é a sua estrutura e grau de pureza? Quais providências foram tomadas (e qual a sua eficiência) para detectar a pre-

sença de contaminação por outros vírus, DNAs, RNAs e/ou proteínas?

4.2.1.2.1.3. Se foi usado o cultivo, quais células foram utilizadas? Quais providências foram tomadas (e qual a sua eficiência) para detectar a presença de qualquer contaminação?

4.2.1.2.2. Descreva qualquer outro material que será usado na preparação do inóculo. Por exemplo, se um vetor viral está sendo usado, qual a natureza do vírus "helper"? Se outras partículas carreadoras forem ser usadas, qual a sua natureza?

4.2.2. Estudos Pré-Clinicos, Incluindo Estudos para Levantamento de Riscos

Descreva resultados de experimentos em culturas de células ou animais experimentais que demonstrem a segurança, eficácia e viabilidade dos procedimentos propostos. Explique porque o modelo experimental escolhido é o mais apropriado.

4.2.2.1. Sistema de transferência gênica

4.2.2.1.1. Quais são as células alvo para a transferência gênica? Quais células serão tratadas *ex vivo* e reintroduzidas no paciente? Como será feita a seleção das células alvo que receberam o DNA transferido? Como será feita a caracterização das células antes e depois do tratamento? Quais os dados teóricos e práticos que permitem assumir que apenas as células alvo receberão o material genético?

4.2.2.1.2. Qual é a eficiência do sistema de transferência gênica? Qual o percentual previsto de células alvo que conterà o DNA transferido?

4.2.2.1.3. Como será feita a monitorização da estrutura das seqüências transferidas e qual a sensibilidade da análise? O DNA transferido é extra-cromossômico ou integrado? O DNA transferido poderá sofrer rearranjos?

4.2.2.1.4. Quantas cópias do DNA transferido espera-se que estejam presentes por célula? Qual a

estabilidade do DNA transferido?

4.2.2.2. Transferência Gênica e Expressão em Termos de Persistência e Estabilidade Estrutural

4.2.2.2.1. Quais modelos de cultura de tecidos e de animais experimentais foram usados em estudos laboratoriais para avaliar a eficiência *in vitro* e *in vivo* do sistema de transferência gênica? Quais as similaridades e diferenças deste modelos em comparação com a proposta de transferência gênica para humanos?

4.2.2.2.2. Qual é o nível mínimo de transferência e/ou expressão gênica que estima-se ser necessário para sucesso da transferência gênica? Como foi determinado este nível?

4.2.2.2.3. Explique em detalhes os experimentos pré-clínicos que demonstram a eficiência do sistema de transferência, em termos de níveis mínimos necessários para a transferência gênica.

4.2.2.2.4. O DNA integrado modifica a expressão de outros genes? Como foi verificado isto?

4.2.2.2.5. Em qual percentagem das células que receberam o DNA transferido ocorre expressão do gene? O produto do gene transferido é biologicamente ativo? Qual proporção da atividade normal é derivada do gene transferido? Como foi verificado isto?

4.2.2.2.6. O gene transferido expressa-se em células além das células-alvo? Como foi verificado isto?

4.2.2.3. Sistemas de Transferência Baseados em Retrovírus

4.2.2.3.1. Quais os tipos celulares que serão infectados com o vetor retroviral? Espera-se que haja produção de partículas virais?

4.2.2.3.2. Quão estáveis são o vetor retroviral e o provírus resultante em termos de deleção, rearranjos, recombinação e mutação? Que informação está disponível sobre o risco de recombinação com retrovírus endógenos ou outros vírus que porventura possam estar presentes nas células do paciente?

4.2.2.3.3. Existe alguma evidência de que a transferência gênica possa vir a ter efeitos adversos (e.g. desenvolvimento de neoplasias, mutações deletérias, regeneração de partículas infecciosas, respostas imunes, etc.)? Quais precauções serão tomadas para minimizar a patogenicidade do vetor retroviral? Quais experimentos pré-clínicos foram feitos para estimar esta patogenicidade?

4.2.2.3.4. Há alguma evidência experimental de que o vetor possa penetrar em células não tratadas, especialmente células germinativas? Qual a sensibilidade destas análises?

4.2.2.3.5. O protocolo de transferência gênica para humanos foi testado em primatas não-humanos ou outros animais de laboratório? Especificamente, há alguma evidência de recombinação do vetor retroviral com retrovírus endógenos ou outras seqüências virais presentes nestes animais?

4.2.2.4. Sistemas de Transferência Gênica Não-Retrovirais

4.2.2.4.1. Quais experimentos em animais foram realizados para determinar se há risco de conseqüências indesejadas ou deletérias do protocolo de terapia gênica (incluindo inserção de DNA em células não-alvo, especialmente células germinativas)? Por quanto tempo foram os animais estudados Após o tratamento? Quais outros estudos de biossegurança foram realizados?

4.2.3. Procedimentos Clínicos, Incluindo Monitorização dos Pacientes

Descreva o tratamento que será administrado aos pacientes e os métodos diagnósticos que serão usados para monitorizar a resposta ao tratamento. Descreva estudos clínicos prévios com métodos iguais ou similares. Especificamente responda:

4.2.3.1. Serão removidas células do paciente para tratamento *ex vivo*? Descreva os tipos e números das células e os intervalos nos quais elas serão retiradas.

4.2.3.2. Os pacientes serão tratados para eliminar ou reduzir o número de células alvo não-modificadas (e.g. radiação ou quimioterapia)?

4.2.3.3. Quais células tratadas (ou combinações vetor/DNA) serão administradas aos pacientes? Como será feita a administração? Qual o volume a ser usado? O tratamento será único ou múltiplo? Qual o espaçamento dos tratamentos?

4.2.3.4. Como será averiguada a transferência e expressão do gene nas células do paciente? A expressão será examinada em células não-alvo?

4.2.3.5. Quais estudos serão realizados para avaliar presença e efeitos de contaminantes?

4.2.3.6. Quais são os pontos finais clínicos do estudo? Haverá mensurações quantitativas para avaliar a história natural da doença? Como será feito o seguimento clínico dos pacientes?

4.2.3.7. Quais as expectativas em relação aos maiores efeitos benéficos ou adversos da transferência gênica? Quais medidas serão tomadas para impedir ou reverter reações adversas, caso elas ocorram?

4.2.3.8. Se um paciente tratado vier a falecer, quais estudos especiais serão realizados *post-mortem*?

4.2.4. Considerações de Saúde Pública

Discuta o possível risco da transferência gênica para outras pessoas além dos pacientes. Especificamente, responda às seguintes perguntas:

4.2.4.1. Há qualquer risco para a saúde pública?

4.2.4.2. Há possibilidade de que o DNA transferido alastre-se dos pacientes para outras pessoas ou o meio ambiente?

4.2.4.3. Quais precauções serão tomadas para evitar o alastramento?

4.2.4.4. Quais medidas serão tomadas para minimizar o risco para a saúde pública?

4.2.4.5. Tendo em vista riscos potenciais para a progenia dos pacientes,

incluindo transmissão vertical, serão tomadas medidas contraceptivas?

4.2.5. Qualificação dos Pesquisadores e Adequação das Facilidades Clínicas e Laboratoriais

Descreva o treinamento e experiência da equipe. Descreva as facilidades clínicas e laboratoriais que serão usadas. Especificamente, responda às perguntas:

4.2.5.1. Descreva as instalações onde serão preparados os materiais a serem usados na intervenção genética, incluindo condições ambientais para a eventual manipulação de células *ex-vivo*.

4.2.5.2. Quais profissionais estarão envolvidos nos estudos pré-clínicos e clínicos e quais são suas qualificações? Inclua currículos resumidos.

4.2.5.3. Em qual hospital ou clínica será feita a intervenção genética? Quais facilidades serão especialmente importantes para o estudo proposto? Os pacientes ocuparão leitos normais ou ficarão isolados? Onde residirão os pacientes no período de acompanhamento após a intervenção genética?

4.3. Seleção dos Pacientes

Os critérios de seleção dos pacientes obedecerão as normas da Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

Estime o número de pacientes envolvidos no estudo. Descreva os procedimentos de seleção dos pacientes. Especificamente, responda aos seguintes quesitos:

4.3.1. Quantos pacientes serão tratados?

4.3.2. Quantos candidatos à intervenção genética poderão ser identificados por ano?

4.3.3. Qual o método de recrutamento dos pacientes?

4.3.4. Quais os critérios de seleção dos pacientes potenciais?

4.3.5. Caso haja mais candidatos para a intervenção genética do que vagas, quais critérios serão usados para selecionar os pacientes?

Expediente

Integrantes da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

Conforme Resolução 246 do CNS, de 03/07/97

Titulares

Beatriz Tess, Ednilza Pereira de Farias Dias, Elma Zoboli, Erinalva Medeiros Ferreira, Gabriel Wolf Ozelka, Joaquim Clotet, Jorge Beloqui, Leonard Martin, Maria da Conceição Nascimento Pinheiro, Mariza Palácios de Almeida, Susie Dutra, Volnei Garrafa e William Saad Hossne.

Suplentes

Artur Custódio Moreira de Souza, Carlos Fernando de Magalhães Francisconi, Carlyle Guerra de Macedo, Daniel Romero Muñoz, Elvira Maria Perides Lawand, Francisco das Chagas Lima e Silva, Jorge Antônio Zepeda Bermudez, Josefina Aparecida Lara, Leocir Pessini, Maria Liz Cunha de Oliveira, Marco Segre e Paulo Antônio Carvalho Fortes.

CNS

Coordenador:

Nelson Rodrigues dos Santos

CONEP

Coordenador: William Saad Hossne

Secretária executiva: Corina

Bontempo de Freitas

Assessoras: Cyrene dos Santos Alves,

Geisha B. Gonçalves e Mirian de Oliveira Lobo

Comissão Nacional de Ética em Pesquisa/
Conselho Nacional de Saúde - Ministério da
Saúde - Anexo - Ala B - 1ª andar - Salas
128 a 147 - CEP 70058-900 - Brasília - DF
Fone (61) 315-2951

Fax: (61) 226-6453

e-mail: conep@saude.gov.br

Cadernos de Ética em Pesquisa - N.º 7

– Março de 2001 – Publicação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – Conselho Nacional de Saúde – CNS/MS

Participação:

- Abrasco – Associação Brasileira de Pós Graduação em Saúde Coletiva
- Coordenação Nacional de DST/Aids do Ministério da Saúde
- UNDCP - Programa das Nações Unidas Para o Controle Internacional de Drogas

Edição: Sérgio de Araújo e Mário Scheffer

Redação: Fernando Silva, Vânia Delpoio e Maria Casarotto

Assessoria Técnica: Corina

Bontempo de Freitas

Ilustração: João Vicente Mendonça

Diagramação e Fotalitos: CGL

Impressão: Hammer

Tiragem: 7.000 exemplares

CONEP na Internet:

<http://conselho.saude.gov.br>

abrasco

Associação Brasileira de
Pós-Graduação em Saúde Coletiva



UNDCP

Programa das Nações Unidas
Para o Controle Internacional de Drogas



MINISTERIO DA
SAUDE

**GOVERNO
FEDERAL**

Trabalhando em todo o Brasil