PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

RENAN EMÍLIO KÍNTOPP

AVALIAÇÂO DA LEITURABILIDADE, LEGIBILIDADE E INTELIGIBILIDADE DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO USADO EM PESQUISAS CLÍNICAS NO BRASIL

CURITIBA

2021

RENAN EMÍLIO KÍNTOPP

AVALIAÇÂO DA LEITURABILIDADE, LEGIBILIDADE E INTELIGIBILIDADE DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO USADO EM PESQUISAS CLÍNICAS NO BRASIL

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Bioética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Bioética.

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Surugi de Siqueira

CURITIBA

2021

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Pamela Travassos de Freitas – CRB 9/1960

Kíntopp, Renan Emílio
K56a Avaliação da leiturabilidade, legibilidade e inteligibilidade do termo de
2021 consentimento livre e esclarecido usado em pesquisas clínicas no Brasil /
Renan Emílio Kíntopp ; orientador: Sérgio Surugi de Siqueira. – 2021.
131 f. : il. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná,
Curitiba, 2021
Bibliografia: f. 51-54

1. Bioética. 2. Consentimento livre e esclarecido. 3. Estudos clínicos.
4. Ética em pesquisa. 5. Pesquisa médica - Brasil. I. Siqueira, Sérgio Surugi de.
II. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Pós-Graduação em Bioética.
III. Título.

CDD 20. ed. – 174.9574

PUCPR
GRUPO MARISTA

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº03/2021
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: Bioética

Em sessão pública do dia 25 de fevereiro do ano de dois mil e vinte e um às nove horas link de acesso https://zoom.us/j/97101502917?pwd=YVFQUjNiSUFWTDBBWkRZdVRHbDFHUT09 realizou-se a sessão pública de Defesa da Dissertação **Avaliação da Leiturabilidade, Legibilidade e Inteligibilidade do termo de consentimento livre e esclarecido usado em pesquisas clínicas no Brasil** apresentada pelo aluno **Renan Emílio Kíntopp** sob orientação do Professor Doutor Sergio Surugi de Siqueira como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Bioética**, perante uma Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Professor Doutor Sergio Surugi de Siqueira
Presidente (PUCPR)

Professor Doutor José Eduardo de Siqueira
Membro interno (PUCPR)

Professor Doutor José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani
Membro externo (A. C. Camargo Cancer Center, SP)

Professora Doutora Carla Corradi Perini
Suplente

Início: 9h00 - **Término** 11h00.

Conforme as normas regimentais do Programa de Pós-Graduação em Bioética da Pontifícia Universidade Católica do Paraná o trabalho apresentado foi considerado APROVADO
O aluno está ciente que a homologação deste resultado está condicionado (a): (I) ao cumprimento integral das solicitações da Banca Examinadora, que determina um prazo de 30 (trinta) dias para ao cumprimento dos requisitos; (II) entrega da dissertação em conformidade com as normas especificadas no Regulamento do PPGB/PUCPR; (III) entrega de documentação necessária para elaboração do Diploma.

Aluno: **Renan Emílio Kíntopp**

Professor Doutor Mario Antonio Sanches
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Bioética

Dedico esse trabalho aos meus pais, Renê e Sandra por me darem a vida. Ao meu irmão Flávio pela parceria. A minha namorada por estar ao meu lado e pelo apoio em todos os momentos

AGRADECIMENTOS

A minha mãe Sandra pela criação que me deu, por todo amor e carinho dedicados a mim.

Ao meu pai Renê pelo suporte, pelo apoio e pela parceria principalmente nesse tempo de pandemia.

Aos meus irmão Flávio, Vanessa e Michelle pelo companheirismo e parceria.

A minha namorada Gabriela pela cumplicidade, por diversas compreender a atenção e dedicação que eu tinha no mestrado, me apoiar e incentivar em todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof Dr Sérgio Surugi de Siqueira, a quem tenho profunda admiração e gratidão, pois além de orientar meu trabalho, foi meu mentor e me formou alguém melhor.

Ao Prof Dr. Thiago Rocha da Cunha por ter me dado abertura dentro do mundo da pesquisa e da Bioética.

A Prof Dr Ana Maria Moser por ter me acolhido durante toda a graduação, por ter me dado tantas oportunidades e por me ensinar tanto.

Ao Prof. Cloves Amorim pela ternura com que me tratou em todos os momentos e pelos momentos de compreensão e amizade.

Aos professores do PPGB do curso de Psicologia e das escolas que estudei por direta ou indiretamente me influenciarem a ser quem sou hoje

Aos meus colegas de mestrado pela partilha e companheirismo.

Ao Sidney pelo auxílio no uso e análise do Coh-Metrix, foi fundamental para que o trabalho fosse concluído com sucesso.

Aos professores Jussara, José Eduardo e José Humberto pelas contribuições inestimáveis durante a qualificação e banca,

RESUMO

O processo de consentimento livre e esclarecido é fundamental para a realização de estudos clínicos eticamente aceitáveis. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) é um documento que tem por finalidade informar os participantes de um estudo clínico sobre a natureza de sua participação além de formalizar tal decisão. Muitas vezes estes termos são redigidos utilizando terminologia técnica prejudicando o entendimento dos participantes de pesquisas e consequentemente prejudicando a sua decisão autônoma. Para evitar tal distorção, é fundamental avaliar o conteúdo e forma dos textos destes documentos. O presente estudo teve por objetivo analisar a leiturabilidade, legibilidade e Inteligibilidade de dois TCLEs de estudos fictícios, mas que guardam as características gerais dos termos aprovados para uso no Brasil. Um dos textos é similar àqueles aprovados para uso em pesquisas enquanto o outro foi obtido após tentativas para melhorar sua forma. Os dois documentos foram analisados com o uso da ferramenta Coh-Metrix Port, que avalia 180 métricas linguísticas. Entre estas, foram selecionadas 83 mais relevantes, devido à sua influência na leitura dos textos. Os dados demonstraram que o texto aprimorado se mostrou mais adequado em 43 métricas, contudo, piorou em outras 37, não ocorrendo diferença em 3. Uma das métricas consideradas mostrou que, para entender o termo representativo, são necessários 18 anos de estudo formal, enquanto para o termo modificado, são necessários 15 anos. Tal nível de escolaridade não parece estar condizente com as características dos indivíduos que costumam participar de estudos clínicos no Brasil. Estes achados chamam a atenção para a possibilidade de que no Brasil, os TCLEs estejam sendo utilizados somente para sacramentar a relação entre participantes e promotores de pesquisas e que, do modo como são redigidos, não fornecem aos participantes, a oportunidade de uma decisão autônoma e eticamente adequada.

Palavras-chave: Consentimento Informado, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Pesquisa Clínica, Ética em Pesquisa.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – MÉTRICAS DO COH-METRIX PORT: A TABELA APRESENTA TODAS AS 180 MÉTRICAS EXISTENTES E AFERIDAS PELO USO DO COH-METRIX PORT, OS CÓDIGOS COM OS QUAIS ELAS SÃO REPRESENTADAS NA FERRAMENTA (CÓDIGO DA MÉTRICA) E SEU NOME REAL (NOME DA MÉTRICA) 18

TABELA 2 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT PARA OS TEXTOS NA ÍNTEGRA.....26

TABELA 3 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES BÁSICAS AO PARTICIPANTE”.....29

TABELA 4 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA”.....32

TABELA 5 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES SOBRE RISCOS E BENEFÍCIOS”.....35

TABELA 6 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “DIREITOS DO PARTICIPANTE”.....39

TABELA 7 – RESUMOS DOS RESULTADOS DO USO DO COH-METRIX PORT NO TEXTO NA ÍNTEGRA E NOS 4 BLOCOS DE INFORMAÇÕES.....42

TABELA 8 – COMPARAÇÃO DOS SCORES DE FAMILIARIDADE COM PALAVRAS, IDADE DE AQUISIÇÃO DE PALAVRAS E IMAGEABILIDADE DE PALAVRAS NOS BLOCOS DE INFORMAÇÕES E NO TEXTO NA ÍNTEGRA.....44

LISTA DE ABREVIATURAS

PC – Pesquisa Clínica

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

CNS – Conselho Nacional de Saúde

OMS – Organização Mundial de Saúde

MacCAT-CR – MacArthur Assessment Tool to Clinical Research

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS 2
1.1 PESQUISA CLÍNICA 2
2 INTRODUÇÃO 3
2.1 O PROCESSO DE CONSENTIMENTO 3
2.2 ASPECTOS BIOÉTICOS DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO NA PESQUISA CLÍNICA 6
2.3 LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBLIDADE 9
2.4 LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBILIDADE NO CONTEXTO DO TCLE. 10
3 JUSTIFICATIVA 12
4 OBJETIVOS 12
4.1 OBJETIVO GERAL: 12
4.2 OBJETICOS ESPECÍFICOS: 12
5 METODOLOGIA 13
5.1 REVISÃO DE REGULAMENTAÇÕES E NORMATIVAS PARA A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL 13
5.2 ELABORAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO REPRESENTATIVO DAQUELES UTILIZADOS NO BRASIL, REFERENTE UMA PESQUISA CLÍNICA HIPOTÉTICA 13
5.3 ELABORAÇÃO DE UM NOVO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 14
5.4 ANÁLISE DA PERTINÊNCIA DE MODELOS DE TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO 15
5.5 ANÁLISE E COMPARAÇÃO DE LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBILIDADE DOS TERMOS 15
5.6 TABELA 1 – MÉTRICAS DO COH-METRIX PORT: A TABELA APRESENTA TODAS AS 180 MÉTRICAS EXISTENTES E AFERIDAS PELO USO DO COH-METRIX PORT, OS CÓDIGOS COM OS QUAIS ELAS SÃO REPRESENTADAS NA

FERRAMENTA (CÓDIGO DA MÉTRICA) E SEU NOME REAL (NOME DA MÉTRICA). 18
6 RESULTADOS 25
6.1 TABELA 2 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT PARA OS TEXTOS NA ÍNTEGRA 26
6.2 TABELA 3 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES BÁSICAS AO PARTICIPANTE” 29
6.3 TABELA 4 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA” 32
6.4 TABELA 5 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES SOBRE RISCOS E BENEFÍCIOS” 35
6.5 TABELA 6 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “DIREITOS DO PARTICIPANTE” 39
6.6 TABELA 7 – RESUMOS DOS RESULTADOS DO USO DO COH-METRIX PORT NO TEXTO NA ÍNTEGRA E NOS 4 BLOCOS DE INFORMAÇÕES. 42
6.7 TABELA 8 – COMPARAÇÃO DOS SCORES DE FAMILIARIDADE COM PALAVRAS, IDADE DE AQUISIÇÃO DE PALAVRAS E IMAGEABILIDADE DE PALAVRAS NOS BLOCOS DE INFORMAÇÕES E NO TEXTO NA ÍNTEGRA 44
7 DISCUSSÃO 46
REFERÊNCIAS 51
8 APÊNDICE A 55
9 APÊNDICE B 82
10 ANEXO A – RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE NÚMERO 466/12 DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 107
11 ANEXO B – DECLARAÇÃO UNIVERSAL DE BIOÉTICA E DIREITOS HUMANOS 123

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica é o instrumento cientificamente aceito para testar a eficácia e segurança de novos tratamentos profiláticos ou curativos. Como a sua execução envolve, em diferentes níveis, a participação de seres humanos, historicamente surgiu a necessidade do estabelecimento de guias, regras ou mesmo legislação, com a finalidade de evitar que por conta da necessidade de se desenvolver novas terapias, fossem cometidos abusos contra os participantes destes estudos. Neste contexto, algumas questões bioéticas passaram a receber especial atenção. Com o Código de Nuremberg, de 1947, a proteção à dignidade humana e a autonomia passaram a ser asseguradas, a Declaração de Helsinque de 1964 e suas versões subsequentes e as Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos de 1983, complementam e atualizam os cuidados éticos que devem embasar as pesquisas clínicas. Mais atual que esses importantes documentos é a Declaração Universal de Bioética e Direitos Humanos, proclamada pela UNESCO em outubro de 2005. Cada país desenvolveu suas próprias regulamentações, no Brasil, as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, 01/88 – 196/96 – 466/12 – 510/19, além do código de ética médica, norteiam esses procedimentos. (ENGLEV; PETERSEN, 2003; GUIBU et al., 2017; UNESCO, 2005)

Em um estudo clínico, o principal parâmetro para avaliar sua factibilidade desde o ponto de vista ético, é a análise da relação risco/benefício em um contexto o mais amplo possível. No que diz respeito aos direitos dos participantes da pesquisa, um dos pontos de consideração obrigatória é a obtenção do consentimento esclarecido. Este consentimento é efetivado a partir de um processo no qual os participantes manifestam sua decisão de participar ou não de um estudo, após serem esclarecidos sobre a natureza da sua participação na pesquisa. (ENGLEV; PETERSEN, 2003)

O consentimento desse participante é formalizado após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). Esse documento surge nas regulamentações e resoluções, como fonte de esclarecimento sobre a pesquisa, e como instrumento formal da expressão da decisão livre e autônoma do participante. Como mencionamos antes, este Termo, então, não somente se preza a formalizar as condições nas quais se dá a participação de investigadores patrocinadores, instituições e principalmente dos participantes do estudo, como também assumindo o papel de esclarecer aos participantes ao fornecer todas as informações pertinentes à pesquisa. (ENGLEV; PETERSEN, 2003; GUIBU et al., 2017)

2 INTRODUÇÃO

2.1 O PROCESSO DE CONSENTIMENTO

O consentimento livre e esclarecido é um marco para pesquisas eticamente aceitáveis envolvendo seres humanos como participantes. É baseado em fundamentos filosóficos, religiosos e legais constituindo-se em um elemento essencial para a pesquisa ética. A complexidade do processo de consentimento livre e esclarecido aumenta quando se considera a necessidade de adaptá-lo às diferentes realidades culturais e religiosas dos participantes da pesquisa. (EMANUEL, 2003; RAPOSO, 2018)

Como já vimos, o consentimento livre e esclarecido é entendido como um processo, que inclui, mas não se limita a um documento escrito, o termo de consentimento livre e esclarecido, no qual são descritas as condições para a participação de um indivíduo em uma determinada pesquisa. Este processo é frequentemente de grande complexidade e deve ter como objetivo certificar que o participante foi capaz de decidir participar de um determinado estudo, tendo conhecimento prévio das condições de sua participação. (HOCHHAUSER, 1999).

Em geral, o TCLE tem três propósitos. Primeiro, fornecer ao participante do estudo informações relevantes para a tomada de decisões, os direitos do participante e adicionalmente funcionar como instrumento para formalizar essa decisão.(KRUMHOLZ, 2010; MURRAY, 2012; SPATZ; KRUMHOLZ; MOULTON, 2016)

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, documento que expressa e formaliza a relação de participação em uma pesquisa clínica, deve ser composto de diversos tópicos, segundo a Resolução CNS 466/12 (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 de 12 de dezembro de 2012): 1) Justificativa, objetivos da pesquisa procedimentos; 2) Esclarecimento sobre possíveis desconfortos, efeitos colaterais, riscos num geral e benefícios esperados, bem como medidas de prevenção dos riscos, considerando situações adversas; 3) Esclarecimento sobre como será o acompanhamento dado ao participante e a assistência que o mesmo terá ao participar da pesquisa, direitos de encerrar e interromper a participação; 4) Esclarecer o participante sobre sua autonomia, de não aceitar participar e até sair durante a pesquisa; 5) Sigilo e privacidade garantidos; 6) Garantir que o participante receberá um via do documento; 7) Garantia de ressarcimento se houverem despesas do participante para participar da pesquisa e 8) Garantia de indenização sobre qualquer evento/danos decorrentes da participação na pesquisa.(“RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012”)

É essencial então, ter em mente que o consentimento livre e esclarecido é um processo de tomada de decisão, que, embora deva ser endereçado ao participante, obviamente deve contar com o comprometimento do pesquisador, que deve garantir que o processo seja focado nas preferências, necessidades e valores deste participante, e também cumprindo e apresentando tudo que é regulamentado. (KRUMHOLZ, 2010; MURRAY, 2012; STACEY et al., 2017)

Embora o consentimento livre e esclarecido seja entendido como um processo que não se restringe apenas a um documento escrito, não se pode

negar a importância de ter um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido como parte deste processo. Não são raras, na execução de estudos clínicos, as situações nas quais este termo é o único instrumento para esclarecer os participantes.(HENRY et al., 2009)

Retornando ao processo de consentimento, preconiza-se que para obter-se um resultado eticamente aceitável, deve ser criado um ambiente favorável à comunicação e este cenário inclui a existência de um TCLE escrito de forma apropriada, desde a linguagem, até a forma como ele é apresentado e aplicado. (ANANDAIAH; ROCK, 2018)

Em alguns casos e por diferentes razões, o conteúdo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tende a ser muito extenso, sobrecarregado de informações e levando ao risco de comprometer ou mesmo prejudicar seu papel de esclarecer os participantes da pesquisa. Uma das principais razões para isso é que, em seu conteúdo, existem elementos intrinsecamente posicionados cujo objetivo principal é proteger o investigador de possíveis procedimentos legais. (CASSILETH et al., 1980; HOCHHAUSER, 1999)

Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de estudos internacionais multicêntricos são comumente escritos no centro principal localizado em um país estrangeiro e depois têm seus textos traduzidos, muitas vezes incorretamente, para serem aplicados em outros países onde o estudo também será conduzido. Para que o conteúdo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido seja adequado, não basta traduzi-lo para uma língua específica, mas adaptá-lo à realidade sociocultural da população de uma determinada região. (CASTILHO; KALIL, 2005)

Por essas e outras razões, não é incomum encontrar Termos de Consentimento extremamente longos, nos quais a terminologia técnica ou legal esteja presente. Esses elementos acabam transformando o termo de consentimento livre e esclarecido em um contrato, mais do que com um

documento que visa garantir que o participante da pesquisa tenha sido adequadamente informado.(CASTILHO; KALIL, 2005)

Outros autores reiteram, mais além, que em muitos casos, esse modo de obtenção de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido acaba levando a um documento que compromete o esclarecimento, que acaba sendo firmado pelo mero cumprimento de um requisito regulatório. (HENRY et al., 2009)

Essa situação se reveste de especial relevância em países emergentes, onde os participantes da pesquisa tendem a ter baixa escolaridade, baixa alfabetização em saúde e, muitas vezes estão em situação de vulnerabilidade social. Nesse contexto é possível que o consentimento seja formalizado sem o devido esclarecimento, prejudicando frontalmente o pleno exercício da autonomia do participante de pesquisa. (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013; OSSEMANE et al., 2018).

2.2 ASPECTOS BIOÉTICOS DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO NA PESQUISA CLÍNICA

O termo Bioética foi usado pela primeira vez por Fritz Jhar em 1927, porém essa citação só foi descoberta em 1997 e defendia que as obrigações éticas vão além das relações entre seres humanos, estão ligadas a todos os seres vivos. Potter foi o segundo a usar esse termo, empregando-o como uma ética da terra, uma ética para sobrevivência. Seis meses após a publicação do livro de Potter, outro autor usou o termo, André Hellegers, que empregou o termo Bioética como uma ponte entre medicina, filosofia e ética, para discutir os avanços tecnológicos e seus reflexos na medicina. (PESSINI, 2013)

A Bioética proposta por Hellegers veio a tomar forma após o Relatório de Belmont ser publicado em 1978, que propôs princípios que deveriam nortear a prática médica: Respeito à Pessoa Humana, Beneficência e Justiça. Logo em 1979, Beauchamp e Childress, vieram a publicar o livro “Principles of Biomedical Ethics”, onde acrescentavam mais um princípio, o da Não-Maleficência e

renomeando o princípio do respeito a pessoa humana para respeito a autonomia. (ARAUJO, 2003; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013; PESSINI, 2013, 1978)

Os princípios não são soberanos, não há uma hierarquia entre eles, as decisões médicas devem permear e respeitar a todos. O princípio da Autonomia determina que, o paciente é quem deve decidir pelo tratamento que é oferecido, indicado pelo médico, sendo ele, esclarecido dos benefícios e riscos desse tratamento. O princípio da Justiça é defendido de forma que todos devem ter acesso aos mesmos tratamentos, atendendo também, a cada pessoa segundo a sua necessidade. A Beneficência e Não-Maleficência afirma que o médico deve procurar minimizar riscos e desconfortos, ao mesmo passo que oferece ao paciente um tratamento que irá suas questões de saúde. (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013; FILHO, 2017)

Aplicado às condições de execução de uma pesquisa clínica, o princípio da Autonomia é respeitado quando o participante, depois de esclarecido, ciente da natureza de sua participação, dos possíveis riscos e benefícios, decide por participar ou não da pesquisa. A Beneficência e Não-Maleficência são refletidas na pesquisa pelos possíveis riscos que um tratamento novo pode oferecer, na tentativa de amenizá-los e não expor o participante a algo que pode ser evitado, atendendo e adequando-se às condições de saúde do participante. Por fim, a Justiça é vista no sentido de garantir cuidados e proteção igualmente a todos os participantes durante todo o processo de pesquisa. (ADAMI; CHEMIN; FRANÇA, 2014; BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2013; FILHO, 2017)

Em conjunto com os Princípios Bioéticos, o Método Deliberativo de Diego Gracia corrobora com a maneira de pensar e agir na tomada de decisões em saúde. A proposta desse método é de encontrar as decisões mais razoáveis para problemas éticos, contextualizando de forma sistemática e objetiva. O método deliberativo tem por objetivo, ponderar os valores e deveres envolvidos em um problema ético a fim de, chegar à uma solução chamada de “solução ótima” que cumpriria de forma positiva com todos os valores envolvidos, ou, a “solução

menos prejudicial”, que, mantendo a razoabilidade e a prudência, poderia ser tomada como decisão final. (NORA; ZOBOLI; VIEIRA, 2015)

Traduzindo isso para o Processo de Consentimento Livre e Esclarecido e os Princípios Bioéticos, a solução ótima seria aquela em que todos os princípios seriam respeitados da melhor forma possível, ou, na impossibilidade de ser realizada da melhor forma, que ainda respeitasse e não antagonizasse nenhum princípio. Em suma, para qualquer proposta de consentimento, todos os princípios devem ser, no mínimo, apreciados e respeitados. (NORA; ZOBOLI; VIEIRA, 2015)

Habbermas, em sua ética discursiva, defende que o processo deliberativo deve se dar pela troca de informações entre as partes, prezando pela liberdade (autonomia), ausentando qualquer tipo de coerção, considerando então, todos os aspectos citados para a tomada de decisão. Ao se levar em conta esse pensamento, a condução do processo deve ser um diálogo que aborde o participante considerando seu background, sua escolaridade, a relação entre o médico e participante, e as possíveis vulnerabilidades envolvidas.(NORA; ZOBOLI; VIEIRA, 2015)

O modelo de processo deliberativo de Habbermas propõe quatro momentos: a) Deliberação sem deformanções internas ou externas; b) Livre expressão dos argumentos; c) acolher argumentações discordantes e d) Busca por soluções razoáveis e prudentes. Sendo assim, todo o processo de esclarecimento deveria ser pautado em um diálogo, tornar o participante plenamente autônomo para decidir após ele mesmo entender a pesquisa. (NORA; ZOBOLI; VIEIRA, 2015)

Desenvolver um Termo que seja acessível e que respeite todos esses aspectos, há de garantir a eticidade do processo, o exercício pleno da autonomia do participante e consequentemente, continuar protegendo o pesquisador é um árduo desafio. Esse trabalho utiliza pela primeira vez a ferramenta Coh-Mertrix para analisar os textos de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, utilizados no Brasil.

2.3 LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBLIDADE

Existem três elementos fundamentais para discutir a redação de documentos e é preciso distingui-los, são eles Legibilidade, Leiturabilidade e Inteligibilidade. Legibilidade é um conceito por si só confuso, melhor explicado por exemplos: a legislação brasileira proíbe o fornecimento de receitas médicas “ilegíveis”, todavia não há um consenso sobre o que é então, algo “legível”, a letra do médico poderia influenciar a leitura da receita médica. Esse conceito é comumente tido como sinônimo de algo fácil, mas esse conceito é, muitas vezes subjetivo, o que leva a diversas interpretações, mas consensualmente entende-se por “algo fácil de ler”. (DUBAY, 2007; LOURENÇO; COUTINHO, 2018)

Pesquisadores chegam a concordar que características tipográficas como fonte de letra e tamanho, influenciam no que é entendido por legível. São elencadas características que influenciam no sucesso de uma boa leitura, que tornariam um texto legível, permeando questões objetivas e subjetivas. (LOURENÇO; COUTINHO, 2018)

1) Interesse no texto
2) Conhecimento prévio da informação
3) Forma das letras
4) Tamanho das letras
5) Largura da linha
6) Espaço entre palavras
7) Espaço entre letras
8) Espaço entre linhas
9) Layout da página
10) Contraste figura fundo

11) Qualidade da impressão

Já o conceito de Leiturabilidade é definido pela facilidade com o os olhos absorvem informações, logo, na distinção que ele faz de formas, letras, números, palavras. Sendo assim, pode ser entendido com o conforto visual de um texto e a forma com o conteúdo é apresentado. (LOURENÇO; COUTINHO, 2018)

Inteligibilidade é definido pela facilidade de leitura de um texto baseado em seu conteúdo, estilo de apresentação e escrita. Tais aspectos estão ligados ao conhecimento prévio da pessoa sobre o assunto, competências e habilidade de leitura, interesse pelo tema e a motivação que a leva a ler. Logo, um texto para ser inteligível, tem que levar em consideração o *background* da pessoa, tido por sua escolaridade e hábito de leitura. Poderíamos afirmar que inteligibilidade está ligada ao entendimento de quem lê um texto.

Para avaliar leiturabilidade, legibilidade e inteligibilidade é preciso entender quais estruturas estão presentes em um texto. As estruturas textuais são: macro (tamanho de sentença e número de sílabas) e micro (lista de palavras, dificuldade do vocabulário). Tal avaliação é complexa e há uma carência de ferramentas que avaliem essa complexidade, pois ler um texto não demanda apenas questões visuais, mas também cognitivas. (LOURENÇO; COUTINHO, 2018; SOUSA; HUBNER, 2015)

Assim, leiturabilidade, legibilidade e inteligibilidade, são componentes importantes para definir a acessibilidade de um determinado texto.

2.4 LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBILIDADE NO CONTEXTO DO TCLE.

Com o passar do tempo, além da já referida preocupação de pesquisadores, patrocinadores de pesquisas para prevenir-se de processos legais, as resoluções foram tornando-se mais complexas e passaram a exigir que os TCLEs contemplassem uma grande quantidade de informações. Para cumprir com estas exigências, a elaboração dos termos acabou por se valer de escrita técnica,

complexa e extensa, prejudicando sua legibilidade. (MAIN; MCNAIR; BLAZEBY, 2016; MIRANDA et al., 2009; MURRAY, 2012)

Embora a melhoria da legibilidade dos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido nem sempre tenha sido diretamente relacionada à sua compreensão pelos participantes da pesquisa, revisar e auditar como o processo de consentimento livre e esclarecido está sendo conduzido é uma tarefa que deve ser realizada periodicamente por todos que se preocupam com os aspectos éticos das pesquisas em geral e das pesquisas clínica em particular. (COHN et al., 2011; LAD; DAHL, 2014; PARIS et al., 2010)

Há uma carência de ferramentas que permitem avaliar com efetividade o processo de consentimento livre e esclarecido acaba por influenciar os poucos estudos focados nesse aspecto da pesquisa clínica. Esse fato, deve-se também ao fato de tais ferramentas serem complexas e durante a construção desse documento, ele mesmo não ser testado e aprimorado antes de ir a campo executar a pesquisa. Ferramentas como o Coh-Metrix Port (SCARTON; ALUISIO, 2010) ajudam a avaliar legibilidade, leiturabilidade e inteligibilidade. Assim como, a ferramenta MacCAT-CR que avalia se o participante entendeu o que lhe foi explicado, se apreciou devidamente o conteúdo e por fim, se teve competência em decidir sobre sua participação. (APPELBAUM,PAUL S., 2001; GRAESSER et al., 2004; NISHIMURA et al., 2013)

Outra razão que leva a esse excesso e complexidade de informações é a preocupação justificada dos pesquisadores em incluir no conteúdo do termo todas as prescrições regulamentares exigidas, apresentadas na resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde. Especificamente no Brasil, documentos legais que servem de base para a análise ética de pesquisas envolvendo seres humanos contêm uma série de requisitos que devem ser considerados por aqueles que realizam pesquisas clínicas no país. (CASTILHO; KALIL, 2005; GUIBU et al., 2017; MARQUES FILHO, 2007)

3 JUSTIFICATIVA

O processo de consentimento livre e esclarecido deve servir para preservar direitos dos participantes de pesquisas. O TCLE é parte deste processo, contudo estudos criticam o excesso de informações exigidos por regulamentações e a complexidade com que esses termos são escritos. Por vezes, o termo é o único meio esclarecer que o participante terá contato, destinado a uma população de escolaridade inferior a dita como, necessária, para ter compreensão do texto, o que torna o processo disfuncional. Muitas vezes, mesmo sem o esclarecimento adequado sobre as condições de sua participação, um indivíduo acaba por consentir formalmente em tomar parte de um estudo clínico. Isto acontece por várias razões, entre elas o temor de prejudicar a relação com o seu médico.

Sendo assim, a avaliação do processo de consentimento livre e esclarecido é uma forma de buscar entender o que precisa ser melhorado dentro desse contexto, e talvez com ferramentas adequadas essa avaliação possa ser incorporada na rotina dos processos de consentimento. Esse trabalho buscou avaliar a legibilidade, leiturabilidade e inteligibilidade de dois Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar a legibilidade, leiturabilidade e inteligibilidade de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2 OBJETICOS ESPECÍFICOS:

Avaliar e analisar a legibilidade, leiturabilidade e inteligibilidade do texto de Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos aprovados para pesquisa no

Brasil, redigidos de dois modos diferentes com o uso da ferramenta Coh-Metrix Port.

Comparar os resultados obtidos com o uso do Coh-Metrix e mapear os conteúdos contidos nos TCLEs.

5 METODOLOGIA

5.1 REVISÃO DE REGULAMENTAÇÕES E NORMATIVAS PARA A PESQUISA CLÍNICA NO BRASIL

Para embasar a redação dos termos, foram utilizados os seguintes documentos: Resolução CNS nª 466/12, de 12 de dezembro de 2012, Resolução CNS nº 510/2019, de 07 de abril de 2019, regulamentações federais dos Estados Unidos (Foods and Drugs Administration, 2017) e materiais históricos, como Código de Nuremberg de 1947, Declaração de Helsinque de 1964, Belmont Report de 1978 e os Guidelines da OMS: *Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants* e *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects*. (COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002; WELTGESUNDHEITSORGANISATION, 2011)

5.2 ELABORAÇÃO DE TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO REPRESENTATIVO DAQUELES UTILIZADOS NO BRASIL, REFERENTE UMA PESQUISA CLÍNICA HIPOTÉTICA

Um termo de consentimento livre e esclarecido perfeito legalmente e representativo (Termo Representativo), aprovado pelos órgãos de revisão ética de um estudo para o desenvolvimento de um novo medicamento, foi modificado para não permitir a identificação dos pesquisadores envolvidos, patrocinadores e instituição. Para tanto, todos os nomes e endereços de pessoas e instituições, doenças relacionadas ao estudo e nome do tratamento experimental foram

alteradas. Tais modificações levaram à criação de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido de um estudo hipotético com as características daquelas aplicadas no Brasil.

Devido ao fato deste documento ter sido projetado para ser apresentado a pessoas que vivem no Brasil, foi escrito em português. Seguiu-se estritamente o conteúdo exigido e a escrita foi realizada de forma a manter essas exigências com uma escrita mais acessível.

A forma de redação utilizada foi a de itenizar cada bloco de informações sobre cada procedimento do estudo. O título do item é o correspondente ao tipo de informação. A maioria dos TCLEs para usados em pesquisas clínicas no Brasil é redigido deste modo. (ANEXO A)

5.3 ELABORAÇÃO DE UM NOVO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Com base no termo citado acima, nas revisões e regulamentações para a elaboração de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido no Brasil, um novo modelo de TCLE (Termo Modificado) foi desenvolvido para a mesma pesquisa ficcional do Termo Representativo.

Para a elaboração deste novo modelo, nenhum elemento regulador exigido no Brasil foi eliminado do texto, sendo escrito em português e com o objetivo de tornar sua linguagem mais simples e retirar redundâncias que tornavam o texto mais extenso.

A mudança realizada foi na redação, deixando em forma de perguntas e respostas. Este formato de redação de TCLE tem sido também utilizado, pois é possível que este tipo de redação possa facilitar a leitura e o entendimento por parte dos participantes de um estudo. (ANEXO B).

5.4 ANÁLISE DA PERTINÊNCIA DE MODELOS DE TERMOS DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.

Cinco brasileiros doutores em ética em pesquisa e ensaios clínicos, membros de um comitê de ética em pesquisa, foram convidados a analisar os dois modelos de Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Tanto o Termo Representativo quanto o Termo Modificado foram considerados por este grupo de especialistas, como potencialmente aptos à aprovação ética e consequentemente para serem utilizados em um processo de consentimento livre e esclarecido para participação em pesquisas clínicas no Brasil.

5.5 ANÁLISE E COMPARAÇÃO DE LEGIBILIDADE, LEITURABILIDADE E INTELIGIBILIDADE DOS TERMOS

As análises dos dois textos foram realizadas utilizando a ferramenta Coh-Metrix (GRAESSER et al., 2004), adaptado para o uso em português, Coh-Metrix Port (SCARTON; ALUISIO, 2010), de sua versão original, seguindo as regras de redações características do português brasileiro, e suas revisões posteriores: AIC (Análise Automática de Inteligibilidade de Corpus) (GALANI et al., 2008), Coh-Metrix-Dementia (CUNHA, 2016) e métricas psicolinguísticas (DOS SANTOS et al., 2017). A seguir a ferramenta e suas revisões serão referenciadas pelo termo Coh-Metrix Port.

A ferramenta conta com a medida de 180 métricas, das quais, foram selecionadas para este estudo, as 83 que possuem resultados conclusivos sobre sua relação com a complexidade textual (as métricas estão descritas no material dos autores, disponível no link http://fw.nilc.icmc.usp.br:23380/metrixdoc). O Coh-Metrix foi desenvolvido para que questões linguísticas pudessem ser simplificadas, facilitando o acesso a informação para mais pessoas por questões sociais, escolares, médicas e de desenvolvimento. A legibilidade, leiturabilidade e

inteligibilidade são tidos como reflexos de bons scores do Coh-Metrix Port, baseado-se em estudos que validam a ferramente com o tipo textual específico. (SCARTON; ALUISIO, 2010)

O uso do Coh-Metrix se deu de forma *online*, a partir de um *link* disponibilizado pelos autores (http://fw.nilc.icmc.usp.br:23380/cohmetrixport) no qual é possível acessar um servidor que contém todas os instrumentos para a análise.

A análise se deu em 2 momentos: a). Foram analisados os textos na íntegra; 2). Os textos foram separados em 4 blocos de tipos de informações, da seguinte forma:

i. Informações Básicas ao Participante
    a. Justificativa
    b. Objetivos
ii. Procedimentos que Serão Utilizados na Pesquisa
    c. Métodos
iii. Informações Sobre Riscos e Benefícios
    d. Riscos
    e. Benefícios
iv. Direitos do Participante
    f. Direito a Assistência
    g. Liberdade de escolha em participar ou não da pesquisa
    h. Sigilo e privacidade durante todas as fases da pesquisa
    i. Garantia de que receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
    j. Garantia de ressarcimento caso tenha despesas relativas a pesquisa
    k. Indenização em caso de danos decorrentes da pesquisa

Foram avaliadas as métricas básicas como tamanho de sentenças, quantidade de sentenças, média de sentenças por parágrafo, quantidade de orações em sentenças. O mesmo com classes de palavras, pronomes, substantivos, adjetivos, advérbios, levando ainda em consideração o tempo verbal, se o texto indica diálogo com o leitor e palavras que antecedem verbos. Também foi possível aferir o parâmetro relacionado com a idade de aquisição de classes de palavras pelo indivíduo e a idade em que se desenvolve a imageabilidade (capacidade de abstração) de palavras. Ainda a familiaridade que se tem com palavras de acordo com a idade. As idades indicadas são separadas da seguinte forma: 1 (de 0 a 2 anos); 2 (de 3 a 4 anos), 3 (de 5 a 6 anos), 4 (de 7 a 8 anos), 5 (de 9 a 10 anos), 6 (de 11 a 12 anos), 7 (13 anos ou mais).

O Coh-Metrix utiliza testes já conhecidos para complementar sua análise, como: Flesch, Índice de Brunet, Fórmula Dale Chall adaptada, Fórmula de Complexidade Sintática de Frazier, Índice Gunning Fox, Estatística de Horoné e Fórmula de Complexidade Sintática de Yngve.

Cada métrica do Coh-Metrix tem uma interpretação diferente, por vezes o escore alto indica melhor acessibilidade do texto, por vezes o escore mais baixo é que é o mais adequado, conforme será apresentado e discutido nos resultados deste trabalho. A complexidade dessa ferramenta faz com que ao analisar muitas variáveis no texto, seja possível aperfeiçoá-lo de modo eficaz. (SCARTON; ALUISIO, 2010)

As 180 métricas avaliadas pelo Coh-Metrix Port estão apresentadas na primeira tabela – Tabela 1 – Métricas do Coh-Metrix Port. Apresentando seu código dentro do programa e seu respectivo significado.

5.6 TABELA 1 – MÉTRICAS DO COH-METRIX PORT: A TABELA APRESENTA TODAS AS 180 MÉTRICAS EXISTENTES E AFERIDAS PELO USO DO COH-METRIX PORT, OS CÓDIGOS COM OS QUAIS ELAS SÃO REPRESENTADAS NA FERRAMENTA (CÓDIGO DA MÉTRICA) E SEU NOME REAL (NOME DA MÉTRICA).

Código da Métrica	Nome da Métrica
abstract_nouns_ratio	Proporção de substantivos abstratos em relação à quantidade de palavras do texto
adj_arg_ovl	Quantidade média de referentes que se repetem nos pares de sentenças adjacentes do texto
adj_cw_ovl	Quantidade média de palavras de conteúdo que se repetem nos pares de sentenças adjacentes do texto
adj_stem_ovl	Quantidade média de radicais de palavras de conteúdo que se repetem nos pares de sentenças adjacentes do texto.
adjacent_refs	Média das proporções de candidatos a referentes na sentença anterior em relação aos pronomes pessoais do caso reto nas sentenças
adverbs_before_main_verb_ratio	Proporção de orações com advérbio antes do verbo principal em relação à quantidade de orações do texto
anaphoric_refs	Média das proporções de candidatos a referentes nas 5 sentenças anteriores em relação aos pronomes anafóricos das sentenças
apposition_per_clause	Quantidade média de apostos por oração

	do texto
arg_ovl	Quantidade média de referentes que se repetem nos pares de sentenças do texto
aux_plus_PCP_per_sentence	Proporção de verbos auxiliares seguidos de particípio em relação à quantidade de sentenças do texto
brunet	Índice de Brunet
clauses_per_sentence	Quantidade média de orações por sentença
concretude_1_25_ratio	Proporção de palavras com valor de concretude entre 1 e 2,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
concretude_25_4_ratio	Proporção de palavras com valor de concretude entre 2,5 e 4 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
concretude_4_55_ratio	Proporção de palavras com valor de concretude entre 4 e 5,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
concretude_55_7_ratio	Proporção de palavras com valor de concretude entre 5,5 e 7 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
concretude_mean	Média dos valores de concretude das palavras de conteúdo do texto
coreference_pronoum_ratio	Média de candidatos a referente, na sentença anterior, por pronome anafórico do caso reto
dalechall_adapted	Fórmula Dale Chall adaptada
demonstrative_pronoun_ratio	Média de candidatos a referente, na sentença anterior, por pronome demonstrativo anafórico

dep_distance	Distância na árvore de dependências
dialog_pronoun_ratio	Proporção de pronomes pessoais que indicam uma conversa com o leitor em relação à quantidade de pronomes pessoais do texto
familiaridade_1_25_ratio	Proporção de palavras com valor de familiaridade entre 1 e 2,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
familiaridade_25_4_ratio	Proporção de palavras com valor de familiaridade entre 2,5 e 4 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
familiaridade_4_55_ratio	Proporção de palavras com valor de familiaridade entre 4 e 5,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
familiaridade_55_7_ratio	Proporção de palavras com valor de familiaridade entre 5,5 e 7 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
familiaridade_mean	Média dos valores de familiaridade das palavras de conteúdo do texto
Flesch	Índice Flesch
frazier	Fórmula de Complexidade Sintática de Frazier
gunning_fox	Índice Gunning Fox
honore	Estatística de Horoné
idade_aquisicao_1_25_ratio	Proporção de palavras com valor de idade de aquisição entre 1 e 2,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
idade_aquisicao_25_4_ratio	Proporção de palavras com valor de idade de aquisição entre 2,5 e 4 em relação a

	todas as palavras de conteúdo do texto
idade_aquisicao_4_55_ratio	Proporção de palavras com valor de idade de aquisição entre 4 e 5,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
idade_aquisicao_55_7_ratio	Proporção de palavras com valor de idade de aquisição entre 5,5 e 7 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
idade_aquisicao_mean	Média dos valores de idade de aquisição das palavras de conteúdo do texto
imageabilidade_1_25_ratio	Proporção de palavras com valor de imageabilidade entre 1 e 2,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
imageabilidade_25_4_ratio	Proporção de palavras com valor de imageabilidade entre 2,5 e 4 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
imageabilidade_4_55_ratio	Proporção de palavras com valor de imageabilidade entre 4 e 5,5 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
imageabilidade_55_7_ratio	Proporção de palavras com valor de imageabilidade entre 5,5 e 7 em relação a todas as palavras de conteúdo do texto
imageabilidade_mean	Média dos valores de imageabilidade das palavras de conteúdo do texto
indicative_condition_ratio	Proporção de Verbos no Futuro do Pretérito do Indicativo em relação à quantidade de verbos flexionados do texto
indicative_future_ratio	Proporção de Verbos no Futuro do Presente do Indicativo em relação à quantidade de verbos flexionados do texto

indicative_pluperfect_ratio	Proporção de Verbos no Pretérito Mais que Perfeito do Indicativo em relação à quantidade de verbos flexionados no texto
infinite_subordinate_clauses	Proporção de orações subordinadas reduzidas pela quantidade de orações do texto
long_sentence_ratio	Proporção de Sentenças Muito Longas em relação a todas as sentenças do texto
max_noun_phrase	Máximo entre os tamanhos de sintagmas nominais do texto
mean_noun_phrase	Média dos tamanhos médios dos sintagmas nominais nas sentenças
min_noun_phrase	Mínimo entre os tamanhos de sintagmas nominais do texto
named_entity_ratio_sentence	Média das proporções de Nomes Próprios em relação à quantidade de palavras das Sentenças
negation_ratio	Proporção de palavras que denotam negação em relação à quantidade de palavras do texto
noun_ratio	Proporção de pronomes em relação à quantidade de palavras do texto
oblique_pronouns_ratio	Proporção de pronomes oblíquos em relação a todos os pronomes do texto
paragraphs	Quantidade de Parágrafos no texto
passive_ratio	Proporção de orações na voz passiva analítica em relação à quantidade de orações do texto
ratio_coordinate_conjunctions	Proporção de conjunções coordenativas em

	relação a todas as conjunções do texto
ratio_subordinate_conjunctions	Proporção de conjunções subordinativas em relação a todas conjunções do texto
relative_clauses	Proporção de orações relativas em relação à quantidade de orações do texto
relative_pronouns_ratio	Proporção de Pronomes Relativos em relação à quantidade de pronomes do texto
second_person_pronouns	Proporção de pronomes pessoais nas segundas pessoas em relação à quantidade de pronomes pessoais do texto
sentences	Quantidade de Sentenças no texto
sentences_with_five_clauses	Proporção de sentenças com 5 orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_four_clauses	Proporção de sentenças com 4 orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_one_clause	Proporção de sentenças com 1 oração em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_seven_more_clauses	Proporção de sentenças com 7 ou mais orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_six_clauses	Proporção de sentenças com 6 orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_three_clauses	Proporção de sentenças com 3 orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_two_clauses	Proporção de sentenças com 2 orações em relação a todas as sentenças do texto
sentences_with_zero_clause	Proporção de sentenças sem verbos em relação a todas as sentenças do texto
short_sentence_ratio	Proporção de Sentenças Curtas em relação

	a todas as sentenças do texto
simple_word_ratio	Proporção de palavras de conteúdo simples em relação a todas palavras de conteúdo do texto
stem_ovl	Quantidade média de radicais de palavras de conteúdo que se repetem nos pares de sentenças do texto
subjunctive_future_ratio	Proporção de Verbos no Futuro do Subjuntivo em relação à quantidade de verbos flexionados no texto
subjunctive_imperfect_ratio	Proporção de Verbos no Pretérito Imperfeito do Subjuntivo em relação à quantidade de verbos flexionados no texto
subjunctive_present_ratio	Proporção de Verbos no Presente do Subjuntivo em relação à quantidade de verbos flexionados no texto
subordinate_clauses	Proporção de orações subordinadas pela quantidade de orações do texto
syllables_per_content_word	Quantidade média de sílabas por palavra no texto
Ttr	Proporção de types (despreza repetições de palavras) em relação à quantidade de tokens (computa repetições de palavras) no texto
verbal_time_moods_diversity	Quantidade de diferentes tempos-modos verbais que ocorrem no texto
words	Quantidade de Palavras no texto
words_before_main_verb	Quantidade Média de palavras antes dos verbos principais das orações principais

	das sentenças
words_per_sentence	Média de Palavras por Sentença
yngve	Fórmula de Complexidade Sintática de Yngve

Fonte: o Autor

6 RESULTADOS

Todas essas métricas foram avaliadas nos dois Termos de Consentimento, submetendo-se o texto integral e posteriormente cada bloco de informações, conforme mencionado anteriormente. Com isto, buscou-se verificar em itens específicos dos termos, o modo como as informações foram transmitidas ao leitor. Conforme descrito anteriormente, as próximas tabelas apresentam apenas os resultados das 83 métricas que possuem estudos conclusivos sobre sua influencia na complexidade textual, comparando os dois TCLEs.

Como cada variável apresenta referenciais de interpretação diferentes, foram destacadas em ***verde*** as métricas nas quais o score ***mais baixo*** indica menor complexidade e em ***azul***, as métricas nas quais o score ***mais alto*** indica menor complexidade.

A Tabela 2 apresenta os resultados do uso do Coh-Metrix Port para avaliar os textos dos TCLEs na íntegra, a compração dos resultados obtidos ao avaliar os Blocos de Informações são apresentados nas: Tabela 3 - Análise Dos Resultados Do Coh-Metrix Port No Bloco De Informações “Informações Básicas Ao Participante”; Tabela 4 – Análise Dos Resultados Do Coh-Metrix Port No Bloco De Informações “Procedimentos Que Serão Utilizados Na Pesquisa”; Tabela 5 – Análise Dos Resultados Do Coh-Metrix Port No Bloco De Informações “Informações Sobre Riscos E Benefícios” e Tabela 6 – Análise Dos Resultados Do Coh-Metrix Port No Bloco De Informações “Direitos Do Participante”

6.1 TABELA 2 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT PARA OS TEXTOS NA ÍNTEGRA

Métrica	Termo Representativo	Termo Modificado
abstract_nouns_ratio	0,04578	0,03274
adj_arg_ovl	3,03824	3,07090
adj_cw_ovl	2,58529	2,88060
adj_stem_ovl	3,12941	3,65299
adjacent_refs	0,12353	0,29851
adverbs_before_main_verb_ratio	0,20259	0,22199
anaphoric_refs	0,64706	1,61194
apposition_per_clause	0,02695	0,01885
arg_ovl	1,70148	1,52808
aux_plus_PCP_per_sentence	0,53846	0,37801
brunet	14,71943	14,40353
clauses_per_sentence	2,75275	3,28179
concretude_1_25_ratio	0,00107	0,00063
concretude_25_4_ratio	0,56551	0,52697
concretude_4_55_ratio	0,35401	0,38515
concretude_55_7_ratio	0,07941	0,08725
concretude_mean	4,05657	4,08776
coreference_pronoum_ratio	0,01471	0,14552
dalechall_adapted	10,81236	9,89488
demonstrative_pronoun_ratio	0,82647	1,07463
dep_distance	57,54252	59,91078
dialog_pronoun_ratio	0,98885	0,90517
familiaridade_1_25_ratio	0,00160	0,00095

familiaridade_25_4_ratio	0,11604	0,08883
familiaridade_4_55_ratio	0,66925	0,63420
familiaridade_55_7_ratio	0,21310	0,27602
familiaridade_mean	4,89325	5,02441
flesch	28,99983	39,93963
frazier	7,41642	7,64126
gunning_fox	9,55812	9,89893
honore	785,50141	856,86884
idade_aquisicao_1_25_ratio	0,06016	0,11390
idade_aquisicao_25_4_ratio	0,19465	0,23192
idade_aquisicao_4_55_ratio	0,29706	0,30140
idade_aquisicao_55_7_ratio	0,37727	0,30457
idade_aquisicao_mean	5,03916	4,63322
imageabilidade_1_25_ratio	0,00000	0,00000
imageabilidade_25_4_ratio	0,45722	0,36199
imageabilidade_4_55_ratio	0,50321	0,58154
imageabilidade_55_7_ratio	0,03957	0,05647
imageabilidade_mean	4,17201	4,28071
indicative_condition_ratio	0,00278	0,00000
indicative_future_ratio	0,30417	0,15616
indicative_pluperfect_ratio	0,02778	0,02579
infinite_subordinate_clauses	0,22455	0,22094
long_sentence_ratio	0,68035	0,68773
max_noun_phrase	43,00000	67,00000
mean_noun_phrase	5,49147	5,80633
min_noun_phrase	1,00000	1,00000
named_entity_ratio_sentence	0,01274	0,01421
negation_ratio	0,00973	0,01295
noun_ratio	0,30689	0,28191

oblique_pronouns_ratio	0,06134	0,06393
paragraphs	1,00000	1,00000
passive_ratio	0,18862	0,11204
ratio_coordinate_conjunctions	0,65051	0,59060
ratio_subordinate_conjunctions	0,34949	0,40940
relative_clauses	0,12974	0,14660
relative_pronouns_ratio	0,15046	0,16888
second_person_pronouns	0,97026	0,86638
sentences	341,00000	269,00000
sentences_with_five_clauses	0,08791	0,08935
sentences_with_four_clauses	0,11264	0,15120
sentences_with_one_clause	0,22802	0,21649
sentences_with_seven_more_clauses	0,04945	0,07560
sentences_with_six_clauses	0,02747	0,08591
sentences_with_three_clauses	0,18407	0,13058
sentences_with_two_clauses	0,26374	0,20962
sentences_with_zero_clause	0,04670	0,04124
short_sentence_ratio	0,15836	0,15985
simple_word_ratio	0,74306	0,82092
stem_ovl	1,58489	1,47453
subjunctive_future_ratio	0,10278	0,10458
subjunctive_imperfect_ratio	0,00139	0,00000
subjunctive_present_ratio	0,14028	0,15759
subordinate_clauses	0,52695	0,55916
syllables_per_content_word	3,08528	2,82688
ttr	0,67588	0,67870
verbal_time_moods_diversity	9,00000	7,00000
words	8.016,00000	6.566,00000
words_before_main_verb	6,24047	5,31970

words_per_sentence	23,50733	24,40892
yngve	2,82743	2,85770

Fonte: o Autor

6.2 TABELA 3 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES BÁSICAS AO PARTICIPANTE”

Métrica	Informações Básicas ao Participante - Termo Representativo	Informações Básicas ao Participante - Termo Modificado
abstract_nouns_ratio	0,04923	0,03015
adj_arg_ovl	2,6875	1,42424
adj_cw_ovl	2,6875	1,48485
adj_stem_ovl	3,1875	1,93939
adjacent_refs	0,25	0,45455
adverbs_before_main_verb_ratio	0,15909	0,18269
anaphoric_refs	0,8125	2,18182
apposition_per_clause	0,03409	0,01923
arg_ovl	1,57197	0,78431
aux_plus_PCP_per_sentence	0,20588	0,21875
brunet	12,965	12,3878
clauses_per_sentence	2,58824	3,25
concretude_1_25_ratio	0	0
concretude_25_4_ratio	0,57566	0,59441
concretude_4_55_ratio	0,39145	0,36713

concretude_55_7_ratio	0,03289	0,03846
concretude_mean	3,99975	3,95016
coreference_pronoum_ratio	0,09375	0,09091
dalechall_adapted	10,56509	9,53271
demonstrative_pronoun_ratio	1,15625	1,0303
dep_distance	44,72727	36,05882
dialog_pronoun_ratio	0,95	0,9375
familiaridade_1_25_ratio	0	0
familiaridade_25_4_ratio	0,10855	0,0979
familiaridade_4_55_ratio	0,68421	0,60839
familiaridade_55_7_ratio	0,20724	0,29371
familiaridade_mean	4,90251	5,02187
flesch	23,72011	39,84797
frazier	6,75758	6,85294
gunning_fox	8,04433	7,1716
honore	853,14735	866,348
idade_aquisicao_1_25_ratio	0,04276	0,08042
idade_aquisicao_25_4_ratio	0,19408	0,25524
idade_aquisicao_4_55_ratio	0,26974	0,29371
idade_aquisicao_55_7_ratio	0,42105	0,32867
idade_aquisicao_mean	5,14933	4,73408
imageabilidade_1_25_ratio	0	0
imageabilidade_25_4_ratio	0,45066	0,39161
imageabilidade_4_55_ratio	0,52961	0,59091
imageabilidade_55_7_ratio	0,01974	0,01748
imageabilidade_mean	4,13769	4,19336
indicative_condition_ratio	0	0
indicative_future_ratio	0,18333	0,11765
indicative_pluperfect_ratio	0,01667	0,01471

infinite_subordinate_clauses	0,25	0,26923
long_sentence_ratio	0,51515	0,58824
max_noun_phrase	26	33
mean_noun_phrase	4,79087	5,13585
min_noun_phrase	1	1
named_entity_ratio_sentence	0,03558	0,04236
negation_ratio	0,01077	0,01508
noun_ratio	0,31538	0,28643
oblique_pronouns_ratio	0,04688	0,05195
paragraphs	15	19
passive_ratio	0,07955	0,06731
ratio_coordinate_conjunctions	0,63333	0,54286
ratio_subordinate_conjunctions	0,36667	0,45714
relative_clauses	0,15909	0,125
relative_pronouns_ratio	0,21875	0,16883
second_person_pronouns	0,95	0,9375
sentences	33	34
sentences_with_five_clauses	0,05882	0,125
sentences_with_four_clauses	0,08824	0,09375
sentences_with_one_clause	0,26471	0,28125
sentences_with_seven_more_clauses	0,02941	0,09375
sentences_with_six_clauses	0,05882	0,0625
sentences_with_three_clauses	0,23529	0,1875
sentences_with_two_clauses	0,20588	0,125
sentences_with_zero_clause	0,05882	0,03125
short_sentence_ratio	0,24242	0,29412
simple_word_ratio	0,72679	0,77374
stem_ovl	1,63447	0,94831
subjunctive_future_ratio	0,1	0,07353

subjunctive_imperfect_ratio	0	0
subjunctive_present_ratio	0,1	0,11765
subordinate_clauses	0,53409	0,54808
syllables_per_content_word	3,22546	2,87151
ttr	0,65828	0,72046
verbal_time_moods_diversity	6	6
words	650	597
words_before_main_verb	4,48485	4,26471
words_per_sentence	19,69697	17,55882
yngve	2,59427	2,64891

Fonte: o Autor

6.3 TABELA 4 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS NA PESQUISA”

Métrica	Procedimentos que serão utilizados na pesquisa - Termo Representativo	Procedimentos que serão utilizados na pesquisa - Termo Modificado
abstract_nouns_ratio	0,0484	0,03011
adj_arg_ovl	3,32168	4,1978
adj_cw_ovl	2,70629	4,04396
adj_stem_ovl	3,25175	4,93407

adjacent_refs	0,1049	0,28571
adverbs_before_main_verb_ratio	0,17787	0,23851
anaphoric_refs	0,6993	1,73626
apposition_per_clause	0,03037	0,01724
arg_ovl	2,1553	2,1935
aux_plus_PCP_per_sentence	0,67665	0,39604
brunet	15,36835	14,93422
clauses_per_sentence	2,76048	3,44554
concretude_1_25_ratio	0,00121	0
concretude_25_4_ratio	0,5339	0,45259
concretude_4_55_ratio	0,38136	0,45081
concretude_55_7_ratio	0,08354	0,0966
concretude_mean	4,10323	4,16742
coreference_pronoum_ratio	0	0,18681
dalechall_adapted	10,9692	9,61
demonstrative_pronoun_ratio	0,8042	0,79121
dep_distance	60,61111	61,53261
dialog_pronoun_ratio	1	0,89189
familiaridade_1_25_ratio	0,00242	0,00089
familiaridade_25_4_ratio	0,1253	0,07603
familiaridade_4_55_ratio	0,64709	0,62075
familiaridade_55_7_ratio	0,22518	0,30233
familiaridade_mean	4,90443	5,09083
flesch	31,00856	45,21489
frazier	7,66319	7,89674
gunning_fox	10,19312	10,23188
honore	696,40894	800,3704
idade_aquisicao_1_25_ratio	0,05751	0,15206
idade_aquisicao_25_4_ratio	0,21852	0,24597

idade_aquisicao_4_55_ratio	0,30206	0,30501
idade_aquisicao_55_7_ratio	0,35109	0,26744
idade_aquisicao_mean	4,96592	4,38529
imageabilidade_1_25_ratio	0	0
imageabilidade_25_4_ratio	0,43039	0,27907
imageabilidade_4_55_ratio	0,52542	0,6458
imageabilidade_55_7_ratio	0,04419	0,07513
imageabilidade_mean	4,19502	4,353
indicative_condition_ratio	0,00305	0
indicative_future_ratio	0,42378	0,18113
indicative_pluperfect_ratio	0,00305	0
infinite_subordinate_clauses	0,21475	0,18391
long_sentence_ratio	0,70833	0,68478
max_noun_phrase	41	67
mean_noun_phrase	6,00876	6,6565
min_noun_phrase	1	1
named_entity_ratio_sentence	0,01143	0,00787
negation_ratio	0,00691	0,0129
noun_ratio	0,29923	0,25677
oblique_pronouns_ratio	0,07673	0,08202
paragraphs	1	1
passive_ratio	0,23427	0,1092
ratio_coordinate_conjunctions	0,64378	0,56494
ratio_subordinate_conjunctions	0,35622	0,43506
relative_clauses	0,11931	0,17816
relative_pronouns_ratio	0,13614	0,19558
second_person_pronouns	1	0,89189
sentences	144	92
sentences_with_five_clauses	0,07784	0,13861

sentences_with_four_clauses	0,10778	0,13861
sentences_with_one_clause	0,20958	0,20792
sentences_with_seven_more_clauses	0,05389	0,05941
sentences_with_six_clauses	0,03593	0,10891
sentences_with_three_clauses	0,21557	0,13861
sentences_with_two_clauses	0,22156	0,15842
sentences_with_zero_clause	0,07784	0,0495
short_sentence_ratio	0,125	0,16304
simple_word_ratio	0,74736	0,86615
stem_ovl	1,70493	1,89107
subjunctive_future_ratio	0,08841	0,09811
subjunctive_imperfect_ratio	0	0
subjunctive_present_ratio	0,15549	0,14717
subordinate_clauses	0,5141	0,5546
syllables_per_content_word	3,05284	2,7035
ttr	0,66905	0,62705
verbal_time_moods_diversity	7	6
words	3616	2325
words_before_main_verb	6,36111	4,59783
words_per_sentence	25,11111	25,27174
yngve	2,93489	2,86071

Fonte: o Autor

6.4 TABELA 5 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “INFORMAÇÕES SOBRE RISCOS E BENEFÍCIOS”

Métrica	Informações	Informações

	sobre Riscos e Benefícios - Termo Representativo	sobre Riscos e Benefícios - Termo Modificado
abstract_nouns_ratio	0,04851	0,03802
adj_arg_ovl	1,6087	1,7377
adj_cw_ovl	1,67391	1,90164
adj_stem_ovl	2,43478	2,7541
adjacent_refs	0,04348	0,09836
adverbs_before_main_verb_ratio	0,2623	0,22414
anaphoric_refs	0,26087	0,80328
apposition_per_clause	0	0,00431
arg_ovl	0,83164	1,16658
aux_plus_PCP_per_sentence	0,43137	0,30137
brunet	13,1771	13,30761
clauses_per_sentence	2,39216	3,17808
concretude_1_25_ratio	0,00189	0,00125
concretude_25_4_ratio	0,50758	0,48747
concretude_4_55_ratio	0,39015	0,39098
concretude_55_7_ratio	0,10038	0,1203
concretude_mean	4,17414	4,20635
coreference_pronoum_ratio	0,04348	0,08197
dalechall_adapted	11,13094	9,99213
demonstrative_pronoun_ratio	0,78261	1,36066
dep_distance	55,68085	64,70968
dialog_pronoun_ratio	0,9375	0,89744
familiaridade_1_25_ratio	0,00189	0,00125
familiaridade_25_4_ratio	0,17614	0,13534
familiaridade_4_55_ratio	0,66288	0,61278

familiaridade_55_7_ratio	0,15909	0,25063
familiaridade_mean	4,73537	4,92916
flesch	24,44369	35,2518
frazier	7,38298	7,80645
gunning_fox	9,28124	10,31727
honore	770,48245	852,32569
idade_aquisicao_1_25_ratio	0,06061	0,11654
idade_aquisicao_25_4_ratio	0,19886	0,24185
idade_aquisicao_4_55_ratio	0,25758	0,27945
idade_aquisicao_55_7_ratio	0,39205	0,2995
idade_aquisicao_mean	5,15224	4,66133
imageabilidade_1_25_ratio	0	0
imageabilidade_25_4_ratio	0,40909	0,31203
imageabilidade_4_55_ratio	0,51326	0,59524
imageabilidade_55_7_ratio	0,07765	0,09273
imageabilidade_mean	4,27543	4,40006
indicative_condition_ratio	0,01031	0
indicative_future_ratio	0,07216	0,08649
indicative_pluperfect_ratio	0,14433	0,07568
infinite_subordinate_clauses	0,20492	0,19397
long_sentence_ratio	0,55319	0,66129
max_noun_phrase	43	65
mean_noun_phrase	5,51028	5,47821
min_noun_phrase	1	1
named_entity_ratio_sentence	0,01611	0,01624
negation_ratio	0,00746	0,01331
noun_ratio	0,32929	0,28834
oblique_pronouns_ratio	0,0125	0,03409
paragraphs	1	1

passive_ratio	0,17213	0,09483
ratio_coordinate_conjunctions	0,66071	0,58559
ratio_subordinate_conjunctions	0,33929	0,41441
relative_clauses	0,12295	0,15517
relative_pronouns_ratio	0,1875	0,20455
second_person_pronouns	0,9375	0,82051
sentences	47	62
sentences_with_five_clauses	0,07843	0,0411
sentences_with_four_clauses	0,07843	0,17808
sentences_with_one_clause	0,29412	0,23288
sentences_with_seven_more_clauses	0,01961	0,08219
sentences_with_six_clauses	0	0,08219
sentences_with_three_clauses	0,19608	0,09589
sentences_with_two_clauses	0,33333	0,23288
sentences_with_zero_clause	0	0,05479
short_sentence_ratio	0,21277	0,19355
simple_word_ratio	0,71944	0,82077
stem_ovl	1,2988	1,43839
subjunctive_future_ratio	0,07216	0,0973
subjunctive_imperfect_ratio	0,01031	0
subjunctive_present_ratio	0,04124	0,16216
subordinate_clauses	0,48361	0,54741
syllables_per_content_word	3,11755	2,8765
ttr	0,73651	0,71788
verbal_time_moods_diversity	9	7
words	1072	1578
words_before_main_verb	6,55319	6,3871
words_per_sentence	22,80851	25,45161
yngve	2,90002	2,92848

Fonte: o Autor

6.5 TABELA 6 – ANÁLISE DOS RESULTADOS DO COH-METRIX PORT NO BLOCO DE INFORMAÇÕES “DIREITOS DO PARTICIPANTE”

Métrica	Direitos do Participante - Termo Representativo	Direitos do Participante - Termo Modificado
abstract_nouns_ratio	0,04031	0,03243
adj_arg_ovl	3,4188	3,46988
adj_cw_ovl	2,84615	2,87952
adj_stem_ovl	3,31624	3,56627
adjacent_refs	0,1453	0,3494
adverbs_before_main_verb_ratio	0,22659	0,21402
anaphoric_refs	0,70085	1,78313
apposition_per_clause	0,03021	0,03321
arg_ovl	2,22744	2,24957
aux_plus_PCP_per_sentence	0,47368	0,48235
brunet	14,13794	14,11434
clauses_per_sentence	2,90351	3,18824
concretude_1_25_ratio	0,0008	0,00105
concretude_25_4_ratio	0,62898	0,62737
concretude_4_55_ratio	0,29379	0,30842
concretude_55_7_ratio	0,07643	0,06316
concretude_mean	3,95953	3,93582
coreference_pronoum_ratio	0	0,16867
dalechall_adapted	10,54459	10,24459
demonstrative_pronoun_ratio	0,77778	1,07229

dep_distance	57,61864	60,79762
dialog_pronoun_ratio	0,98901	0,92424
familiaridade_1_25_ratio	0,0008	0,00105
familiaridade_25_4_ratio	0,08041	0,06211
familiaridade_4_55_ratio	0,69745	0,67579
familiaridade_55_7_ratio	0,22134	0,26105
familiaridade_mean	4,94267	5,027
flesch	29,27527	37,63618
frazier	7,26271	7,45238
gunning_fox	9,24171	9,98253
honore	846,24541	793,8183
idade_aquisicao_1_25_ratio	0,06768	0,07684
idade_aquisicao_25_4_ratio	0,16162	0,2
idade_aquisicao_4_55_ratio	0,31369	0,31789
idade_aquisicao_55_7_ratio	0,3949	0,34526
idade_aquisicao_mean	5,06129	4,87102
imageabilidade_1_25_ratio	0	0
imageabilidade_25_4_ratio	0,51433	0,49263
imageabilidade_4_55_ratio	0,46338	0,49158
imageabilidade_55_7_ratio	0,02229	0,01579
imageabilidade_mean	4,10657	4,12169
indicative_condition_ratio	0	0
indicative_future_ratio	0,26383	0,20556
indicative_pluperfect_ratio	0,01702	0,01667
infinite_subordinate_clauses	0,23867	0,27306
long_sentence_ratio	0,73729	0,72619
max_noun_phrase	36	40
mean_noun_phrase	5,02857	5,39567
min_noun_phrase	1	1

named_entity_ratio_sentence	0,00617	0,00942
negation_ratio	0,01418	0,0121
noun_ratio	0,30646	0,30348
oblique_pronouns_ratio	0,05696	0,06564
paragraphs	1	1
passive_ratio	0,16012	0,1476
ratio_coordinate_conjunctions	0,65909	0,63265
ratio_subordinate_conjunctions	0,34091	0,36735
relative_clauses	0,13897	0,10701
relative_pronouns_ratio	0,14557	0,11197
second_person_pronouns	0,93407	0,83333
sentences	118	84
sentences_with_five_clauses	0,11404	0,05882
sentences_with_four_clauses	0,14035	0,16471
sentences_with_one_clause	0,21053	0,18824
sentences_with_seven_more_clauses	0,0614	0,08235
sentences_with_six_clauses	0,01754	0,07059
sentences_with_three_clauses	0,11404	0,12941
sentences_with_two_clauses	0,30702	0,28235
sentences_with_zero_clause	0,03509	0,02353
short_sentence_ratio	0,16102	0,10714
simple_word_ratio	0,751	0,78464
stem_ovl	2,32725	2,50861
subjunctive_future_ratio	0,13617	0,13333
subjunctive_imperfect_ratio	0	0
subjunctive_present_ratio	0,17021	0,18333
subordinate_clauses	0,55891	0,57934
syllables_per_content_word	3,0779	2,91262
ttr	0,66071	0,68676

verbal_time_moods_diversity	6	7
words	2679	2066
words_before_main_verb	6,20339	5,67857
words_per_sentence	22,70339	24,59524
yngve	2,71739	2,82887

Fonte: o Autor

6.6 TABELA 7 – RESUMOS DOS RESULTADOS DO USO DO COH-METRIX PORT NO TEXTO NA ÍNTEGRA E NOS 4 BLOCOS DE INFORMAÇÕES.

Tabela	Quantidade de Métricas nas quais o Termo Modificado apresentou scores melhores em relação ao Termo Representativo	Quantidade de Métricas nas quais ambos os termos não mostraram diferença	Quantidade de Métricas nas quais o Termo Modificado apresentou scores piores em relação ao Termo Representativo
Texto na Íntegra	43	3	37
Informações Básicas ao Participante	27	7	49
Procedimentos que Serão Utilizados na Pesquisa	47	4	32
Informações Sobre Riscos e Benefícios	41	3	39

Direitos do Participante	37	5	41

Fonte: o Autor

Esses resultados mostram que aparentemente NÃO houve mudanças dignas de nota com relação a melhora ou piora dos resultados quando se compara o desempenho dos dois textos. Apenas no bloco de informações “Informações Básicas ao Participante” foi demonstrada uma piora mais acentuada.

Considerando o Índice Flesch, que faz parte dos subinstrumentos de avaliação contidos no Coh-Metrix e indica quantos anos de estudo uma pessoa precisa ter para compreender um texto, o Termo Representativo foi qualificado como “muito difícil” – nível pós-graduação, enquanto o Termo Modificado foi considerado “difícil” – nível universitário. Ambos exigem um grau elevado de escolaridade para serem compreendidos adequadamente.

Para entender a complexidade das palavras usadas no texto, são feitos cálculos de Idade de Aquisição de palavras, imageabilidade e familiaridade. Foram utilizadas palavras de conteúdo: substantivos, verbos, adjetivos e advérbios. Idade de aquisição é uma característica psicolinguística das palavras de conteúdo e representa o intervalo de idade em que a palavra foi adquirida. Familiaridade é referente ao quanto os falantes de uma língua conhecem uma palavra e a usam em seu cotidiano. Imageabilidade significa o quanto uma palavra pode ser abstraída em imagens por falantes de uma língua, também interpretado pela quantidade de significados de uma determinada palavra. Essas variáveis estão apresentadas na tabela 8.

Os valores destas métricas consideradas na ferramenta variam de 1 a 7 e quanto menor o valor mais simples é o texto. Os valores correspondem a faixas de idade. 1 (de 0 a 2 anos); 2 (de 3 a 4 anos), 3 (de 5 a 6 anos), 4 (de 7 a 8 anos), 5 (de 9 a 10 anos), 6 (de 11 a 12 anos), 7 (13 anos ou mais). Pode-se perceber na Tabela 8, os resultados da análise dessas variáveis.

6.7 TABELA 8 – COMPARAÇÃO DOS SCORES DE FAMILIARIDADE COM PALAVRAS, IDADE DE AQUISIÇÃO DE PALAVRAS E IMAGEABILIDADE DE PALAVRAS NOS BLOCOS DE INFORMAÇÕES E NO TEXTO NA ÍNTEGRA

	Bloco: Informações Básicas ao Participante	Bloco: Procedimentos que Serão Utilizados na Pesquisa	Bloco: Informações Sobre Riscos e Benefícios	Bloco: Direitos do Participante	Bloco: Texto na Íntegra
familiaridade_1_25_ratio	Permaneceu	Melhorou	Melhorou	Piorou	Melhorou
familiaridade_25_4_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
familiaridade_4_55_ratio	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou
familiaridade_55_7_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
familiaridade_mean	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou
idade_aquisicao_1_25_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
idade_aquisicao_25_4_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
idade_aquisicao_4_55_ratio	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou
idade_aquisicao_55_7_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
idade_aquisicao_mean	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
imageabilidade_1_25_ratio	Permaneceu	Permaneceu	Permaneceu	Permaneceu	Permaneceu
imageabilidade_25_4_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
imageabilidade_4_55_ratio	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou	Melhorou
imageabilidade_55_7_ratio	Piorou	Melhorou	Melhorou	Piorou	Melhorou
imageabilidade_mean	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou	Piorou

Fonte: o Autor

O texto do Termo Modificado foi encurtado em relação ao Termo Referencial, o número de palavras diminuiu de 8016 para 6566 palavras, mas isso

não alterou de forma sensível a dificuldade linguística de leitura do texto. Mesmo nesses dados em que foi apontado melhora.

Conclui-se assim que, o Coh-Metrix Port não apontou melhora sensível do texto adaptado comparado ao texto representativo, seja na íntegra ou nos blocos de informações. Sendo que, dentro das categorias de variáveis do Coh-Metrix, não houve melhora constante entre elas. “Contagens Básicas”, “Constituintes”, “Frequências”, “Conectivos”, “Operadores Lógicos”, “Pronomes, Tipos e Tokens”, “Hiperônimos” e “Ambiguidades” não apresentaram melhoras constantes, os índices que se esperava uma melhora mais sensível, que seria das idades para aquisição, entendimento e abstração, como mostrado na tabela 8, não foi constante. (SCARTON; ALUISIO, 2010)

7 DISCUSSÃO

Este trabalho utilizou de forma inédita a ferramenta Coh-Metrix para avaliar, em múltiplos níveis de análises, as características dos textos de Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos.

Os dois TCLEs foram redigidos de modo a representar o que acontece no contexto de pesquisa clínica no Brasil. As formas de redação são diferentes, mas ambos os estilos têm sido utilizados. Há um sentimento da comunidade de ética em pesquisa no Brasil, de que a redação de um TCLE em forma de perguntas e respostas, possa favorecer a sua acessibilidade.

O Coh-Metrix tem sido validado a partir de publicações, para avaliar textos com finalidades específicas. Não se tratou no presente estudo, de propor a validação desta ferramenta para analisar a adequação dos dois textos de TCLEs, contudo foi uma primeira abordagem das características das palavras, sentenças e da relação entre as ideias que estão contidas nestes documentos.

Os escores obtidos nas análises contidas neste estudo, não podem ser interpretados de modo abrangente e tampouco devem levar a conclusões. A falta de um referencial mais específico para avaliar a adequação de TCLEs usando esta ferramenta, prejudica a interpretação. Não existe um ponto de corte entre o que é adequado e o que deixa de ser.

Contudo, os referenciais já validados e que foram usados neste estudo, podem dar uma ideia inicial, ao menos do que está melhor ou está pior, quando se comparam dois textos de TCLE redigidos de modo distinto. Assim como, os termos de legibilidade, leiturabilidade e integibilidade são vistos de forma ainda abstrata nos resultados, necessitando de estudos ainda mais extensos e complexos para que suas definições possam ser exemplificadas nos textos de TCLEs.

Considerando a escolaridade da população brasileira que faz parte de pesquisa clínicas, os resultados apontam que, esses dois termos não estão adequados para serem aplicados no processo de consentimento livre e

esclarecido, muito embora, pode-se perceber melhorias pela extensão do documento ter diminuído e ambos terem sido “devidamente avaliados e aprovados”. São tidos por inadequados devido ao perfil dos indivíduos que costumam participar destes estudos é constituído em grande parte por pessoas com escolaridade de Ensino Fundamental 53,7% (GUIBU et al., 2017). Ao se considerar este único parâmetro, é possível corroborar as conclusões de estudos já publicados e verificar que as mudanças realizadas no Termo Modificado, não foram capazes de torná-lo mais adequado ao entendimento da maioria dos participantes de pesquisas clínicas em nosso País.

Os resultados também demonstram que não é uma tarefa nada simples propor modificações em um termo de consentimento para torná-lo mais adequado ao entendimento. Entre outros motivos, é possível especular que isto se deve aos regulamentos vigentes, que obrigam que os Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos contemplem significativa quantidade de informações. Além disso, tais informações, pela sua natureza, nem sempre podem ser expressas de modo mais simples em um texto. A tarefa de redigir um TCLE acessível a qualquer pessoa é árdua e isto tende a fortalecer a opinião de que sua importância relativa no processo de consentimento livre e esclarecido, não deva ser tão significativa como é atualmente pois um termo que tenha alto grau de legibilidade, leiturabilidade e inteligibilidade muito difíceis, pode ser considerado como não ético por não preservar o princípio bioético da autonomia do participante de pesquisa ao não fornecer informações adequadamente. Com isso, a eticidade do processo estará comprometida, já que a função do termo é, além de legitimar uma decisão e um acordo do participante com o pesquisador, principalmente esclarecer o mesmo sobre a natureza de sua participação.

Portanto, considera-se que o participante de pesquisa é vulnerável, seja pela condição que o levou a participar do estudo, por eventual nível de escolaridade que possa afetar o entendimento sobre as condições de sua participação em um estudo, por meio da leitura de um texto, ou ainda por um possível temor de rotura de sua relação com o seu médico, faz-se necessário

propor mudanças no processo de consentir. Entre essas mudanças, é preciso enfatizar que não somente um termo mais razoável pode ser a solução. Deve-se sempre buscar um processo mais deliberativo, onde possa ser entendido e considerado o conhecimento prévio do participante sobre o assunto do estudo, as competências de leitura e compreensão, além das suas condições sociais.

O participante, a partir de um olhar bioético, deveria ser o centro do processo de consentimento. Todo o processo deveria ser estruturado de forma deliberativa com foco no participante e sua participação. Ao pesquisador cabe sempre cuidar para que o envolvimento de seres humanos em seus estudos, seja sempre ético, sem desvios, sejam estes intencionais ou não. A relação médico-paciente, ou pesquisador-participante é muitas vezes percebida pelos participantes como uma relação que envolve níveis hierárquicos. Aquilo que o médico ou pesquisador orientam é tido como uma ordem inquestionável. Tal efeito pode se agravar na dependência das condições sociais e de escolaridade do participante. Por isso, além de mudanças que devem ser estudadas no conteúdo e forma dos TCLEs, o processo de consentimento livre e esclarecido deve ser pautado principalmente no diálogo entre pesquisador e participante, sendo assim, uma deliberação sobre a pesquisa.

A Medicina Defensiva tem seus fundamentos e propostas, mas no caso da Pesquisa Clínica, o médico-pesquisador ao obter o TCLE assinado pelo participante acredita estar protegido de qualquer processo judicial, este que poderia se dar por imperícia, imprudência e/ou negligência. Mas fato é, o ordenamento jurídico brasileiro detém uma expressão “Erga Omnes”, ou, direitos de personalidade, que por serem irrenunciáveis, tornam o processo de que nenhum participante de pesquisa pode dispor deste direito nem mesmo por vontade própria. Logo, tornar o processo mais ético e adequado é fundamental para beneficiar plenamente participante e proteger devidamente o pesquisador.(BRASIL, 2017)

Não se pretende utilizar os resultados deste estudo para argumentar sobre o nível de influência que os TCLEs usados no Brasil possuem sobre a eticidade

das pesquisas clínicas no País. Constatou-se que com o conhecimento atual, não estão determinados parâmetros objetivos que possam separar o adequado do não adequado. Talvez a questão a ser discutida aqui é a superestimação do TCLE no processo de consentimento, a busca de uma forma para encontrar um caminho que leve à elaboração de um termo mais razoável e acessível.

Mesmo assim, não se deve menosprezar sua importância no contexto ético de execução das pesquisas clínicas e assim sendo, é legítimo, de todos os modos, se preocupar com o modo como ele é redigido. Nas equipes que desenham um protocolo de ensaio clínico, raramente se encontra alguém especializado em linguística que se encarregue dessa parte do trabalho ou que seja consultado para verificar se o termo está adequado. Da mesma forma, o documento não é testado antes de ser usado, ele é redigido, aprovado pelos órgãos responsáveis e logo utilizado. Também não costumam ser utilizados instrumentos de avaliação da competência dos participantes em tomar uma decisão acerca de sua participação em um estudo clínico. Ao se considerar estes fatores, reitera-se, uma e outra vez, a preocupação com o verdadeiro exercício da autonomia pelos participantes de pesquisas clínicas e a importância de se criar um modelo de TCLE e de processo que abranja essas situações, afim de tornar o processo mais acessível e ético.

Urge propor mudanças neste cenário e neste sentido, propor a utilização de ferramentas como o Coh-Metrix Port para avaliar rotineiramente a complexidade dos textos dos TCLEs, bem como sua adequação ao perfil da maioria dos participantes das pesquisas clínicas é algo a ser considerado. A avaliação da eticidade do processo passa também por recomendar o uso de instrumentos de avaliação da competência dos participantes no que se refere à tomada de decisão autônoma após adequado esclarecimento. Tais ferramentas estão disponíveis e uma delas é o já mencionado MacCAT-CR, que infelizmente ainda não foi validado para uso no Brasil.

Este estudo é uma primeira abordagem sobre o uso da ferramenta Coh-Metrix na análisede Termos de Consentimento Livre e Esclarecidos usados no

Brasil.Ainda que nossos resultados não devam levar a conclusões mais objetivas, são importantes para chamar a atenção para a necessidade urgente de que a redação destes documentos seja repensada. Mais estudos são necessários para que parâmetros métricos sejam estabelecidos e para isso, alicerçar essa ferramenta, com outras que avaliem a competência de decisão do participante de pesquisa após esclarecido, pode fornecer resultados não só sobre os textos, mas sobre os participantes e sua relação com o processo.

Pode-se supor que a principal contribuição deste estudo seja a de se juntar a tantos outros, que de maneiras distintas têm constantemente demonstrado que o processo de consentimento livre e esclarecido, em muitos casos e por diversos motivos, tenha se transformado em uma mera formalidade, uma peça de defesa de pesquisadores e patrocinadores, tendendo a se desvirtuar de sua verdadeira finalidade.

REFERÊNCIAS

ADAMI, E. R.; CHEMIN, M. R. C.; FRANÇA, B. H. S. Aspectos éticos e bioéticos da pesquisa clínica no Brasil. **Estudos de Biologia**, v. 36, 28 nov. 2014.

ANANDAIAH, A.; ROCK, L. Twelve tips for teaching the informed consent conversation. **Medical Teacher**, p. 1–6, 23 jan. 2018.

APPELBAUM,PAUL S., G., T. **MacArthur Competence Assessment Tool for Clinical Research (MacCAT-CR)**. Sarasota,FL: Professional Resource Press, 2001.

ARAUJO, L. Z. S. DE. Aspectos éticos da pesquisa científica. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, v. 17, p. 57–63, maio 2003.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Principles of biomedical ethics**. 7th ed ed. New York: Oxford University Press, 2013.

BRASIL, C. (1988). Constituição da República Federativa do Brasil : texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações determinadas pelas Emendas Constitucionais de Revisão nºs 1 a 6/94, pelas Emendas Constitucionais nºs 1/92 a 96/2017 e pelo Decreto Legislativo nº 186/2008. . 2017.

CASSILETH, B. R. et al. Informed consent -- why are its goals imperfectly realized? **The New England Journal of Medicine**, v. 302, n. 16, p. 896–900, 17 abr. 1980.

CASTILHO, E. A. DE; KALIL, J. Ética e pesquisa médica: princípios, diretrizes e regulamentações. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 38, n. 4, p. 344–347, ago. 2005.

COHN, E. G. et al. Measuring the Process and Quality of Informed Consent for Clinical Research: Development and Testing. **Oncology Nursing Forum**, v. 38, n. 4, p. 417–422, 1 jul. 2011.

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES; WORLD HEALTH ORGANIZATION (EDS.). **International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects**. Geneva: CIOMS, 2002.

CUNHA, A. L. V. DA. **Coh-Metrix-Dementia: análise automática de distúrbios de linguagem nas demências utilizando Processamento de Línguas Naturais**. Mestrado em Ciências de Computação e Matemática Computacional—São Carlos: Universidade de São Paulo, 31 ago. 2016.

DOS SANTOS, L. B. et al. A Lightweight Regression Method to Infer Psycholinguistic Properties for Brazilian Portuguese. In: EKŠTEIN, K.; MATOUŠEK, V. (Eds.). . **Text, Speech, and Dialogue**. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer International Publishing, 2017. v. 10415p. 281–289.

DUBAY, W. H. **Smart Language Readers, Readability, and the Grading of Text**. Place of publication not identified: Distributed by ERIC Clearinghouse, 2007.

EMANUEL, E. J. (ED.). **Ethical and regulatory aspects of clinical research: readings and commentary**. Baltimore: Johns Hopkins Univ. Press, 2003.

ENGLEV, E.; PETERSEN, K. P. [ICH-GCP Guideline: quality assurance of clinical trials. Status and perspectives]. **Ugeskrift for Laeger**, v. 165, n. 16, p. 1659–1662, 14 abr. 2003.

FILHO, I. J. **Bioética - Fundamentos E Reflexões**. [s.l.] EDITORA ATHENEU, 2017.

GALANI, E. et al. Ferramenta de Análise Automática de Inteligibilidade de Corpus (AIC). **NILC - ICMC-USP.**, 2008.

GRAESSER, A. C. et al. Coh-Metrix: Analysis of text on cohesion and language. **Behavior Research Methods, Instruments, & Computers**, v. 36, n. 2, p. 193–202, maio 2004.

GUIBU, I. A. et al. Main characteristics of patients of primary health care services in Brazil. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, n. suppl.2, 22 set. 2017.

HENRY, J. et al. Reformed consent: adapting to new media and research participant preferences. **IRB**, v. 31, n. 2, p. 1–8, abr. 2009.

HOCHHAUSER, M. Informed Consent and Patient's Rights Documents: A Right, a Rite, or a Rewrite? **Ethics & Behavior**, v. 9, n. 1, p. 1–20, mar. 1999.

KRUMHOLZ, H. M. Informed Consent to Promote Patient-Centered Care. **JAMA**, v. 303, n. 12, p. 1190, 24 mar. 2010.

LAD, P. M.; DAHL, R. Audit of the Informed Consent Process as a Part of a Clinical Research Quality Assurance Program. **Science and Engineering Ethics**, v. 20, n. 2, p. 469–479, jun. 2014.

LOURENÇO, D. A.; COUTINHO, S. G. **Método Lêcom: um método que envolve leiturabilidade, legibilidade e fundamentos da lectoescrita visando mensurar o rendimento da leitura de crianças brasileiras em processo de letramento**. Blucher Design Proceedings. **Anais**... In: 8º CONGRESSO INTERNACIONAL DE DESIGN DA INFORMAÇÃO / 8º CONGRESSO NACIONAL DE INICIAÇÃO

CIENTÍFICA EM DESIGN DA INFORMAÇÃO. Natal: Editora Blucher, abr. 2018Disponível em: <http://www.proceedings.blucher.com.br/article-details/28032>. Acesso em: 2 out. 2020

MAIN, B. G.; MCNAIR, A.; BLAZEBY, J. M. Informed Consent and the Reasonable-Patient Standard. **JAMA**, v. 316, n. 9, p. 992, 6 set. 2016.

MARQUES FILHO, J. Ética em pesquisa: dez anos da resolução CNS 196/96. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, n. 1, p. 2–3, fev. 2007.

MIRANDA, V. DA C. et al. How consent without knowing? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, n. 3, p. 328–334, 2009.

MURRAY, B. Informed consent: what must a physician disclose to a patient? **The virtual mentor: VM**, v. 14, n. 7, p. 563–566, 1 jul. 2012.

NISHIMURA, A. et al. Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials. **BMC Medical Ethics**, v. 14, n. 1, p. 28, dez. 2013.

NORA, C. R. D.; ZOBOLI, E. L. C. P.; VIEIRA, M. M. Deliberação ética em saúde: revisão integrativa da literatura. **Revista Bioética**, v. 23, n. 1, p. 114–123, abr. 2015.

OSSEMANE, E. B. et al. Assessment of Parents'/Guardians' Initial Comprehension and 1-Day Recall of Elements of Informed Consent Within a Mozambican Study of Pediatric Bacteremia. **Journal of Empirical Research on Human Research Ethics**, p. 155626461876778, 18 abr. 2018.

PARIS, A. et al. Informed consent document improvement does not increase patients' comprehension in biomedical research. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 69, n. 3, p. 231–237, mar. 2010.

PESSINI, L. As origens da bioética: do credo bioético de Potter ao imperativo bioético de Fritz Jahr. **Revista Bioética**, v. 21, n. 1, p. 09–19, abr. 2013.

RAPOSO, V. L. Lost in 'Culturation': medical informed consent in China (from a Western perspective). **Medicine, Health Care and Philosophy**, 28 mar. 2018.

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

SCARTON, C. E.; ALUISIO, S. M. Análise da inteligibilidade de textos via ferramentas de processamentode lıngua natural: adaptando as m´etricas do Coh-Metrix para o Português. In: **Linguamática**. 1. [s.l: s.n.]. v. 2p. 45–61.

SOUSA, L. B. DE; HUBNER, L. C. Desafios na avaliação da compreensão leitora: demanda cognitiva e leiturabilidade textual. **Revista Neuropsicologia Latinoamericana**, v. 7, n. 1, p. 34–46, 2015.

SPATZ, E. S.; KRUMHOLZ, H. M.; MOULTON, B. W. The New Era of Informed Consent: Getting to a Reasonable-Patient Standard Through Shared Decision Making. **JAMA**, v. 315, n. 19, p. 2063, 17 maio 2016.

STACEY, D. et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 12 abr. 2017.

UNESCO. **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos**, 2005. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_univ_bioetica_dir_hum.pdf>

UNITED STATES. NATIONAL COMMISSION FOR THE PROTECTION OF HUMAN SUBJECTS OF BIOMEDICAL AND BEHAVIORAL RESEARCH. (ED.). **The Belmont report : ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research / The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research; for sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office**. Bethesda,MD: The Commission, 1978.

WELTGESUNDHEITSORGANISATION. **Standards and operational guidance for ethics review of health-related research with human participants**. [s.l: s.n.].

8 APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Um Estudo Randomizado, Duplo-Cego, Controlado por Placebo, de Grupos Paralelos para Avaliar a Eficácia e Segurança do XERISONABE em Pacientes Tratados com anti-hipertensivos com Hipertensão Arterial Sistêmica e com Hipercolesterolêmica em Alto Risco Cardiovascular Não Controlada Adequadamente em Terapia de Redução do LDL-C Máxima Tolerada.
Patrocinador: Testarton ***Investigador Principal:*** Pedro Milisa Jomberg ***Instituição:*** Centro de Pesquisas Alentra ***Endereço:*** Rua João Paulo Cruz, 98 - 15º andar – CEP 110675- Joburgo-SP. ***Telefones de contato:*** (18) 7656-9876 ou (31) 4564-7654 (horário comercial) e (31) 99997-6754 (fora do horário comercial). ***Comitê de Ética Responsável:*** Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos em Cardiologia e Nefrologia ***Endereço:*** Rua Barão da Serrinha, 88, CEP 09876-000 – São Paulo – SP. ***Telefones de contato:*** (23) 6576-1254 de Segunda, terça, quinta e sexta, das 09:00 às 13:00 horas.

INTRODUÇÃO

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico (chamado de XVD-4555 PARAGON 4). O médico do estudo verificou que você atende aos critérios iniciais para participar deste estudo. Antes de concordar em participar, é importante que você leia e compreenda a explicação dos procedimentos descritos a seguir.

Leia este documento atentamente. Use o tempo que precisar para fazer quantas perguntas quiser. A equipe do estudo explicará todas as palavras ou informações que você não entender. Este documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios, riscos, desconfortos e precauções do estudo. Ele também descreve os procedimentos alternativos que estão disponíveis para você e seu direito de sair do estudo a qualquer momento.

Nenhuma garantia ou segurança pode ser dada quanto aos resultados do estudo. Se você concordar, será solicitado que você assine esse termo de consentimento.

Você deve contar tudo para o seu médico do estudo em relação ao seu histórico de saúde, incluindo o uso anterior e atual de medicamentos prescritos ou não prescritos, incluindo fitoterápicos. Se você não for totalmente sincero com seu médico do estudo, você pode se prejudicar participando deste estudo.

O estudo está sendo conduzido pela Testarton (o patrocinador). O centro de estudo e o médico do estudo estão sendo pagos pelo patrocinador para conduzir este estudo clínico.

Uma descrição deste estudo clínico estará disponível para consulta na internet http://www.ClinicalTrials.gov , no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) - http://www.ensaiosclinicos.gov.br e no site da Plataforma Brasil http://www.saude.gov.br/plataformabrasil, conforme exigido no Brasil. Estes endereços da internet não incluirão nenhuma informação que possa identificá-lo. Quando muito, o endereço da internet incluirá a descrição do estudo e um resumo dos resultados. Você pode acessar este endereço na internet a qualquer momento.

OBJETIVO DO ESTUDO

Você está sendo convidado a participar de um estudo com um medicamento em investigação chamado XERISONABE (medicamento do estudo), porque você tem colesterol alto apesar dos medicamentos que você está tomando atualmente para reduzir o colesterol. Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardíaca coronariana (condições ou ‘problemas que aumentam sua chance de desenvolver uma doença no coração) são os altos níveis de colesterol

no sangue, em particular altos níveis de um tipo particular de colesterol chamado LDL-colesterol (colesterol ruim).

Um medicamento em investigação significa que não está aprovado pelas autoridades regulatórias (por exemplo, pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária [ANVISA] no Brasil).

Nosso fígado libera para o sangue uma substância chamada PYMR24 que aumenta os níveis de LDL-colesterol (colesterol ruim) no sangue. O medicamento do estudo (XERISONABE) é um anticorpo monoclonal totalmente humano (um tipo de proteína) que pode bloquear a PYMR24 e diminuir os níveis do colesterol ruim no sangue em pacientes que têm altos níveis de colesterol.

Muitos estudos conduzidos com estatinas (um tipo de medicamento normalmente usados para tratar pacientes com colesterol alto) demonstraram que além de reduzir o nível de colesterol sanguíneo, particularmente o LDL-colesterol, as estatinas reduzem o risco de desenvolvimento de doenças no coração.

O objetivo deste estudo é determinar se o medicamento do estudo é seguro e eficaz na redução de seu nível de colesterol sanguíneo e, mais especificamente, de seu colesterol ruim (LDL-colesterol), quando utilizado junto com medicamentos redutores de colesterol que você está atualmente tomando e à dieta que você está seguindo.

Este é um estudo randomizado. Um estudo randomizado significa que o medicamento do estudo será escolhido para você aleatoriamente (decidido ao acaso, como jogar cara ou coroa). Você terá uma chance duas vezes maior de receber o medicamento do estudo (XERISONABE) ao invés do placebo, então 2 pacientes receberão o medicamento do estudo para cada 1 paciente que receberá o placebo. Um placebo se parece com o XERISONABE, mas não contém o medicamento de verdade. Durante o estudo, você não saberá se está recebendo o XERISONABE ou o placebo.

O XERISONABE ou o placebo será administrado por uma injeção subcutânea (injeção embaixo da pele), durante 6 meses.

DESCRIÇÃO DO ESTUDO

Este estudo incluirá cerca de 500 pacientes nos centros de estudos na Europa, Intercontinentais (Rússia, Golfo), América Latina, Estados Unidos da América e possivelmente na Austrália. A sua participação neste estudo pode durar até 9 meses e inclui um máximo de 8 visitas do estudo agendadas.

O estudo possui três 3 períodos, como segue:

1) O primeiro período (chamado de período de triagem):

- durante o período de triagem, o médico do estudo fará uma avaliação para determinar se você é elegível para futura participação no estudo (atende a todos os critérios do estudo).
- podem ser necessárias até 3 semanas para que seu médico colete todas as informações que confirmarão se você atende a todas os critérios para participar do estudo.
- O medicamento do estudo é administrado por uma injeção subcutânea (injeção embaixo da pele) usando uma caneta pré-preenchida. Durante o período de triagem você será treinado sobre como usar a caneta e administrar a injeção, usando uma caneta própria de treinamento que é pré-preenchida com placebo (não contém o medicamento). Se você não puder ou não estiver confortável em auto administrar a injeção, você poderá escolher uma pessoa de sua preferência que será treinada sobre como aplicar a injeção em você. Recomenda-se que a mesma pessoa administre a injeção em você durante todo o estudo.

2) O segundo período (chamado período de tratamento duplo-cego):

Este é o período em que o medicamento do estudo ou placebo será administrado por 24 semanas. Esse período é chamado de duplo-cego, pois nem você e nem seu médico do estudo saberão se você receberá o XERISONABE ou o placebo.

3) O terceiro período (chamado período de observação de segurança):

Este período é para você falar sobre qualquer evento adverso (quaisquer desconfortos e problemas de saúde) que possam ocorrer por um período de 70 dias depois que a última dose da medicação for administrada. Estes eventos podem ou não estar relacionados ao tratamento do estudo. Você e seu médico agendarão um telefonema no final deste período.

Se você concordar em participar deste estudo e atender a todos os critérios para prosseguir para o segundo e terceiro período, você será randomizado (sorteado)

para um dos 2 grupos a seguir, ao acaso (semelhante a jogar cara ou coroa) - XERISONABE ou placebo:

- Grupo do XERISONABE: o XERISONABE será administrado a cada 2 semanas por injeção de 1 ml subcutânea (injeção embaixo da pele). Até a visita da semana 12 você receberá uma dose de 75 mg (a cada 2 semanas). Na visita da semana 12, a dose permanecerá a mesma ou será aumentada:
  - Se depois de 8 semanas seu nível de LDL-colesterol não alcançar a meta desejada, sua dose será aumentada para 150 mg na visita da semana 12; então esta dose de 150 mg será continuada pelo restante do estudo.
  - Se depois de 8 semanas seu nível de LDL-colesterol alcançar a meta desejada, a dose de 75 mg será administrada pelo restante do estudo.
  - Nem você e nem seu médico do estudo saberão se a dose será mantida ou aumentada.
- Grupo placebo: O placebo será administrado a cada 2 semanas por injeção subcutânea.

Será dado a você o acesso aos resultados obtidos com a utilização das suas amostras biológicas, através do médico do estudo, sempre que solicitado e/ ou indicado.

Os resultados de seus níveis lipídicos (que incluem diferentes tipos de colesterol, bem como triglicérides) não serão disponibilizados para você, para o centro de estudo ou para o seu médico do estudo durante o período de tratamento. No entanto, isso não deve ter impacto uma vez que seu médico deve garantir que você receba o tratamento ideal para sua condição durante todo o estudo. Você deve evitar verificar seu nível de colesterol fora deste estudo.

No dia da randomização (dia em que você é sorteado ao acaso para um dos dois grupos, XERISONABE ou placebo), você receberá uma dose do tratamento no centro. As próximas injeções serão administradas por você ou por outra pessoa escolhida por você (como esposa, parente, etc.) no local de sua preferência (por exemplo, em casa). Você pode voltar ao centro para treinamento adicional se você ou seu médico considerar necessário. O medicamento do estudo pode ser injetado no abdômen, coxa ou área externa do braço (região deltoide) de acordo com sua preferência.

A participação em um estudo clínico pode ser um inconveniente no seu dia a dia. É muito importante que você entenda as exigências do estudo. Todas as visitas agendadas exigirão que você esteja em jejum (não coma ou beba nada, exceto

água) e evite fumar por pelo menos 10 a 12 horas antes da visita. Será solicitado que você continue com os mesmos hábitos alimentares, especialmente para o controle de seu açúcar e colesterol.

Sua participação no estudo exigirá um compromisso de longo prazo (com apoio de sua família) para administrar o tratamento do estudo como orientado, e para retornar para todas as visitas do estudo até o final do estudo, mesmo que você pare de tomar o medicamento. É essencial que você permaneça em contato com seu médico do estudo pelos próximos 9 meses, ou pelo menos até 70 dias após a última dose do tratamento em

Estudo, mesmo que você precise mudar para outra cidade ou país ou se tiver que parar o medicamento em estudo.

Você pode interromper sua participação no estudo voluntariamente a qualquer momento. Se você decidir se retirar do estudo, você precisará informar seu médico do estudo imediatamente. Você pode discutir opções adicionais de tratamento com seu médico.

Pense sobre os compromissos e responsabilidades durante o tempo de estudo que serão exigidos de você quando decidir se deseja ou não participar deste estudo.

Se você for elegível e concordar em participar do estudo, você terá que ser submetido aos procedimentos descritos abaixo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Você será convidado a ler este termo de consentimento livre e esclarecido, e se aceitar participar, será solicitado que você assine este documento antes que quaisquer testes ou procedimentos específicos do estudo sejam conduzidos.

O Primeiro Período (O Período de Triagem)

Este período inclui pelo menos 1 visita com possíveis visitas adicionais. Depois que você assinar e colocar data no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você iniciará o processo de triagem:

- serão feitas perguntas a você sobre como você está se sentindo.
- você será questionado sobre sua idade, sexo, raça, etnia, histórico médico e cirúrgico com atenção para seus fatores de risco cardiovascular (condições ou problemas que aumentam sua chance de desenvolver uma doença no coração), seu histórico de hipertensão, seus hábitos de tabagismo (fumo) e consumo de álcool, histórico de menopausa (apenas mulheres) e seus medicamentos anteriores e atuais.

- também serão feitas perguntas sobre o histórico médico de sua família, incluindo se você tem um parente de primeiro grau (pais, irmãos ou filho) com doença cardíaca prematura (antes dos 55 anos de idade em homens ou 65 anos em mulheres), ou um histórico familiar de alergias.
- seus sinais vitais (pressão arterial e frequência cardíaca [batimentos do coração]), altura e peso corporal serão medidos.

- será realizado um exame físico (o médico do estudo examina várias partes do seu corpo da cabeça aos pés).
- uma coleta de sangue será realizada nessa visita. O objetivo desta coleta de sangue é verificar como você responde ao seu tratamento atual (nos níveis de

  Colesterol) e seus resultados serão usados para determinar se você pode continuar no estudo ou não.
- as amostras de sangue serão coletadas para teste laboratorial depois de um jejum de pelo menos 10-12 horas. 18 ml de sangue serão coletados (aproximadamente 2 colheres de sopa). As amostras de sangue coletadas serão usadas para verificar seus níveis de colesterol (incluindo os tipos diferentes de colesterol), glicose (açúcar), HbA1c (medição de controle da glicose de longo prazo), peptídeo-C (teste para ver se seu corpo está produzindo insulina suficiente), hematologia padrão (contagem das células vermelhas no sangue) e outros componentes do sangue para avaliar os funcionamentos dos rins, do fígado e CPK (proteína encontrada no músculo). Você também será testado para hepatite B e C (e, no caso de resultado positivo para o teste de Hepatite C, um exame confirmatório adicional para Hepatite C será realizado). Se você for mulher capaz de engravidar, as amostras de sangue também serão usadas para realização de um teste de gravidez. Se você estiver em terapia de reposição da tireoide (medicamento para tireoide) você fará um teste para ver se seus níveis hormonais da tireoide estão normais. Você não poderá participar desta pesquisa em alguns casos, como se você estiver grávida (consulte também a seção Gravidez abaixo), ou for positivo para Hepatite B, ou se você tiver um teste confirmatório positivo para Hepatite C.
- sua urina também será coletada para uma verificação de rotina (em particular para avaliar o funcionamento dos seus rins) e para ver se você está liberando proteína em sua urina.
- você continuará recebendo o tratamento ideal exigido, definido como a dose máxima (mais alta) de estatina que você pode tolerar, como considerado por seu médico. Você não pode estar em tratamento com

estatina se for incapaz de tolerar uma estatina. Você também pode receber outros tratamentos de redução do colesterol que não sejam uma estatina.

- será solicitado que você mantenha um registro de sua dose de insulina por 7 dias antes da próxima visita.
- sua dieta será discutida com você, e você terá a oportunidade de fazer perguntas.
- um treinamento com uma injeção de placebo será realizado na primeira visita. Se você quiser que outra pessoa aplique o medicamento do estudo em você, então

  Ele/ela deve estar presente na visita de treinamento. Você pode ter um treinamento adicional de auto injeção com placebo e uma visita adicional, conforme necessário, antes da visita de randomização.
- no geral, o primeiro período (período de triagem) deve durar entre 1 semana (8 dias) e cerca de 3 semanas (21 dias).

<u>O Segundo Período (Período de Tratamento Duplo-Cego)</u>

No final do primeiro período, se foi determinado que você pode continuar no estudo e prosseguir para o próximo período, ocorrerá a visita de randomização.

Na visita de randomização os seguintes testes e procedimentos serão realizados:

- os resultados dos testes de sangue realizados durante a triagem serão revisados com você.
- serão feitas perguntas sobre como você tem se sentido, se você foi hospitalizado e/ou apresentou um evento adverso (quaisquer desconfortos e problemas de saúde que possam ter acontecido desde a última visita).
- você precisará contar para o médico do estudo sobre os medicamentos que tomou. Em particular, seu médico perguntará sobre seu tratamento para colesterol e se certificará que você continuou tomando-o e pedirá que forneça informações sobre sua dose diária de insulina.
- sua dieta será discutida com você, e você terá a oportunidade de fazer perguntas.
- você será submetido a um exame físico que também incluirá a medição de seu peso, pressão arterial e frequência cardíaca.

- Amostras de sangue serão coletadas para teste laboratorial depois de jejum por pelo menos 10-12 horas. Serão coletados 23,5 ml de sangue nesta visita (aproximadamente 2 colheres de sopa).
- as amostras de sangue que são coletadas serão usadas para verificar seus níveis de colesterol (incluindo diferentes tipos de colesterol), glicose (açúcar), HbA_{1c} e anticorpos ao medicamento em estudo (anticorpos são parte de seu sistema de defesa). Se você for uma mulher que pode engravidar, um teste de gravidez de urina será realizado. O nível de PYMR24 em seu sangue também será avaliado. Se seu médico considerar que é necessário, você também pode ter amostras de sangue coletadas para hematologia padrão (contagem de células vermelhas no sangue) e outros componentes do sangue para avaliar o funcionamento dos rins, do fígado e CPK (proteína encontrada no músculo).

Distribuição do Medicamento do Estudo e Instruções para Uso

Caso você decida participar do estudo e atenda a todos os critérios, o medicamento do estudo (XERISONABE ou placebo) será entregue a você nessa visita. Você ou a pessoa escolhida por você dará uma injeção de 1 ml por administração subcutânea no abdômen, coxa ou área externa do braço. Você deve permanecer no centro de estudo por 30 minutos após a injeção nesta visita para monitorar e tratar, conforme necessário, quaisquer eventos adversos que você possa apresentar.

- Orientações adicionais sobre a administração da injeção serão fornecidas nesta visita ou em qualquer outra visita se solicitado por você ou pelo médico do estudo e de acordo com a sua agenda de visitas.

- Caso você não queira mais auto aplicar o medicamento do estudo ou se uma pessoa nova terá que realizar a injeção, essa pessoa precisará ser treinada no centro sobre como usar a caneta pré-preenchida. Este treinamento será realizado com uma caneta própria de treinamento que é pré-preenchida com placebo.

O medicamento do estudo será fornecido a você em um kit junto com as instruções detalhadas e outros materiais que serão úteis para você no momento das injeções. O medicamento do estudo deve ser mantido refrigerado (na geladeira 2°C a 8°C) o tempo todo. Em cada aplicação, você terá que tirar o medicamento da geladeira pelo menos 30 a 40 minutos antes de sua injeção. Você receberá um recipiente para descartar a caneta de injeção depois do uso. Todos medicamentos usados (canetas pré-preenchidas) devem ser descartados neste recipiente. Você também receberá um diário que precisa ser preenchido depois de cada injeção após a visita de randomização. Você também deve registrar no diário quaisquer eventos adversos que possa apresentar.

Observação: Embora não seja esperado, pode acontecer de haver uma interrupção na disponibilidade da caneta pré-preenchida. Essa interrupção pode acontecer pela interrupção na fabricação, por exemplo. Caso isso aconteça, ao invés de receber 1 injeção com a caneta pré-preenchida como atualmente planejado, você poderá receber 2 injeções com a caneta pré-preenchida ou 1 ou 2 injeções com a seringa (dependendo da dose que está planejada para você). Essa possível mudança evitará qualquer interrupção em seu medicamento do estudo, e será continuada até o final do estudo.

Se, por engano ou devido a outras circunstâncias, você não tiver tomado o medicamento do estudo como normalmente faria, tome a próxima injeção com base nas instruções abaixo:

- Se a injeção não é administrada por mais de 7 dias após a data de administração planejada:

  Espaço não tome a injeção atrasada e volte ao cronograma original de administração do medicamento em estudo.

- Se a injeção não foi administrada, mas é inferior ou igual a 7 dias após a data de administração planejada:

  O tome a injeção atrasada e então siga o cronograma original de administração do medicamento em estudo.

- será solicitado que você continue com seu tratamento atual para o colesterol sem mudá-lo até a próxima visita. Caso você apresente eventos adversos ou caso outro médico queira verificar seus níveis de colesterol ou recomende que você troque seu tratamento para o colesterol, você deve entrar em contato com seu médico do estudo imediatamente.

Você receberá um cartão mencionando sua participação no estudo para facilitar a comunicação entre seu médico do estudo e outros enfermeiros ou médicos que possam cuidar de você durante o período que você está no estudo.

Após a visita de randomização, você será contatado por telefone uma vez por seu médico do estudo (Semana 4).

Então você voltará ao centro de estudo 4 vezes enquanto estiver recebendo o tratamento (Semana 8, Semana 12, Semana 20 e Semana 24).

Na visita por telefone da Semana 4, você será contatado por seu médico do estudo, que pedirá que você confirme suas informações de contato, se você está tomando seu tratamento regularmente para o colesterol e outros medicamentos, bem como suas injeções do medicamento em estudo, revisará seu registro de

insulina com você, verificará se você está continuando com sua dieta e se você apresentou quaisquer eventos adversos e o lembrará da próxima visita.

Em cada visita no centro após a randomização:

- suas informações de contato (bem como as informações de contato de sua família e de seu cardiologista ou médico particular) serão revisadas e atualizadas conforme necessário.
- seu peso, pressão arterial e frequência cardíaca serão verificados.
- O sangue será coletado para testes laboratoriais.
  - O volume da amostra de sangue coletada será da seguinte forma: 11 ml na Semana 8 (aproximadamente 1 colher de sopa), 16 ml na Semana 12 (aproximadamente 2 colheres de sopa), 8 ml na Semana 20 (aproximadamente 1 colher de sopa), 25,5 ml na Semana 24 (aproximadamente 2 colheres de sopa).
  - Seus níveis de colesterol (incluindo os diferentes tipos de colesterol) serão verificados.
- serão feitas perguntas sobre como você tem se sentido, se você foi hospitalizado e/ou apresentou um evento adverso (quaisquer desconfortos e problemas de saúde que podem ter acontecido desde a última visita).
- você precisará contar ao médico do estudo sobre os medicamentos que tomou. Em particular, seu médico perguntará sobre seu tratamento para colesterol e se certificará que você continuou tomando-o e será solicitado que você forneça informações sobre sua dose diária de insulina por um período de 7 dias antes da visita. Um novo registro de insulina será fornecido a você em cada visita.
- sua dieta será discutida com você, e você terá a oportunidade de fazer perguntas.
- seu diário do paciente será revisado com você.

Nas Semanas 8, 12 e 20:

- você receberá um novo diário que deve ser preenchido depois de cada injeção.

Nas Semanas 8, 12 e 24:

- sua glicose (açúcar), hematologia padrão (células vermelhas do sangue) e outros componentes do sangue para avaliar o funcionamento dos rins, do fígado e CPK, (proteína encontrada no músculo) serão verificados.

Nas Semanas 8 e 24:

- será solicitado que você preencha um breve questionário sobre as injeções que está tomando.

Na Semana 12:

- você terá que trazer de volta o diário, bem como seus kits usados e não usados que contêm o medicamento do estudo e tudo isso será revisado com você.
- Certifique-se de descartar todas as canetas pré-preenchida no recipiente que lhe foi fornecido.
- O novo kit de medicamento do estudo (ativo ou placebo) lhe será fornecido.

Nas Semanas 12 e 24:

- um exame físico será realizado.
- HbA1c, diferentes tipos de colesterol e anticorpos ao medicamento em estudo (anticorpos são parte de seu sistema de defesa) serão verificados.

Na Semana 24:

- se você for uma mulher que pode engravidar, um teste de gravidez de urina será realizado.
- A urina será coletada para uma verificação de rotina (em particular para avaliar o funcionamento dos seus rins) e para ver se você está liberando proteína em sua urina.
- será coletado sangue para teste de hepatite C.

A qualquer momento durante o estudo, pode haver situações em que você e seu médico considerem que você deve parar de receber o medicamento do estudo por algum tempo. No entanto, se não houver preocupações relacionadas à sua segurança, todo esforço deve ser feito para reiniciar o medicamento do estudo o quanto antes. O médico do estudo discutirá e determinará com você quando isso pode ser feito.

Se, apesar dos melhores esforços, for considerado que reiniciar o medicamento do estudo não é uma opção, e você e seu médico tiverem concordado em interromper o tratamento permanentemente antes do final planejado do estudo, você será convidado a fazer uma visita (visita de final de tratamento) dentro de cerca de uma semana. Essa visita de final de tratamento será semelhante à visita da Semana 24. Então, você será convidado a continuar a comparecer às visitas

futuras do estudo (até a visita da Semana 24) conforme o planejado e que forneça informações de acompanhamento sobre hospitalizações e eventos adversos que você possa ter apresentado. As amostras de sangue serão coletadas durante essas visitas. Dependendo da data da descontinuação do medicamento do estudo, seu médico pode lhe telefonar após a visita da Semana 24 para garantir que você seja acompanhado por um período de 70 dias após a última dose do tratamento em estudo.

Informações adicionais relacionadas à possível descontinuação do medicamento em estudo estão detalhadas nas seções "RESPONSABILIDADES/PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE" e "PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO – SAÍDA DO ESTUDO".

Pode ser que seja solicitado que você retorne ao centro de estudos para avaliar seu sangue ou sua urina a qualquer momento durante o estudo, se necessário, com base no parecer de seu médico do estudo.

O Terceiro Período (Período de Observação de Segurança)

Depois do segundo período, será solicitado que você conte para o médico do estudo quaisquer eventos adversos que esteja apresentando. Um telefonema será agendado com seu médico do estudo 70 dias após a última injeção do medicamento em estudo (Semana 32).

As informações a seguir serão discutidas neste telefonema:

- serão feitas perguntas sobre como você tem se sentido, se você foi hospitalizado e/ou apresentou um evento adverso (quaisquer desconfortos e problemas de saúde que ocorreram desde a última visita).
- você precisará contar ao médico do estudo sobre os medicamentos que você tomou. Em particular, seu médico perguntará sobre seu tratamento para colesterol e se você iniciou qualquer medicamento novo (incluindo aqueles para redução do colesterol).

Suas amostras biológicas de sangue e urina serão enviadas para o laboratório central chamado Mitologic Lab (endereço: 8856 M Street, Boston, MA 56727m EUA) , que irá em nome da Testarton realizar as análises informadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As amostras serão testadas e as que sobrarem, se houver, serão imediatamente destruídas pelo laboratório central.

Outros Medicamentos que não o Medicamento em Estudo (Medicamentos Concomitantes)

Antes de tomar qualquer medicamento prescrito ou medicamentos de venda livre (incluindo, entre outros, para o tratamento do colesterol alto), você deve discutir isso com seu médico do estudo.

Seu médico do estudo o informará sobre os medicamentos que você pode ou não tomar enquanto estiver participando deste estudo. O uso de drogas ilegais durante a participação neste estudo é estritamente proibido e resultará na descontinuação do medicamento do estudo, mas será solicitado que você compareça a todas as visitas futuras como descrito acima.

RISCOS OU INCONVENIÊNCIAS PREVISÍVEIS

Os riscos associados à administração do XERISONABE para humanos não são totalmente conhecidos. Avaliações clínicas e laboratoriais serão revisadas e monitoradas rigorosamente e com frequência.

É importante que você conte à equipe do estudo sobre quaisquer desconfortos e problemas de saúde que você tenha durante o estudo, e por 70 dias após a última administração do medicamento do estudo, uma vez que esses eventos adversos poderiam estar relacionados ao medicamento do estudo. Pelo mesmo motivo, durante todo o estudo, você deve informar qualquer médico que você visitar sobre sua participação no estudo.

No geral, o XERISONABE foi bem tolerado pelos indivíduos saudáveis e pacientes com colesterol elevado. Até dezembro de 2014, cerca de 4700 indivíduos receberam pelo menos uma dose de XERISONABE em estudos clínicos anteriormente concluídos com duração de até 18 meses. Os eventos adversos mais comuns relatados com XERISONABE (ocorrendo em pelo menos 1% dos pacientes) incluem reações no local da injeção (como, entre outros, vermelhidão, dor, hematoma [mancha na pele], inchaço), coceira e resfriado (sintomas respiratórios de vias aéreas superiores). Nenhum ocorreu em mais de 6% dos pacientes. Você pode apresentar esses ou outros eventos adversos.

Durante o estudo, existe uma chance de seu LDL-colesterol diminuir para níveis muito baixos; mais baixos do que o que normalmente é observado com outros medicamentos
Usados para tratar o colesterol alto. As possíveis consequências de se desenvolver o LDL-colesterol baixo são desconhecidas. Alguns achados relacionados ao LDL-colesterol baixo incluem: diminuição dos hormônios, anormalidades no nervo periférico, anemia (número reduzido de células que carregam oxigênio no sangue), sangramento no cérebro, comprometimento do pensamento ou da memória e deficiência de vitamina. Deve-se observar que esses achados não foram

confirmados com o XERISONABE em estudos de até 18 meses com humanos onde esses riscos específicos foram rigorosamente monitorados. Os possíveis eventos adversos serão monitorados de maneira bastante rígida durante o estudo.

Em estudos conduzidos com ratos, os achados foram observados nos olhos de alguns animais. Em um estudo de 6 meses, o achado estava no nervo do olho. Na maioria dos casos, acreditou-se que isso tivesse sido causado por trauma no olho como resultado de um procedimento do estudo. O significado deste achado não está claro. No entanto, se um achado semelhante ocorrer em pessoas, ele pode resultar em alterações visuais. Em estudos conduzidos em pessoas tratadas por até 18 meses com XERISONABE, nenhum risco aumentado foi confirmado nas alterações visuais devido ao nervo do olho. A única observação relacionada aos olhos foi referente a cataratas. Deve-se notar que nenhuma diferença foi observada na frequência de catarata entre os pacientes tratados com XERISONABE e os pacientes que receberam placebo ou outro tratamento. No entanto, em pacientes tratados com XERISONABE que alcançaram um nível de colesterol-LDL muito baixo, as cataratas foram observadas em 2,1% dos pacientes em comparação a 0,6% dos pacientes com um nível de LDL-colesterol mais alto.

Outros potenciais riscos que foram relacionados ao bloqueio da PYMR24: uma redução no sistema de defesa do corpo, doença do fígado, câncer colo retal (intestino grosso e reto) ou risco aumentado para infecção pelo vírus da hepatite C; no entanto, deve-se observar que esses possíveis riscos não foram confirmados em estudos em humanos de até 18 meses com XERISONABE.

Neste estudo, você pode estar recebendo outros medicamentos redutores do colesterol. O médico do estudo irá monitorar você para eventos adversos desses medicamentos.

Durante as coletas de sangue, você pode sentir dor e/ou hematoma (mancha na pele) no local onde o sangue será retirado. Coágulos sanguíneos (sangue no formato sólido) podem ser formados e podem ocorrer infecções, mas esses eventos são raros. Se você sentir que vai desmaiar, você deve se deitar imediatamente para evitar cair. Então, você deve avisar a equipe do estudo. Mais de 1 tubo de sangue pode ser retirado em cada coleta de sangue. A quantidade de sangue a ser retirada será de aproximadamente 102 ml durante toda a duração do estudo (aproximadamente 7 colheres de sopa). Isso não inclui qualquer amostra de sangue que possa precisar ser coletada em visitas não programadas se testes adicionais de sangue forem necessários devido a uma preocupação de segurança.

RISCOS DE REAÇÃO ALÉRGICA

Eventos adversos raros (ocorrendo em menos de 1% dos pacientes) foram observados em pacientes que receberam XERISONABE incluindo reação alérgica, eczema (inflamação da pele), urticária (vergões) e vasculite (inflamação das paredes dos vasos sanguíneos na pele).

Se você desenvolver uma reação alérgica e apresentar uma erupção cutânea (mudanças na cor ou na textura da pele), então seu médico do estudo realizará testes sanguíneos para hematologia (células vermelhas do sangue) e outros componentes do sangue para avaliar o funcionamento dos rins, do fígado e CPK (proteína encontrada no músculo), concentração do medicamento em estudo no sangue e anticorpos ao medicamento em estudo, e pode pedir sua autorização para tirar algumas fotos das áreas de pele em questão. Você será encaminhado para um especialista em pele para mais avaliações.

Eu dou permissão para serem tiradas fotografias para os motivos mencionados acima.

Sim _____ não _____
Rubrica *Rubrica*

Às vezes, as pessoas apresentam reações alérgicas sérias aos medicamentos. Uma reação alérgica grave pode ser de risco à vida e pode resultar em morte. Os sintomas de reações alérgicas incluem erupção cutânea (mudanças na cor ou na textura da pele), dificuldade para respirar e tosse, chiado, queda repentina da pressão arterial, inchaço da boca, garganta ou olhos, convulsões, rubor (vermelhidão), pulso acelerado e sudorese (excesso de suor). Se você acreditar que está tendo uma reação alérgica séria, você deve buscar por tratamento médico de emergência imediatamente e avisar o médico do estudo e a equipe do estudo o mais rápido possível.

ANTICORPOS ANTIXERISONABE

É possível que seu corpo desenvolva anticorpos (proteínas que seu corpo produz quando exposto a substâncias estranhas) a este novo medicamento do estudo. A formação de anticorpos é uma reação natural do sistema de defesa do corpo para a presença de substâncias estranhas. Cerca de 5% dos pacientes desenvolveram anticorpos ao XERISONABE. Esses anticorpos não foram associados a quaisquer achados de segurança ou eficácia, exceto para reações aumentadas no local da injeção, que foram, em sua maioria, leves.

RISCOS IMPREVISTOS

Uma vez que o XERISONABE é um medicamento em investigação, quando administrado sozinho ou em combinação com outros medicamentos, pode haver outros riscos que são desconhecidos. Todos os medicamentos possuem um potencial risco de reação alérgica, que, se não tratada imediatamente, pode se tornar de risco à vida. Outros eventos adversos raros ou desconhecidos podem possivelmente ocorrer, incluindo reações de risco de morte.

BENEFÍCIOS RAZOAVELMENTE ESPERADOS

Durante este estudo, você pode ser beneficiado pela observação médica rigorosa, acompanhamento alimentar e administração do medicamento em estudo. Junto com essas atividades, seu colesterol pode ou não melhorar.

Sua participação neste estudo clínico pode fornecer novas informações importantes referentes aos efeitos deste medicamento em pacientes com alto risco cardiovascular que têm diabetes e são tratados com insulina.

VISITAS NÃO PROGRAMADAS

Existe uma possibilidade de ser solicitado que você retorne à clínica entre as visitas de rotina do estudo, para uma visita não programada. Possíveis razões para essas visitas incluem, entre outras, as seguintes:

- Revisão dos resultados laboratoriais.
- seu médico do estudo ou o patrocinador podem decidir que um teste laboratorial ou procedimento do estudo adicional deve ser concluído antes de sua próxima visita.
- Realização de treinamento adicional sobre como aplicar o medicamento em estudo.

PROCEDIMENTOS OU TRATAMENTOS ALTERNATIVOS

Existem outros tratamentos alternativos disponíveis se você decidir não participar do estudo. Caso você tenha alguma dúvida referente aos tratamentos alternativos, pergunte ao seu médico do estudo. Você e seu médico podem decidir qual é o melhor tratamento para você.

Se você decidir participar, você precisará assinar este termo de consentimento livre e esclarecido para dizer que você forneceu seu consentimento para participar.

Será solicitado que você informe seu médico sobre qualquer outro medicamento ou tratamentos que você esteja tomando. Você será questionado durante todo o

estudo sobre quaisquer eventos médicos ou físicos que você possa apresentar. Para quaisquer doenças ou lesões, você deve contatar seu médico do estudo imediatamente ou em uma situação de emergência, busque por atendimento adequado.

Também é possível que sua participação neste estudo seja encerrada a qualquer momento. Isso pode acontecer se:

- você não seguir os procedimentos do estudo.
- Na opinião do médico do estudo, será melhor para você interromper a participação no estudo.
- O médico do estudo verificar que você não atende aos requisitos do estudo.
- O patrocinador do estudo encerrar o estudo por qualquer motivo.
- você engravidar.

No momento da descontinuação do medicamento do estudo antes do final do estudo, você será convidado a retornar o quanto antes para realizar a visita de final de tratamento, na qual todos os testes de sangue e urina planejados para a visita da Semana 24 serão feitos.

É muito importante para o sucesso do estudo que o patrocinador do estudo seja capaz de coletar informações sobre você por todo o estudo e no final do estudo. Portanto, se você vier a descontinuar o medicamento do estudo e/ou não desejar mais vir para as visitas de acompanhamento, seu médico do estudo continuará acompanhando você, por telefone ou outros meios, sobre sua condição de saúde, se você aceitar. Se você preferir, o médico do estudo obterá essas informações de seus outros médicos, até o final do estudo.

RESPONSABILIDADES/PARTICIPAÇÃO DO PACIENTE

Durante todo o estudo, será solicitado que você mantenha a aderência à agenda das visitas do estudo, e se submeta a todos os procedimentos relacionados ao estudo.

Durante todo o estudo você será questionado sobre quaisquer eventos médicos ou físicos que possa apresentar enquanto estiver recebendo o medicamento do estudo, bem como quaisquer outros medicamentos que você pode ter tomado. Você deve informar o médico do estudo sobre qualquer medicamento tomado.

Se você apresentar doenças ou lesões, você deve entrar em contato com o médico do estudo imediatamente ou em uma situação de emergência, busque por tratamento adequado.

Testes adicionais como amostras de sangue (incluindo possível teste para HIV, ou teste confirmatório para Hepatite C ou outros resultados anormais de testes laboratoriais), estudos de imagem e Eletrocardiograma (Teste que registra a atividade elétrica do coração) podem ser coletados se você apresentar eventos adversos ou se um teste inicial for anormal (por exemplo, anticorpo para hepatite C positivo) e pode necessitar de visitas não programadas adicionais.

Será solicitado que você forneça informações adicionais de contato, como um número de telefone alternativo, endereço de e-mail, informações de contato da família e/ou amigos. Esses contatos serão usados apenas caso o médico do estudo perca contato com você

Durante o curso do estudo e precise localizá-lo para determinar sua condição de saúde. O médico do estudo não fornecerá essas informações ao patrocinador.

Depois do período de triagem, se você não for elegível para ser randomizado, ou após concluir o estudo, você deverá continuar um acompanhamento com seu médico pessoal, se tiver um.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO E INDENIZAÇÃO.

Os medicamentos e materiais do estudo serão dados a você sem nenhum custo durante o estudo. O patrocinador do estudo, Testarton, arcará com todas as despesas de exames e procedimentos do estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária, não remunerada (você não será pago) e não terá nenhum custo para você. Todas as despesas relacionadas à sua participação no estudo serão pagas pelo patrocinador, através do centro de estudos.

A Testarton assegura assistência imediata a você, ou seja, assistência emergencial e sem qualquer custo para você nas situações relacionadas à sua participação no estudo. Além disso, a Testarton assegura indenização, bem como assistência integral, ou seja, assistência para atender qualquer problema (dano), pelo tempo que for necessário, mencionado ou não neste termo, que seja decorrente direta ou indiretamente da sua participação no estudo, sem nenhum custo para você.

GRAVIDEZ

Para Pacientes do Sexo Masculino

Se sua parceira engravidar durante o estudo, ou até 70 dias após o recebimento da última dose do medicamento do estudo, então você deve informar o médico do estudo sobre a gravidez de sua parceira dentro de 24 horas do recebimento da confirmação médica.

As informações sobre a gravidez da sua parceira serão coletadas até que o resultado da gravidez seja conhecido.

Informações adicionais de acompanhamento podem ser solicitadas sobre o bebê até pelo menos um ano após o nascimento do bebê, devido ao potencial risco de anormalidades não presentes no nascimento.

As informações serão coletadas de acordo com as regulamentações locais e de privacidade de dados.

Para Pacientes do Sexo Feminino

Em um estudo em macacas, a cria (bebês) dos animais que receberam XERISONABE durante toda a gravidez até o nascimento apresentou uma resposta de anticorpos, que é um tipo de resposta imunológica (ou seja, capacidade do corpo reconhecer e se defender de infecções), que foi menos forte do que a da cria de animais que não receberam o XERISONABE. O significado deste achado para humanos não está claro. Em uma avaliação semelhante realizada em macacos adultos, não houve efeito em qualquer aspecto da resposta de defesa do corpo.

Receber o medicamento do estudo pode envolver riscos desconhecidos a uma mulher grávida, ao embrião, feto (bebê não nascido) ou recém-nascido. Portanto, se você estiver grávida, planejando engravidar ou estiver amamentando, você não poderá participar deste estudo.

Para reduzir o risco de gravidez, você deve usar um método anticoncepcional eficaz (para evitar gravidez) enquanto estiver participando deste estudo, inclusive por um período de 10 semanas (70 dias) após a última injeção do medicamento do estudo. Se você já estiver usando um método contraceptivo, o médico do estudo ou equipe do estudo discutirá com você se seu método contraceptivo atual é aceitável para uso durante o estudo.

Se você pratica relações sexuais sem risco reprodutivo, não é necessário que você utilize algum método contraceptivo. A abstinência sexual (não ter relações sexuais) é outra forma aceitável de se evitar a gravidez sem a necessidade do uso de um método contraceptivo, caso esse seja o seu estilo de vida escolhido e usual.

É muito importante que você diga imediatamente à equipe do estudo caso você mude de ideia e queira passar a ter relações sexuais com risco reprodutivo. Nesse caso, você deverá combinar com o médico do estudo qual método contraceptivo será utilizado

Se, durante este estudo, você engravidar, você deve notificar o médico do estudo o quanto antes (dentro de 24 horas do recebimento da confirmação médica).

Se você quer engravidar ou suspeita que possa estar grávida devido ao fato de como seu método contraceptivo foi usado, você precisará entrar em contato com o médico do estudo que determinará se você pode continuar no tratamento do estudo.

Sempre que necessário, o método contraceptivo (para evitar gravidez) será escolhido em comum acordo entre você e o médico do estudo. O contraceptivo escolhido será dado de graça durante o estudo, pelo patrocinador, mediante prescrição médica.

Mesmo assim, se você/sua parceira engravidar durante o estudo, você deve informar a equipe médica do estudo imediatamente.

A gravidez, como também as saúdes do bebê serão acompanhadas até o final pelo médico do estudo.

Você/sua parceira e o bebê receberão assistência integral e gratuita, durante o tempo que for necessário, para qualquer problema (dano) devido à sua participação no estudo.

Se uma gravidez for confirmada, você deverá sair do tratamento do estudo e a gravidez será acompanhada até o resultado ser confirmado.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados será assegurada, de acordo com as normas brasileiras.

Toda informação médica relacionada a este estudo, incluindo o seu prontuário médico serão compartilhados pelo médico e equipe do centro de pesquisa com monitores de pesquisa, auditores e autoridades regulatórias (profissionais treinados, que tem o compromisso de confidencialidade e sigilo com seus dados), os quais poderão revisar as informações médicas nos centros de pesquisa para verificar a qualidade dos dados do estudo. É possível que profissionais que não tenham compromisso com a confidencialidade e sigilo também tenham acesso ao seu prontuário médico.

Você será identificado (a) com um número durante a seleção no estudo. Dessa maneira, apenas a equipe do estudo responsável por seus cuidados e os monitores de pesquisa, auditores e autoridades regulatórias mencionados acima, poderão ligar o número ao nome completo. Portanto, as informações e dados coletados serão compartilhados com outros pesquisadores e demais equipes do patrocinador envolvidas no estudo somente após serem codificados e anonimizados (ou seja, sem seu nome).

As informações registradas no banco de dados do estudo não o(a) identificarão.
Você tem o direito de ver seus dados com o médico do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos.

O patrocinador irá analisar os dados estatisticamente para determinar o resultado do estudo. Além disto, seus dados codificados e anônimos (sem seu nome) podem ser usados em publicações científicas, futuramente.

Estas informações serão guardadas pelo pesquisador e pelo patrocinador por pelo menos 15 anos e não serão utilizadas para nenhuma outra finalidade neste período.

Se você tiver um médico pessoal, e somente se você concordar, o médico do estudo informará seu médico pessoal sobre sua participação no estudo.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO – SAÍDA DO ESTUDO

Sua participação neste estudo é voluntária; você não é obrigado a participar. O relacionamento com seu médico não será afetado pela sua decisão de participar ou não deste estudo. Caso você não aceite participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito. Se você decidir interromper o tratamento do estudo, por qualquer motivo, será pedido a você que dê informações sobre sua saúde e que faça as consultas de contatos do estudo como previsto até o fim do estudo, se você concordar.

A retirada deste estudo, por qualquer motivo, não afetará de qualquer maneira a qualidade dos cuidados à saúde que você recebe.

Pode haver situações em que o médico do estudo ou o patrocinador podem interromper o estudo. O estudo somente será interrompido após a análise e manifestação, por parte do sistema CEP/CONEP que o aprovou.

Em caso de urgência, a interrupção do estudo pode ser possível para garantir a segurança dos participantes da pesquisa, devendo ser comunicada ao Comitê de Ética na primeira oportunidade. A interrupção deste estudo, por qualquer razão, não prejudicará de forma alguma o acompanhamento e tratamento médico ao qual você tem direito.

De acordo com as normas brasileiras, o acesso gratuito ao medicamento em teste lhe será assegurado ao término da sua participação no estudo, enquanto você tiver benefício, e se você tiver uma prescrição do(a) seu médico para usá-lo.

NOVAS INFORMAÇÕES DISPONÍVEIS

Durante o estudo, você será avisado o quanto antes sempre que houver novas informações importantes que possam influenciar sua vontade de continuar no estudo (seu consentimento). Seu médico do estudo discutirá com você se você quer ou não continuar no estudo. Se você decidir sair, seu médico do estudo tomará as providências para que você continue recebendo os cuidados médicos apropriados.

INFORMAÇÕES PARA CONTATO COM A EQUIPE DO ESTUDO

O médico do estudo é o Dr. Pedro Milisa Jomberg, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua João Paulo Cruz, 98 - 15º andar – CEP 110675- Joburgo-SP e telefone (18) 7656-9876 ou (31) 4564-7654 (horário comercial) e (31) 99997-6754 (fora do horário comercial).

Em qualquer momento do estudo, você deve entrar em contato com o médico do estudo e sua equipe para comunicar sintomas inesperados e incomuns durante o estudo, esclarecer dúvidas ou pedir mais informações sobre sua participação.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você

tiver alguma dúvida ou quiser mais informações sobre seus direitos como participante da pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos em Cardiologia e Nefrologia, no endereço Rua Barão da Serrinha, 88 ,CEP 09876-000 – São Paulo – SP e no telefone (23) 6576-1254 de Segunda, terça, quinta e sexta, das 09:00 às 13:00 hrs. ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP no endereço SEPN 825 NORTE, BLOCO B, 3º Andar Edifício Ex-FUNDAREIS - Unidade II - Ministério da Saúde CEP: 70543-591 - Brasília-DF e no telefone (61) 3432-2560, (61) 37687-2941 ou (61) 3065-3296.

O Comitê de Ética em Pesquisa, bem como a CONEP - Comissão Nacional de ética em Pesquisa, tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que se voluntariam a participar de um estudo, e é responsável por aprovar e suspender os estudos que estão sendo feitos na instituição.
Você receberá um cartão de participante deste estudo, com informações da medicação do estudo e o contato do médico do estudo. Sempre carregue este cartão consigo, de preferência junto com seus documentos pessoais. Caso você tenha alguma emergência médica, informe que você é participante de um estudo clínico, e comunique a equipe do estudo imediatamente.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

2. Concordo em participar desse estudo. Concordo em cooperar totalmente com o médico do estudo e entrarei em contato com ele/ela imediatamente caso eu apresente quaisquer sintomas inesperados ou incomuns durante o estudo. Durante o período do estudo, eu informarei ao médico do estudo sobre quaisquer outros tratamentos médicos que eu possa vir a precisar.

3. Informei ao médico do estudo sobre todas as minhas doenças e medicações que venho usando, além de informar sobre todas as minhas consultas médicas recentes.

4. Informei ao médico do estudo se possuo um médico pessoal e se concordo que ele seja avisado ou não sobre a minha participação neste estudo.

5. Informei também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.

6. Estou ciente de que se não seguir com as orientações do médico e equipe do estudo, posso me prejudicar ao participar deste estudo.

7. Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito. Entendo ainda que quaisquer informações que possam surgir durante a condução do estudo, que possam afetar minha decisão em participar, me serão passadas assim que possível.

8. Receberei uma via assinada e rubricada por todas as pessoas envolvidas na assinatura deste termo em todas as páginas do documento.

Nome do Participante da Pesquisa_____

(a ser preenchido pelo participante, testemunha ou representante legal, conforme aplicável)

Assinatura do Participante da Pesquisa:_____

Data:_____

Nome do Representante Legal:_____

(a ser preenchido pelo representante legal, se aplicável)

Assinatura do Representante Legal:_____**Data:** _____

(se aplicável)

Nome da Testemunha:_____

(a ser preenchido pela testemunha, quando aplicável)

Assinatura da Testemunha:

_____**Data:**_____

(se aplicável)

Razão da necessidade de testemunha:

_____ (se aplicável)

Pesquisador Responsável/ Pessoa por ele delegada que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado, bem como rubriquei todas as páginas deste consentimento.

Nome: _____

Assinatura

9 APÊNDICE B

TESTE DE NOVO MEDICAMENTO PARA CONTROLE DE COLESTEROL RUIM

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do estudo: Um Estudo Randomizado, Duplo-cego, controlado por Placebo, de Grupos Paralelos para Avaliar a Eficácia e Segurança do XERISONABE em Pacientes Tratados com anti-hipertensivos com Hipertensão Arterial Sistêmica e com Hipercolesterolêmica em Alto Risco Cardiovascular Não Controlada Adequadamente em Terapia de Redução do LDL-C Máxima Tolerada.

Patrocinador: Testarton

Investigador Principal: Pedro Melissa Jamberg

Instituição: Centro de Pesquisas Alentra

Endereço: Rua João Paulo Cruz, 98 - 15º andar – CEP 110675- Joburgo-SP.

Telefones de contato: (18) 7656-9876 ou (31) 4564-7654 (horário comercial) e (31) 99997-6754 (fora do horário comercial).

Comitê de Ética Responsável: Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos em Cardiologia e Nefrologia

Endereço: Rua Barão da Serrinha, 88, CEP 09876-000 – São Paulo – SP.

Telefones de contato: (23) 6576-1254 de Segunda, terça, quinta e sexta, das 09:00 às 13:00 horas.

1 -VAMOS COMEÇAR A CONVERSAR?

Você está sendo convidado para participar de um estudo clínico chamado de XVD-4555 PARAGON 4. Neste estudo será testado um novo medicamento que ajuda no controle do colesterol Ruim (LDL) no sangue. O médico do estudo verificou que você atende aos critérios iniciais para participar deste estudo. Antes de

concordar em participar, é importante que você leia e compreenda a explicação dos procedimentos descritos a seguir.

O XEROSINABE age de uma forma diferente dos medicamentos que você está tomando, por isso é preciso testá-lo.

Se você decidir que quer participar, deve contar tudo para o médico do estudo em relação à sua saúde, incluindo remédios que está tomando. Se você não for totalmente sincero com seu médico do estudo, você pode se prejudicar participando deste estudo.

Nenhuma informação pessoal sua, que permita sua identificação, serão divulgados nesta pesquisa, o sigilo é parte do processo.

Vale ressaltar desde já que em qualquer momento você poderá procurar o médico e/ou pesquisados para que este tire suas dúvidas e lhe ajude. Como os medicamentos que estão sendo utilizados no seu tratamento não estando tendo o efeito desejado, o XEROSINABE pode ajudar a melhorar o seu nível de LDL. Podem ocorrer efeitos colaterais ao medicamento, que devem ser relatados imediatamente ao médico/pesquisados. Lembramos que a qualquer momento é possível desistir da pesquisa.

Você ficará com uma cópia (VIA) deste documento, se você não decidir agora e não quiser assinar, pode levar o documento com você e mostrar para quem quiser, pedir opiniões para outras pessoas, ou mesmo ler outras vezes até achar que tudo está claro.

O estudo está sendo conduzido pela Testarton (o patrocinador). O centro de estudo e o médico do estudo estão sendo pagos pelo patrocinador para conduzir este estudo clínico.

Uma descrição deste estudo clínico e resumo de seus resultados estarão disponíveis para consulta na internet nos seguintes sites:

No Clinical Trial dos Estados Unidos http://www.ClinicalTrials.gov

No Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) http://www.ensaiosclinicos.gov.br

No site da Plataforma Brasil http://www.saude.gov.br/plataformabrasil, conforme exigido no Brasil.

Estes endereços da internet não incluirão nenhuma informação que possa identificá-lo. Quando muito, o endereço da internet incluirá a descrição do estudo e um resumo dos resultados. Você pode acessar este endereço na internet a qualquer momento.

2 - POR QUE FAZER ESTA PESQUISA?

Esse novo medicamento funciona de uma forma diferente, que pode ser muito boa para o seu tratamento do colesterol ruim. Agora vamos explicar como este novo remédio funcionará em seu corpo e ajudará a diminuir o colesterol.

Nosso fígado libera para o sangue uma substância chamada PYMR24 que aumenta os níveis do colesterol ruim (LDL-Colesterol) no sangue. Algumas pesquisas que foram feitas antes, nos fazem acreditar que remédio que estamos testando (XERISONABE) pode bloquear a enzima PYMR24 e diminuir os níveis do colesterol ruim no sangue de que, tem colesterol em grande quantidade.

Você está tomando um outro remédio para tentar baixar o seu colesterol. Este tipo de remédio chama-se estatina e as pesquisas mostram que as estatinas funcionam bem para diminuir o colesterol de algumas pessoas.

Lembre-se que este novo remédio está em testes ainda, então não podemos dizer que ele vai ajudar a diminuir o seu colesterol ruim e que não vai lhe fazer mal. Lembre-se também que estamos convidando você para participar do estudo e você não é obrigado a aceitar este convite.

Devem participar desta pesquisa cerca de 500 pessoas, não só no Brasil, mas também na Europa, América Latina, Estados Unidos da América e possivelmente na Austrália. A sua participação neste estudo pode durar até 9 meses.

COMO A PESQUISA SERÁ FEITA? O QUE VAI ACONTECER COMIGO DURANTE MINHA PARTICIPAÇÃO?

Se você realmente for participar do estudo, a primeira coisa que você deve saber é que nesta pesquisa nós vamos dividir as pessoas que estão participando por sorteio, e cada grupo receberá um tipo de tratamento. Você não vai conseguir saber qual o tipo de tratamento o seu grupo recebendo. Ninguém pode escolher em que grupo vai estar. Como a pesquisa é para testar um novo medicamento que ajuda no tratamento de Colesterol ruim, é preciso que ambos os grupos estejam sob as mesmas condições, um receberá o medicamento e o outro receberá PLACEBO

PLACEBO NÃO É UM MEDICAMENTO E NÃO EFEITO ALGUM SOBRE O SEU ORGANISMO, DEPENDENDO DO GRUPO EM QUE VOCÊ ESTIVER, VOCÊ RECEBERÁ O MEDICAMENTO DA PESQUISA OU O PLACEBO

É importante que só a equipe de pesquisadores sabendo quem está recebendo medicamento ou PLACEBO, pois assim será possível avaliar a eficácia do medicamento.

Se você já faz tratamento para colesterol ruim, este tratamento DEVE ser mantido. Junto ao uso do medicamento será passado uma dieta, para que seja seguida durante a pesquisa.

Primeiro você vai participar de uma avaliação com o médico, na qual ele irá examinar você e conversar, fazer perguntas e registrar outras informações sobre você. Tudo isso é para saber se você pode ou não participar da pesquisa e pode levar até 3 semanas até que ele chegue a uma decisão. Este período inclui pelo menos 1 visita com possíveis visitas adicionais.

Caso você seja selecionado para participar da pesquisa a primeira coisa a ser feita é a triagem. Será realizado um registro de informações do participante e do histórico médico de sua família, além de exame físico, exame de sangue.

Será dada a cada participante uma caneta para aplicar a injeção, a qual você será treinado a usar para que possa aplicar a injeção do medicamento sozinho. Assim como, será entregue a você um caderno para que faça anotações diárias, principalmente se tiver algum problema, mesmo que esse problema não seja causado pelo medicamento, pode ser importante para a pesquisa.

Abaixo você verá uma lista com o resumo do que vai acontecer em cada semana da pesquisa. Mais Informações sobre cada exame podem ser encontradas no fim deste documento.

Semana	O que será feito
1	Serão apresentados os resultados dos exames feitos para seleção; Será orientado a seguir uma dieta; Momento para tirar dúvidas sobre a pesquisa; Novos exames, físico e de sangue (Você não deverá comer nas 10 a 12 horas antes da ir ao centro de pesquisa - jejum de alimentos e água) .
2	Será ensinado como auto aplicar a injeção para que o faça em casa, receber caderno e instrução de como preenchê-lo
4	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes. Você vai receber um telefonema do pesquisador para falar sobre a pesquisa.
6	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
8	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes. Visita ao centro de pesquisa - exame de sangue e físico além de responder a um questionário curte sobre as injeções
10	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que

	você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
12	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes. Visita ao centro de pesquisa - exame de sangue e físico. Levar os kits usados e não usados e fornecimento de novos kits de seringas e medicamentos
14	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
16	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
18	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
20	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes. Visita ao centro de pesquisa - exame de sangue e físico
22	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes.
24	Você vai aplicar a injeção em você mesmo, vai entregar o caderno que você já preencheu e vai ganhar um caderno novo, em branco, para continuar preenchendo do mesmo modo que fazia antes. Você vai receber um telefonema do pesquisador para falar sobre a pesquisa. Visita ao centro de pesquisa exame de sangue e físico além de responder a um questionário curto sobre as injeções

Sobre os exames

Exame Físico	Altura, Peso, Pressão Arterial, Batimentos Cardíacos
Exame de Sangue	• **Níveis de colesterol** (incluindo os tipos diferentes

	de colesterol), **Glicose** (açúcar), **HbA1c** (exame para saber se sua glicose subiu muito nos dias em que não fez exame), **Peptídeo-C** (teste para ver se seu corpo está produzindo insulina suficiente), **Hematologia padrão** (contagem dos glóbulos vermelhos e brancos no sangue) e **outros componentes** do sangue para avaliar os funcionamentos dos rins, do fígado e **CPK** (que avalia se seu coração não está sofrendo por falta de sangue). • **Hepatite B e C** (e, no caso de resultado positivo para o teste de Hepatite C, nós iremos fazer um novo exame para confirmar).

Outros exames:

Se você for mulher capaz de engravidar, as amostras de sangue também serão usadas para realização de um teste de gravidez. CASO ENGRAVIDE OU TENHA HEPATITE B OU C, VOCÊ NÃO PODERÁ CONTINUAR NA PESQUISA.

Se você estiver tratando uma doença da tireoide e tomando um remédio para tireoide, você fará um teste para ver se se as quantidades de hormônios estão normais.

Você também vai fornecer um pouco de urina para ver se seus rins estão bem e se existe proteína na urina.

Como irá funcionar cada grupo:

XEROSINABE	PLACEBO
Será administrado a cada 2 semanas por injeção de 1 ml subcutânea (injeção embaixo da pele). Até a visita da semana 12 você receberá uma dose de 75mg (a cada 2 semanas). Na	O placebo será administrado a cada 2 semanas por injeção subcutânea. Tenha claro que se você receber o PLACEBO, ele não deverá fazer efeito algum (nem bem, nem mal) no seu

visita da semana 12, a dose permanecerá a mesma ou será aumentada: Se depois de 8 semanas seu nível de LDL-colesterol não baixar como nós esperamos, sua dose será aumentada para 150 mg na visita da semana 12; então esta dose de 150 mg será continuada pelo restante do estudo. Se depois de 8 semanas seu nível de LDL-colesterol alcançar a meta desejada, voltamos a dose de 75 mg e continuamos assim até o fim da sua participação no estudo. Nem você e nem seu médico do estudo saberão se a dose será mantida ou aumentada. Apenas os pesquisadores e seus patrocinadores.	corpo, pois ele não é o remédio da pesquisa. “

Nunca é demais lembrar que você não sabe se está recebendo PLACEBO ou o remédio da pesquisa, mas a equipe do estudo sabe. Tudo que acontecer no tratamento vai ser feito de modo que você não possa descobrir em que grupo nem que quantidade do remédio está tomando.

Você vai ficar sabendo o resultado dos seus exames, através do médico do estudo, sempre que você pedir ou tiver um motivo para isso.

Os resultados dos exames de seus níveis lipídicos (gorduras no sangue), tipos de gorduras no sangue como colesterol e triglicerídeos, não serão informados para você, para o centro de estudo ou para o seu médico do estudo durante o período de tratamento. No entanto, isso não deve ter impacto uma vez que seu médico deve garantir que você continue seu tratamento para manter sua condição durante todo o estudo. Você deve evitar fazer exames para medir o colesterol fora deste estudo.

Visitas não programadas:

Existe uma possibilidade de que peçam para que você retorne à clínica entre as visitas de rotina do estudo, para uma visita que não estava prevista. Os motivos para essas visitas são:

- Revisão dos resultados laboratoriais.
- Fazer outros exames de sangue (incluindo possível teste para HIV, ou teste confirmatório para Hepatite C ou outros resultados de exames de laboratório que precisam ser revistos, estudos de imagem (como Raio X, ecografia etc.) e Eletrocardiograma (Teste que dá uma ideia de como o seu coração está batendo).
- Realização de treinamento adicional sobre como aplicar o medicamento em estudo.

3 - É importante também saber:

- Durante todo o estudo, será solicitado que você não falte a nenhuma visita e que faça todos os exames e outras coisas que vão pedir para você fazer.
- Durante todo o estudo você deve contar para o médico tudo que você achar que está acontecendo no seu corpo IMEDIATAMENTE. Assim como contar para o médico quais os remédios que você está tomando.
- Toda informação fornecida para a pesquisa será mantida em sigilo completo, até da empresa patrocinadora. Mais informações podem ser pedidas no decorrer da pesquisa.

POSSO TOMAR OUTROS REMÉDIOS ENQUANTO ESTIVER PARTICIPANDO DA PESQUISA?

Pergunte para o seu médico seu médico antes de tomar qualquer remédio que outro médico lhe receitar ou tomar remédios que não precisam de receita (incluindo, entre outros, para o tratamento do colesterol alto). Se houver urgência para tomar algo, pergunte ao seu médico através do telefone de contato fornecido por ele.

Seu médico do estudo o informará sobre os medicamentos que você pode ou não tomar enquanto estiver participando deste estudo. O uso de drogas proibidas,

como maconha, cocaína, crack etc. e/ou álcool pode afetar os resultados da pesquisa, por isso não faça uso, mas se usar, conte ao médico. Você não será punido por causa disso.

ONDE SERÃO FEITOS MEUS EXAMES?

Suas amostras de sangue e urina serão enviadas para o laboratório central chamado Mitologic Lab. (endereço: 8856 M Street, Boston, MA 56727 m EUA), que irá em nome da Testarton realizar as análises informadas neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As amostras de sangue serão testadas e as que sobrarem, serão imediatamente destruídas pelo laboratório central.

Mais de 1 tubo de sangue pode ser retirado em cada coleta de sangue. A quantidade de sangue a ser retirada será de aproximadamente 102 ml durante toda a duração do estudo (aproximadamente 7 colheres de sopa). Esta quantidade pode aumentar se em visitas não previstas outros testes de sangue forem necessários para proteger sua saúde.

Depois que você tiver ido a todas as visitas e tiver feito tudo que foi preciso, você vai passar para uma nova fase, chamada de período de observação de segurança.

- Nesta fase vão pedir que você conte para o médico do estudo qualquer coisa ruim que estiver sentindo.
- Um telefonema será agendado com seu médico do estudo 70 dias após a última injeção do medicamento em estudo (Semana 32) para perguntar sobre como você tem se sentido ou se aconteceu alguma coisa diferente com você. Também vão perguntar sobre remédios que você tomou depois da última visita, principalmente aqueles que servem para baixar o colesterol.
- É importante que não só neste momento, mas sempre, você conte ao seu médico qualquer coisa diferente que você acha que está acontecendo com você.

- Se você for consultar outro médico, fora do estudo, você deve contar a ele que está participando desta pesquisa.

- A participação em um estudo clínico pode ser muito chata no seu dia a dia. É muito importante que você entenda o que você precisa fazer para participar da pesquisa. Você vai ter que estar em jejum quando vier para as visitas (não coma ou beba nada, exceto água) e evite fumar por pelo menos 10 a 12 horas antes da visita, pois isso pode atrapalhar seus exames de açúcar e gordura no sangue. Será solicitado que você continue comendo o que normalmente come.

- Sua participação no estudo exigirá um compromisso por bastante tempo (com apoio de sua família) para que você receba o tratamento do estudo como deve ser feito, e para comparecer a todas as visitas do estudo até o final da pesquisa, mesmo que você pare de tomar o medicamento.
- É preciso que você permaneça em contato com seu médico do estudo pelos próximos 9 meses, ou pelo menos até 70 dias após a última dose do tratamento em estudo, mesmo que você precise mudar para outra cidade ou país ou se tiver que parar o medicamento em estudo.
- Pense bem sobre os compromissos e responsabilidades durante o tempo de estudo que serão exigidos de você antes de decidir se deseja ou não participar deste estudo.
- Considere também o quanto a sua participação pode afetar a vida das pessoas próximas a você e converse com elas para evitar conflitos mais tarde.
- Mais adiante você vai saber mais sobre os riscos que existem se você ou se sua parceira (mulher, namorada, ou alguém com quem você tenha relações sexuais e que possa ficar grávida de você). Como isso pode afetar a vida do seu parceiro ou da sua parceira, é importante que você converse bastante com ele ou com ela sobre isso antes de aceitar participar.

4 - QUAIS OS RISCOS QUE VOU CORRER OU QUAIS INCÔMODOS POSSO PASSAR DURANTE A MINHA PARTICIPAÇÃO NESTA PESQUISA?

Os riscos associados à administração do XERISONABE para humanos não são totalmente conhecidos. Por este motivo sua saúde será avaliada frequentemente durante a pesquisa.

Até dezembro de 2014, cerca de 4700 pessoas receberam pelo menos uma dose de XERISONABE em estudos clínicos anteriormente concluídos com duração de até 18 meses.

Os problemas mais comuns que aconteceram com quem recebeu o XERISONABE (ocorrendo em pelo menos 1% dos pacientes) incluem reações no local da injeção (como, entre outros, vermelhidão, dor, manchas arroxeadas na pele, inchaço), coceira e resfriado (sintomas respiratórios de vias aéreas superiores). Nenhum ocorreu em mais de 6 pessoas em cada 100 que tomaram o remédio. Você pode apresentar estes problemas ou até outros que não se sabe quais.

Estes problemas podem acontecer, mas não foram confirmados com o XERISONABE em outras pesquisas já realizadas com ele, que duraram um ano e meio com humanos. Esse estudo está sendo conduzido com cautela para que o medicamento seja testado e sua saúde não fique ruim. Nesses estudos conduzidos em pessoas tratadas por até 18 meses com XERISONABE, não foi encontrado nenhum problema com o nervo do olho, mas alguns tiveram catarata. As cataratas aconteceram nos participantes que ficarem com o colesterol ruim (LDL-Colesterol), muito baixo.

Lembre-se que este remédio da pesquisa serve para baixar a quantidade de colesterol LDL. Se o remédio fizer que seu Colesterol-LDL fique muito baixo, você poderá ter alguns problemas conforme nós estamos mostrando na tabela abaixo:

Risco	Possíveis Sintomas ou Sintomas Comuns
● Diminuição dos hormônios (substâncias que regulam o funcionamento do corpo),	Você pode sentir uma porção de coisas estranhas e diferentes, porque os hormônios regulam a maneira com que seu corpo funciona.

● Anormalidades no nervo periférico (nervos que fazem você sentir ou mover uma parte do corpo),	Você pode sentir dor, formigamento, deixar de sentir uma parte do corpo, tremores, mexer uma parte do corpo sem você querer ou dificuldade para mover uma parte do corpo.
● Anemia (número reduzido de células que carregam oxigênio no sangue, sangue fraco)	Você pode sentir fraqueza, tonturas, cansaço e pode ficar com a pele pálida. As partes vermelhas do seu corpo podem ficar mais claras.
● Sangramento no cérebro	Você pode sentir dor de cabeça enjoos, ficar confuso, ter dificuldade para falar e ficar com alguma parte do corpo, incluindo seu rosto, sem movimentos. Se isto acontecer avise IMEDIATAMENTE seu médico e mesmo que não consiga falar com ele, vá ao pronto-socorro.
● Comprometimento do pensamento ou da memória e falta de vitamina	
● Enfraquecimento no sistema de defesa do corpo contra doenças contagiosas,	Você pode pegar doenças como gripes e infecções com mais facilidade. A febre pode ser um sinal de que isto está acontecendo.
● Doenças do fígado, câncer no intestino grosso e no reto (parte final do intestino),	Você pode ficar com a pele e o branco dos olhos amarelados, pode ter prisão de ventre ou ficar com o intestino solto demais e ver que está aparecendo sangue no cocô ou no papel higiênico.
● Risco aumentado para infecção pelo vírus da hepatite C.	Você não vai notar se isto acontecer, portanto você deve perguntar ao seu médico o que você pode fazer para evitar pegar esta doença.
● Dor e/ou mancha arroxeada na pele no local onde o sangue será retirado	
● Coágulos sanguíneos (sangue no formato sólido) podem ser formados e podem ocorrer infecções, mas esses eventos são raros.	

Riscos de reação alérgica:

Coisas que raramente acontecem por causa desse remédio da pesquisa (acontecem em menos de 1 em cada 100 pessoas que tomaram este remédio pacientes) foram observados em pacientes que receberam XERISONABE podem ser reação alérgica, eczema (inflamação da pele), urticária (vergões) e vasculite (todas estas coisas fazem a pele ficar vermelha, às vezes inchada e coçando).

Se você tiver uma reação alérgica, então seu médico do estudo realizará exames de sangue para hematologia (Ver como está seu sangue) e também para ver como estão funcionamento os seus rins, do fígado e CPK (E que serve para ver se seu coração está doente), quantidade do medicamento da pesquisa que está no seu sangue e ver se existem anticorpos (reação do seu corpo) ao medicamento em estudo. Neste caso será solicitada sua permissão para que sejam tiradas fotografias do seu corpo no lugar da lesão. No momento em que isto acontecer será apresentado a você um documento de autorização e você poderá assinar concordando ou poderá também negar que essas fotos sejam tiradas. Você será encaminhado para um médico especialista em pele para mais avaliações.

Às vezes, as pessoas apresentam reações alérgicas sérias aos medicamentos. Uma reação alérgica grave pode resultar em morte. Os sintomas que podem indicar que você tem alguma alergia, preste atenção se apresentar algum desses sintomas:

-Mudanças na cor ou na textura da pele;

-Dificuldade para respirar, tosse e chiado;

-A pressão do sangue pode baixar de repente, podendo ter tontura e vertigem;

-Inchaço da boca, garganta ou olhos;

-Convulsões, atividade “elétrica” anormal no cérebro levando a crises com espasmos (movimentos involuntários);

-Pulso acelerado e excesso de suor.

Avise as pessoas próximas de você sobre este risco e acione seu médico de emergência imediatamente e avisar o médico do estudo e a equipe do estudo o mais rápido possível. Se isso demorar, vá IMEDIATAMENTE ao Pronto Socorro.

Risco de produzir reação contra o remédio da pesquisa:

É possível que seu corpo desenvolva anticorpos (proteínas que seu corpo produz contra substâncias estranhas e neste caso o seu corpo identificou o XERISONABE como uma substância estranha. A formação de anticorpos é uma reação natural do sistema de defesa do corpo para a presença de substâncias estranhas. Cerca de 5 em cada 100 pacientes formaram anticorpos contra o XERISONABE. A presença destes anticorpos parece não causar nenhum problema além de inchaço no lugar da injeção.

Neste estudo, você pode estar recebendo outros medicamentos que servem também para baixar seu colesterol que já são liberados para uso e não estão mais em fase de pesquisa, portanto os efeitos ruins já são conhecidos. O médico do estudo irá observar você para eventos adversos desses medicamentos.

Riscos e cuidados relacionados com gravidez:

Se eu engravidar minha parceira?

Se você engravidar alguém durante o estudo, ou até 70 dias após o recebimento da última dose do medicamento do estudo, deve-se informar o médico do estudo dentro de 24 horas do recebimento da confirmação médica.

As informações sobre a gravidez da sua parceira serão coletadas até que o resultado da gravidez seja conhecido.

Informações adicionais de acompanhamento podem ser solicitadas sobre o bebê até pelo menos um ano após o nascimento do bebê, devido ao potencial risco de anormalidades não presentes no nascimento. Vale ressaltar que o sigilo será mantido.

Eu sou mulher e se eu engravidar?

Foi verificado em outra pesquisa feita antes, que o corpo de filhotes de macacas que receberam o XERISONABE enquanto estavam esperando os filhotes, reagiu contra o remédio produzindo anticorpos (capacidade do corpo reconhecer algo é estranho ao corpo, neste caso o remédio e se defender do remédio), que foi menos forte do que a da cria de animais que não receberam o XERISONABE. Não se sabe se isto vai acontecer em mulheres. Em estudos realizados com outros animais, houve a produção de anticorpos em filhotes de mães que tomavam o remédio, porém isso não aconteceu com testes realizados em macacos.

Receber o medicamento do estudo pode causar riscos desconhecidos a uma mulher grávida, ao embrião, feto (bebê não nascido) ou ao bebê. Portanto, se você estiver grávida, planejando engravidar ou estiver dando de mamar, você não poderá participar deste estudo.

Para evitar problemas que nós não sabemos se podem ou não acontecer com os bebês de mulheres que ficaram grávidas enquanto estavam tomando o remédio da pesquisa, é preciso, que você utilize de algum método que evite a gravidez enquanto estiver participando deste estudo, inclusive por um período de 10 semanas (70 dias) após a última injeção do medicamento do estudo. Se já estiver usando um método para evitar ficar esperando bebê, o médico do estudo ou equipe do estudo verificará se o que você está usando serve ou não para evitar que você fique esperando bebê e se não pode trazer problemas para a sua participação na pesquisa.

Se durante o período de testes você tiver relações sexuais, sem estar tomando nenhum cuidado para não ficar esperando bebê, mesmo que uma vez só, relate ao médico da pesquisa IMEDIATAMENTE.

Se você engravidar, ou acredita que pode estar grávida durante a pesquisa, notifique o médico do estudo o quanto antes (dentro de 24 horas do recebimento da confirmação médica). Se isso acontecer, pare de tomar o remédio da pesquisa.

Se por acaso você ficar esperando bebê e a saúde de você e dele serão acompanhadas até o final pelo médico do estudo. Você ou sua parceira e o bebê receberão assistência integral e gratuita, durante o tempo que for necessário, para qualquer problema (dano) devido à sua participação no estudo.

Riscos imprevistos:

Uma vez que o XERISONABE é um medicamento que está em teste, quando tomado sozinho ou junto com outros medicamentos, pode haver outros riscos que são desconhecidos. Todos os medicamentos podem causar reação alérgica, que, se não tratada imediatamente, pode até a morte. Outros efeitos ruins raros ou desconhecidos podem possivelmente ocorrer, incluindo alguns que podem levar à morte. Caso perceba qualquer mudança médica ou física, procure um médico e avise os pesquisadores.

5- BENEFÍCIOS RAZOAVELMENTE ESPERADOS

Durante este estudo, você pode ser beneficiado por ser acompanhado cuidadosamente por médico, vão recomendar uma dieta e com tudo isto e mais o remédio da pesquisa pode ser que o colesterol ruim do seu sangue diminua, mas não se pode ter certeza que isso vá acontecer.

Sua participação neste estudo clínico pode fornecer novas informações importantes sobre os efeitos deste medicamento em pacientes com alto risco de

doença nos vasos (artérias) que levam sangue para o coração, que têm diabetes e que são tratados com insulina.

O REMÉDIO DA PESQUISA É A ÚNICA COISA QUE PODE FAZER BEM PARA MIM?

Existem outros tratamentos para diminuir o colesterol ruim e por causa disto se você não quiser participar do estudo você não vai ficar sem tratar o seu problema. Caso você tenha alguma dúvida referente aos outros tratamentos, pergunte ao seu médico do estudo. Você e seu médico podem decidir qual é o melhor tratamento para você.

6- E SE EM ALGUM MOMENTO EU DESISTIR DE PARTICIPAR?

ATENÇÃO: Sua participação neste estudo só depende da sua vontade; você não é obrigado a participar. O relacionamento com seu médico não será afetado pela sua decisão de participar ou não deste e ele não ficará chateado com você por causa disso. Caso você não aceite participar deste estudo, você não será punido de nenhuma forma. Se você decidir interromper o tratamento do estudo, por qualquer motivo e se você concordar será pedido a você que dê informações sobre sua saúde e que faça as consultas de contatos do estudo como previsto até o fim do estudo.

Se você sair do estudo, os cuidados médicos que você tinha fora da pesquisa não irão mudar.

E SE A MINHA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA TIVER QUE ACABAR DE REPENTE?

Pode haver situações em que o médico do estudo ou o patrocinador podem interromper o estudo.

Antes de começar, esta pesquisa foi aprovada por um ou mais comitês de ética em pesquisa, portanto ele só será interrompido após a autorização dos comitês de ética que o aprovaram. Os Comitês de ética em pesquisa têm a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes

de pesquisa que se querem participar de um estudo, e é responsável por aprovar e suspender os estudos que estão sendo feitos.

Às vezes uma pesquisa tem que ser interrompida com urgência. Isto pode acontecer, por exemplo, se os pesquisadores acharem que algum remédio, exame ou reação estão lhe fazendo algum mal. Nestes casos, os comitês de ética podem ser comunicados depois da pesquisa ser interrompida. A interrupção deste estudo, por qualquer razão, não prejudicará de forma alguma o acompanhamento e tratamento médico ao qual você tem direito.

A qualquer momento durante o estudo, pode haver situações em que você e seu médico considerem que você deve parar de receber o medicamento do estudo por algum tempo. No entanto, se não houver preocupações relacionadas à sua segurança, todo esforço deve ser feito para possa voltar a tomar o remédio da pesquisa o quanto antes. O médico da pesquisa entrará em contato para que juntos decidam quando isso pode ser feito.

Se, apesar dos melhores esforços, for considerado que reiniciar o medicamento do estudo não é uma opção, e juntos, você e seu médico estiverem de acordo em interromper o tratamento permanentemente antes do final planejado do estudo. Deve-se combinar com o médico pesquisador e fazer uma visita (visita de final de tratamento) dentro de uma semana. Essa visita de final de tratamento será semelhante à visita da Semana 24. Então, você será convidado a continuar a comparecer às visitas futuras do estudo até a última semana conforme o planejado e que forneça informações de acompanhamento sobre hospitalizações e eventos adversos que possam ter ocorrido. Você vai tirar sangue para exames durante essas visitas. Dependendo da data da descontinuação do medicamento do estudo, seu médico pode lhe telefonar após a visita da Semana 24 para garantir que você seja acompanhado por um período de 70 dias após a última dose do tratamento em estudo.

Também é possível que sua participação neste estudo seja encerrada a qualquer momento por outros motivos, como:

- Você não seguir os procedimentos do estudo.

- Na opinião do médico do estudo, será melhor para você interromper a participação no estudo.

- O médico do estudo verificar que você não tem as condições que uma pessoa deve ter para participar do estudo.

- O patrocinador do estudo encerrar o estudo por qualquer motivo.

- Você engravidar.

No momento da descontinuação do medicamento do estudo antes do final do estudo, você será convidado a retornar o quanto antes para realizar a visita de final de tratamento, na qual todos os testes de sangue e urina planejados para a visita da Semana 24 serão feitos.

É muito importante para o sucesso do estudo que o patrocinador do estudo seja capaz de coletar informações sobre você por todo o estudo e no final do estudo. Portanto, se vier a descontinuar o medicamento do estudo e/ou não desejar mais vir para as visitas de acompanhamento, seu médico do estudo continuará lhe acompanhando, por telefone ou outros meios, sobre sua condição de saúde, se assim aceitar. Se preferir, o médico do estudo obterá essas informações de seus outros médicos, até o final do estudo.

Após o fim da sua participação no estudo por qualquer motivo, incluindo o fim da pesquisa, você deve continuar consultando seu médico pessoal.

Durante o estudo, você será avisado o quanto antes sempre que houver novas informações importantes que possam influenciar sua vontade de continuar no estudo (seu consentimento). Seu médico do estudo discutirá sempre se assim irá querer ou não continuar no estudo. Se decidir sair, seu médico do estudo tomará as providências para que continue recebendo os cuidados médicos.

7- VOU RECEBER OU PAGAR ALGO PARA PARTICIPAR DESTE ESTUDO?

Os medicamentos e materiais do estudo serão dados a você sem nenhum custo durante o estudo. O patrocinador do estudo, Testarton, vai pagar todas as despesas de exames e procedimentos do estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária, e você não será pago, mas não terá nenhum custo para você. Todas as despesas relacionadas à sua participação no estudo serão pagas pelo patrocinador, através do centro de estudos, assim como de seu acompanhante.

As pessoas que trabalham na pesquisa asseguram assistência imediata, ou seja, assistência emergencial e sem qualquer custo para você nas situações relacionadas à sua participação no estudo. Além disso, a Testarton também assegura indenização, bem como assistência integral, ou seja, assistência para atender qualquer problema (dano), pelo tempo que for necessário, mesmo as coisas que NÃO ESTÃO ESCRITAS NESTE DOCUMENTO, que seja decorrente direta ou indiretamente da sua participação no estudo, sem nenhum custo para você.

Se você apresentar doenças ou outros problemas, você deve entrar em contato com o médico do estudo imediatamente ou em uma emergência, busque por tratamento adequado e assim que possível avise a equipe do estudo.

De acordo com as normas brasileiras, você tem direito ao acesso do medicamento desta pesquisa mesmo depois que ela terminar e enquanto o remédio estiver fazendo bem para você e se você tiver uma receita do seu médico para usá-lo.

COMO MEU NOME E MINHAS INFORMAÇÕES VÃO SER PROTEGIDAS?

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados será assegurada, de acordo com as normas brasileiras.

Toda informação médica relacionada a este estudo, incluindo o seu prontuário médico (que contém informações sobre suas doenças e outras coisas relacionadas com sua saúde) serão compartilhados pelo médico e equipe do centro de pesquisa com monitores de pesquisa, auditores e autoridades regulatórias (profissionais treinados, que tem o compromisso de confidencialidade e sigilo com seus dados), os quais poderão revisar as informações médicas nos centros de pesquisa para verificar a qualidade dos dados do estudo. É possível que profissionais que não tenham compromisso com a confidencialidade e sigilo também tenham acesso ao seu prontuário médico, neste caso, existe o risco de que sua participação no estudo seja conhecida por outras pessoas.

Você será identificado (a) com um número durante a seleção no estudo. Dessa maneira, apenas a equipe do estudo responsável por seus cuidados e os monitores de pesquisa, auditores e autoridades regulatórias mencionados acima, poderão ligar o número ao nome completo. Portanto, as informações e dados coletados serão compartilhados com outros pesquisadores e demais equipes do patrocinador envolvidas no estudo somente após serem codificados e anonimizados (ou seja, sem que ninguém possa descobrir seu nome). As informações registradas no banco de dados do estudo não o(a) identificarão.

Você tem o direito de ver seus dados com o médico do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos.

O patrocinador irá analisar os dados para determinar o resultado do estudo. Além disto, seus dados codificados e anônimos (sem seu nome) podem ser usados em publicações científicas, futuramente.

Estas informações serão guardadas pelo pesquisador e pelo patrocinador por pelo menos 15 anos e não serão utilizadas para nenhuma outra finalidade neste período.

Se você tiver um médico pessoal, o médico do estudo só vai contar a ele que você está participando do estudo se você quiser e permitir.

E SE EU PRECISAR FAZER CONTATO COM ALGUÉM EM CASO DE ACONTECER ALGO ANORMAL?

Alguém da equipe do estudo estará sempre ao seu dispor para tirar quaisquer dúvidas ou atender você se você acha que está correndo algum risco, mesmo que você não tenha certeza que o problema está sendo causado por algo relacionado ao estudo.

O médico do estudo é o Dr. Pedro Milisa Josemberg, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Rua João Paulo Cruz, 98 - 15º andar – CEP 110675- Joburg-SP e telefone (18) 7656-9876 ou (31) 4564-7654 (horário comercial) e (31) 99997-6754 (fora do horário comercial).

Em qualquer momento do estudo, você deve entrar em contato com o médico do estudo e sua equipe para comunicar sintomas inesperados e incomuns durante o estudo, esclarecer dúvidas ou pedir mais informações sobre sua participação.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. O Comitê de Ética em Pesquisa, bem como a CONEP - Comissão Nacional de ética em Pesquisa, tem a função de proteger e garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os participantes de pesquisa que querem participar de um estudo, e é responsável por aprovar e suspender os estudos.

Se você tiver alguma dúvida, reclamação ou quiser mais informações sobre seus direitos como participante da pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Estudos em Cardiologia e Nefrologia, no endereço Rua Barão da Serrinha, 88 ,CEP 09876-000 – São Paulo – SP e no telefone (23) 6576-1254 de Segunda, terça, quinta e sexta, das 09:00 às 13:00 hrs. ou com a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP no endereço SEPN 825 NORTE, BLOCO B, 3º Andar Edifício Ex-FUNDAREIS - Unidade II - Ministério da Saúde CEP: 70543-591 - Brasília-DF e no telefone (61) 3432-2560, (61) 37687-2941 ou (61) 3065-3296.

Você receberá um cartão de participante deste estudo, com informações da medicação do estudo e o contato do médico do estudo. Sempre carregue este cartão consigo, de preferência junto com seus documentos pessoais. Caso você tenha alguma emergência médica, informe que você é participante de um estudo clínico, e comunique a equipe do estudo imediatamente. É importante também avisar as pessoas próximas a você para fazerem isto, caso você esteja impossibilitado de se comunicar em uma emergência.

CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1. Eu li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

2. Concordo em participar desse estudo. Concordo em cooperar totalmente com o médico do estudo e entrarei em contato com ele/ela imediatamente caso eu apresente quaisquer sintomas inesperados ou incomuns durante o estudo. Durante o período do estudo, eu informarei ao médico do estudo sobre quaisquer outros tratamentos médicos que eu possa vir a precisar.

3. Informei ao médico do estudo se possuo um médico pessoal e se concordo que ele seja avisado ou não sobre a minha participação neste estudo.

4. Informei também ao médico do estudo sobre qualquer participação minha em outros estudos clínicos no último ano.

NOME DO PARTICIPANTE DA PESQUISA_____

ASSINATURA DO PARTICIPANTE DA PESQUISA_____

NOME DO REPRESENTANTE LEGAL_____

(Se aplicável)

ASSINATURA DO REPRESENTANTE LEGAL_____

NOME DA TESTEMUNHA_____

(Se aplicável)

ASSINATURA DA TESTEMUNHA_____

Pesquisador Responsável/ Pessoa por ele delegada que conduziu a discussão sobre o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Confirmo que expliquei pessoalmente a natureza, propósito, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo ao paciente acima mencionado, bem como rubriquei todas as páginas deste consentimento.

Nome:

_____

Assinatura_____

Data: _____

10 ANEXO A – RESOLUÇÃO DO CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE NÚMERO 466/12 DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

Ministério da Saúde
Conselho Nacional de Saúde

RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012

O Plenário do Conselho Nacional de Saúde em sua 240ª Reunião Ordinária, realizada nos dias 11 e 12 de dezembro de 2012, no uso de suas competências regimentais e atribuições conferidas pela Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei nº 8.142, de 28 de dezembro de 1990, e

Considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos;

Considerando o desenvolvimento e o engajamento ético, que é inerente ao desenvolvimento científico e tecnológico;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que desvendou outra percepção da vida, dos modos de vida, com reflexos não apenas na concepção e no prolongamento da vida humana, como nos hábitos, na cultura, no comportamento do ser humano nos meios reais e virtuais disponíveis e que se alteram e inovam em ritmo acelerado e contínuo;

Considerando o progresso da ciência e da tecnologia, que deve implicar em benefícios, atuais e potenciais para o ser humano, para a comunidade na qual está inserido e para a sociedade, nacional e universal, possibilitando a promoção do bem-estar e da qualidade de vida e promovendo a defesa e preservação do meio ambiente, para as presentes e futuras gerações;

Considerando as questões de ordem ética suscitadas pelo progresso e pelo avanço da ciência e da tecnologia, enraizados em todas as áreas do conhecimento humano;

Considerando que todo o progresso e seu avanço devem, sempre, respeitar a dignidade, a liberdade e a autonomia do ser humano;

Considerando os documentos que constituem os pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano, como o Código de Nuremberg, de 1947, e a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948;

Considerando os documentos internacionais recentes, reflexo das grandes descobertas científicas e tecnológicas dos séculos XX e XXI, em especial a Declaração de Helsinque, adotada em 1964 e suas versões de 1975, 1983, 1989, 1996 e 2000; o Pacto Internacional sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, de 1966; o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 1966; a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de 1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004;

Considerando a Constituição Federal da República Federativa do Brasil, cujos objetivos e fundamentos da soberania, da cidadania, da dignidade da pessoa humana, dos valores sociais do trabalho e da livre iniciativa e do pluralismo político e os objetivos de construir uma sociedade livre, justa e solidária, de garantir o desenvolvimento nacional, de erradicar a pobreza e a marginalização e reduzir as desigualdades sociais e regionais e de promover o bem de todos, sem qualquer tipo de

preconceito, ou de discriminação coadunam- se com os documentos internacionais sobre ética, direitos humanos e desenvolvimento;

Considerando a legislação brasileira correlata e pertinente; e

Considerando o disposto na Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde, que impõe revisões periódicas a ela, conforme necessidades nas áreas tecnocientífica e ética, resolve:

Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos:

I - DAS DISPOSIÇÕES PRELIMINARES

A presente Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender a esta Resolução.

II - DOS TERMOS E DEFINIÇÕES

A presente Resolução adota as seguintes definições:

II.1 - achados da pesquisa - fatos ou informações encontrados pelo pesquisador no decorrer da pesquisa e que sejam considerados de relevância para os participantes ou comunidades participantes;

II.2 - assentimento livre e esclarecido - anuência do participante da pesquisa, criança, adolescente ou legalmente incapaz, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação. Tais participantes devem ser esclarecidos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa lhes acarretar, na medida de sua compreensão e respeitados em suas singularidades;

II.3 - assistência ao participante da pesquisa:

II.3.1 - assistência imediata - é aquela emergencial e sem ônus de qualquer espécie ao participante da pesquisa, em situações em que este dela necessite; e

II.3.2 - assistência integral - é aquela prestada para atender complicações e danos decorrentes, direta ou indiretamente, da pesquisa;

II.4 - benefícios da pesquisa - proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa;

II.5 - consentimento livre e esclarecido - anuência do participante da pesquisa e/ou de seu representante legal, livre de vícios (simulação, fraude ou erro), dependência, subordinação ou intimidação, após esclarecimento completo e pormenorizado sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar;

II.6 - dano associado ou decorrente da pesquisa - agravo imediato ou posterior, direto ou indireto, ao indivíduo ou à coletividade, decorrente da pesquisa;

II.7 - indenização - cobertura material para reparação a dano, causado pela pesquisa ao participante da pesquisa;

II.8 - instituição proponente de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada, à qual o pesquisador responsável está vinculado;

II.9 - instituição coparticipante de pesquisa - organização, pública ou privada, legitimamente constituída e habilitada, na qual alguma das fases ou etapas da pesquisa se desenvolve;

II.10 - participante da pesquisa - indivíduo que, de forma esclarecida e voluntária, ou sob o esclarecimento e autorização de seu(s) responsável(eis) legal(is), aceita ser pesquisado. A participação deve se dar de forma gratuita, ressalvadas as pesquisas clínicas de Fase I ou de bioequivalência;

II.11 - patrocinador - pessoa física ou jurídica, pública ou privada que apoia a pesquisa, mediante ações de financiamento, infraestrutura, recursos humanos ou apoio institucional;

II.12 - pesquisa - processo formal e sistemático que visa à produção, ao avanço do conhecimento e/ou à obtenção de respostas para problemas mediante emprego de método científico;

II.13 - pesquisa em reprodução humana - pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nesses estudos serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos dela;

II.14 - pesquisa envolvendo seres humanos - pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos;

II.15 - pesquisador - membro da equipe de pesquisa, corresponsável pela integridade e bem-estar dos participantes da pesquisa;

II.16 - pesquisador responsável - pessoa responsável pela coordenação da pesquisa e corresponsável pela integridade e bemestar dos participantes da pesquisa;

II.17 - protocolo de pesquisa - conjunto de documentos contemplando a descrição da pesquisa em seus aspectos fundamentais e as informações relativas ao participante da pesquisa, à qualificação dos pesquisadores e a todas as instâncias responsáveis;

II.18 - provimento material prévio - compensação material, exclusivamente para despesas de transporte e alimentação do participante e seus acompanhantes, quando necessário, anterior à participação deste na pesquisa;

II.19 - relatório final - é aquele apresentado após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados;

II.20 - relatório parcial - é aquele apresentado durante a pesquisa demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento;

II.21 - ressarcimento - compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação;

II.22 - risco da pesquisa - possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano, em qualquer pesquisa e dela decorrente;

II.23 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE - documento no qual é explicitado o consentimento livre e esclarecido do participante e/ou de seu responsável legal, de forma escrita, devendo conter todas as informações necessárias, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, para o mais completo esclarecimento sobre a pesquisa a qual se propõe participar;

II.24 - Termo de Assentimento - documento elaborado em linguagem acessível para os menores ou para os legalmente incapazes, por meio do qual, após os participantes da pesquisa serem devidamente esclarecidos, explicitarão sua anuência em participar da pesquisa, sem prejuízo do consentimento de seus responsáveis legais; e

II.25 - vulnerabilidade - estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido.

III - DOS ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

As pesquisas envolvendo seres humanos devem atender aos fundamentos éticos e científicos pertinentes.

III.1 - A eticidade da pesquisa implica em:

a) respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida;

b) ponderação entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos;

c) garantia de que danos previsíveis serão evitados; e

d) relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária.

III.2 - As pesquisas, em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos, deverão observar as seguintes exigências:

a) ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder a incertezas;

b) estar fundamentada em fatos científicos, experimentação prévia e/ou pressupostos adequados à área específica da pesquisa;

c) ser realizada somente quando o conhecimento que se pretende obter não possa ser obtido por outro meio;

d) buscar sempre que prevaleçam os benefícios esperados sobre os riscos e/ou desconfortos previsíveis;

e) utilizar os métodos adequados para responder às questões estudadas, especificando-os, seja a pesquisa qualitativa, quantitativa ou quali-quantitativa;

f) se houver necessidade de distribuição aleatória dos participantes da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, a priori, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro, mediante revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos;

g) obter consentimento livre e esclarecido do participante da pesquisa e/ou seu representante legal, inclusive nos casos das pesquisas que, por sua natureza, impliquem justificadamente, em consentimento a posteriori;

h) contar com os recursos humanos e materiais necessários que garantam o bem-estar do participante da pesquisa, devendo o(s) pesquisador(es) possuir(em) capacidade profissional adequada para desenvolver sua função no projeto proposto;

i) prever procedimentos que assegurem a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prestígio e/ou de aspectos econômico-financeiros;

j) ser desenvolvida preferencialmente em indivíduos com autonomia plena. Indivíduos ou grupos vulneráveis não devem ser participantes de pesquisa quando a informação desejada possa ser obtida por meio de participantes com plena autonomia, a menos que a investigação possa trazer benefícios aos indivíduos ou grupos vulneráveis;

k) respeitar sempre os valores culturais, sociais, morais, religiosos e éticos, como também os hábitos e costumes, quando as pesquisas envolverem comunidades;

l) garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão. Quando, no interesse da comunidade, houver benefício real em incentivar ou estimular mudanças de costumes ou comportamentos, o protocolo de pesquisa deve incluir, sempre que possível, disposições para comunicar tal benefício às pessoas e/ou comunidades;

m) comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo Controle Social, os resultados e/ou achados da pesquisa, sempre que estes puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade, preservando, porém, a imagem e assegurando que os participantes da pesquisa não sejam estigmatizados;

n) assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa;

o) assegurar aos participantes da pesquisa as condições de acompanhamento, tratamento, assistência integral e orientação, conforme o caso, enquanto necessário, inclusive nas pesquisas de rastreamento;

p) comprovar, nas pesquisas conduzidas no exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os participantes das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização.

Nestes casos deve ser identificado o pesquisador e a instituição nacional, responsáveis pela pesquisa no Brasil. Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável e, ainda, no caso do desenvolvimento de novas drogas, se comprovadas sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil;

q) utilizar o material e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento do participante;

r) levar em conta, nas pesquisas realizadas em mulheres em idade fértil ou em mulheres grávidas, a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a fertilidade, a gravidez, o embrião ou o feto, o trabalho de parto, o puerpério, a lactação e o recém-nascido;

s) considerar que as pesquisas em mulheres grávidas devem ser precedidas de pesquisas em mulheres fora do período gestacional, exceto quando a gravidez for o objeto fundamental da pesquisa;

t) garantir, para mulheres que se declarem expressamente isentas de risco de gravidez, quer por não exercerem práticas sexuais ou por as exercerem de forma não reprodutiva, o direito de participarem de pesquisas sem o uso obrigatório de contraceptivos; e

u) ser descontinuada somente após análise e manifestação, por parte do Sistema CEP/CONEP/CNS/MS que a aprovou, das razões dessa descontinuidade, a não ser em casos de justificada urgência em benefício de seus participantes.

III.3 - As pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do preconizado no item III.2, deverão ainda:

a) estar fundamentadas na experimentação prévia, realizada em laboratórios, utilizando-se animais ou outros modelos experimentais e comprovação científica, quando pertinente;

b) ter plenamente justificadas, quando for o caso, a utilização de placebo, em termos de não maleficência e de necessidade metodológica, sendo que os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método terapêutico devem ser testados, comparando-o com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais. Isso não exclui o uso de placebo ou nenhum tratamento em estudos nos quais não existam métodos provados de profilaxia, diagnóstico ou tratamento;

c) utilizar o material biológico e os dados obtidos na pesquisa exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, ou conforme o consentimento dado pelo participante da pesquisa; e

d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes:

d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante.

IV - DO PROCESSO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe com consentimento livre e esclarecido dos participantes, indivíduos ou grupos que, por si e/ou por seus representantes legais, manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.

Entende-se por Processo de Consentimento Livre e Esclarecido todas as etapas a serem necessariamente observadas para que o convidado a participar de uma pesquisa possa se manifestar, de forma autônoma, consciente, livre e esclarecida.

IV.1 - A etapa inicial do Processo de Consentimento Livre e Esclarecido é a do esclarecimento ao convidado a participar da pesquisa, ocasião em que o pesquisador, ou pessoa por ele delegada e sob sua responsabilidade, deverá:

a) buscar o momento, condição e local mais adequados para que o esclarecimento seja efetuado, considerando, para isso, as peculiaridades do convidado a participar da pesquisa e sua privacidade;

b) prestar informações em linguagem clara e acessível, utilizando- se das estratégias mais apropriadas à cultura, faixa etária, condição socioeconômica e autonomia dos convidados a participar da pesquisa; e

c) conceder o tempo adequado para que o convidado a participar da pesquisa possa refletir, consultando, se necessário, seus familiares ou outras pessoas que possam ajudá-los na tomada de decisão livre e esclarecida.

IV.2 - Superada a etapa inicial de esclarecimento, o pesquisador responsável, ou pessoa por ele delegada, deverá apresentar, ao convidado para participar da pesquisa, ou a seu representante legal, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que seja lido e compreendido, antes da concessão do seu consentimento livre e esclarecido.

IV.3 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá conter, obrigatoriamente:

a) justificativa, os objetivos e os procedimentos que serão utilizados na pesquisa, com o detalhamento dos métodos a serem utilizados, informando a possibilidade de inclusão em grupo controle ou experimental, quando aplicável;

b) explicitação dos possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa, além dos benefícios esperados dessa participação e apresentação das providências e cautelas a serem empregadas para evitar e/ou reduzir efeitos e condições adversas que possam causar dano, considerando características e contexto do participante da pesquisa;

c) esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa, inclusive considerando benefícios e acompanhamentos posteriores ao encerramento e/ ou a interrupção da pesquisa;

d) garantia de plena liberdade ao participante da pesquisa, de recusar-se a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma;

e) garantia de manutenção do sigilo e da privacidade dos participantes da pesquisa durante todas as fases da pesquisa;

f) garantia de que o participante da pesquisa receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

g) explicitação da garantia de ressarcimento e como serão cobertas as despesas tidas pelos participantes da pesquisa e dela decorrentes; e

h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

IV.4 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido nas pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica, envolvendo seres humanos, além do previsto no item IV.3 supra, deve observar, obrigatoriamente, o seguinte:

a) explicitar, quando pertinente, os métodos terapêuticos alternativos existentes;

b) esclarecer, quando pertinente, sobre a possibilidade de inclusão do participante em grupo controle ou placebo, explicitando, claramente, o significado dessa possibilidade; e

c) não exigir do participante da pesquisa, sob qualquer argumento, renúncia ao direito à indenização por dano. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido não deve conter ressalva que afaste essa responsabilidade ou que implique ao participante da pesquisa abrir mão de seus direitos, incluindo o direito de procurar obter indenização por danos eventuais.

IV.5 - O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deverá, ainda:

a) conter declaração do pesquisador responsável que expresse o cumprimento das exigências contidas nos itens IV. 3 e IV.4, este último se pertinente;

b) ser adaptado, pelo pesquisador responsável, nas pesquisas com cooperação estrangeira concebidas em âmbito internacional, às normas éticas e à cultura local, sempre com linguagem clara e acessível a todos e, em especial, aos participantes da pesquisa, tomando o especial cuidado para que seja de fácil leitura e compreensão;

c) ser aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente; e

d) ser elaborado em duas vias, rubricadas em todas as suas páginas e assinadas, ao seu término, pelo convidado a participar da pesquisa, ou por seu representante legal, assim como pelo pesquisador responsável, ou pela (s) pessoa (s) por ele delegada (s), devendo as páginas de assinaturas estar na mesma folha. Em ambas as vias deverão constar o endereço e contato telefônico ou outro, dos responsáveis pela pesquisa e do CEP local e da CONEP, quando pertinente.

IV.6 - Nos casos de restrição da liberdade ou do esclarecimento necessários para o adequado consentimento, deve-se, também, observar:

a) em pesquisas cujos convidados sejam crianças, adolescentes, pessoas com transtorno ou doença mental ou em situação de substancial diminuição em sua capacidade de decisão, deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela CONEP, quando pertinente. Nestes casos deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação destes, no limite de sua capacidade;

b) a liberdade do consentimento deverá ser particularmente garantida para aqueles participantes de pesquisa que, embora plenamente capazes, estejam expostos a condicionamentos específicos, ou à influência de autoridade, caracterizando situações passíveis de limitação da autonomia, como estudantes, militares, empregados, presidiários e internos em centros de readaptação, em casas-abrigo, asilos, associações religiosas e semelhantes, assegurando-lhes inteira liberdade de participar, ou não, da pesquisa, sem quaisquer represálias;

c) as pesquisas em pessoas com o diagnóstico de morte encefálica deverão atender aos seguintes requisitos:

c.1) documento comprobatório da morte encefálica;

c.2) consentimento explícito, diretiva antecipada da vontade da pessoa, ou consentimento dos familiares e/ou do representante legal;

c.3) respeito à dignidade do ser humano;

c.4) inexistência de ônus econômico-financeiro adicional à família;

c.5) inexistência de prejuízo para outros pacientes aguardando internação ou tratamento; e

c.6) possibilidade de obter conhecimento científico relevante, ou novo, que não possa ser obtido de outra maneira;

d) que haja um canal de comunicação oficial do governo, que esclareça as dúvidas de forma acessível aos envolvidos nos projetos de pesquisa, igualmente, para os casos de diagnóstico com morte encefálica; e

e) em comunidades cuja cultura grupal reconheça a autoridade do líder ou do coletivo sobre o indivíduo, a obtenção da autorização para a pesquisa deve respeitar tal particularidade, sem prejuízo do consentimento individual, quando possível e desejável.

Quando a legislação brasileira dispuser sobre competência de órgãos governamentais, a exemplo da Fundação Nacional do Índio - FUNAI, no caso de comunidades indígenas, na tutela de tais comunidades, tais instâncias devem autorizar a pesquisa antecipadamente.

IV.7 - Na pesquisa que dependa de restrição de informações aos seus participantes, tal fato deverá ser devidamente explicitado e justificado pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP. Os dados obtidos a partir dos participantes da pesquisa não poderão ser usados para outros fins além dos previstos no protocolo e/ou no consentimento livre e esclarecido.

IV.8 - Nos casos em que seja inviável a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ou que esta obtenção signifique riscos substanciais à privacidade e confidencialidade dos dados do participante ou aos vínculos de confiança entre pesquisador e pesquisado, a dispensa do TCLE deve ser justificadamente solicitada pelo pesquisador responsável ao Sistema CEP/CONEP, para apreciação, sem prejuízo do posterior processo de esclarecimento.

V - DOS RISCOS E BENEFÍCIOS

Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo. A análise de risco é componente imprescindível à análise ética, dela decorrendo o plano de monitoramento que deve ser oferecido pelo Sistema CEP/CONEP em cada caso específico.

V.1 - As pesquisas envolvendo seres humanos serão admissíveis quando:

a) o risco se justifique pelo benefício esperado; e

b) no caso de pesquisas experimentais da área da saúde, o benefício seja maior, ou, no mínimo, igual às alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

V.2 - São admissíveis pesquisas cujos benefícios a seus participantes forem exclusivamente indiretos, desde que consideradas as dimensões física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual desses.

V.3 - O pesquisador responsável, ao perceber qualquer risco ou dano significativos ao participante da pesquisa, previstos, ou não, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, deve comunicar o fato, imediatamente, ao Sistema CEP/CONEP, e avaliar, em caráter emergencial, a necessidade de adequar ou suspender o estudo.

V.4 - Nas pesquisas na área da saúde, tão logo constatada a superioridade significativa de uma intervenção sobre outra(s) comparativa(s), o pesquisador deverá avaliar a necessidade de adequar ou suspender o estudo em curso, visando oferecer a todos os benefícios do melhor regime.

V.5 - O Sistema CEP/CONEP deverá ser informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal dos estudos por ele aprovados e, especificamente, nas pesquisas na área da saúde, dos efeitos adversos e da superioridade significativa de uma intervenção sobre outra ou outras comparativas.

V.6 - O pesquisador, o patrocinador e as instituições e/ou organizações envolvidas nas diferentes fases da pesquisa devem proporcionar assistência imediata, nos termos do item II.3, bem como responsabilizarem-se pela assistência integral aos participantes da pesquisa no que se refere às complicações e danos decorrentes da pesquisa.

V.7 - Os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, do patrocinador e das instituições envolvidas nas diferentes fases da pesquisa.

VI - DO PROTOCOLO DE PESQUISA

O protocolo a ser submetido à revisão ética somente será apreciado se for apresentada toda documentação solicitada pelo Sistema CEP/CONEP, considerada a natureza e as especificidades de cada pesquisa. A Plataforma BRASIL é o sistema oficial de lançamento de pesquisas para análise e monitoramento do Sistema CEP/ CONEP.

VII - DO SISTEMA CEP/CONEP

É integrado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP/CNS/MS do Conselho Nacional de Saúde e pelos Comitês de Ética em Pesquisa - CEP - compondo um sistema que utiliza mecanismos, ferramentas e instrumentos próprios de inter-relação, num trabalho cooperativo que visa, especialmente, à proteção dos participantes de pesquisa do Brasil, de forma coordenada e descentralizada por meio de um processo de acreditação.

VII.1 - Pesquisas envolvendo seres humanos devem ser submetidas à apreciação do Sistema CEP/CONEP, que, ao analisar e decidir, se torna corresponsável por garantir a proteção dos participantes.

VII.2 - Os CEP são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos:

VII.2.1 - as instituições e/ou organizações nas quais se realizem pesquisas envolvendo seres humanos podem constituir um ou mais de um Comitê de Ética em Pesquisa - CEP, conforme suas necessidades e atendendo aos critérios normativos; e

VII.2.2 - na inexistência de um CEP na instituição proponente ou em caso de pesquisador sem vínculo institucional, caberá à CONEP a indicação de um CEP para proceder à análise da pesquisa dentre aqueles que apresentem melhores condições para monitorála.

VII.3 - A CONEP é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS.

VII.4 - A revisão ética dos projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser associada à sua análise científica.

VII.5 - Os membros integrantes do Sistema CEP/CONEP deverão ter, no exercício de suas funções, total independência na tomada das decisões, mantendo em caráter estritamente confidencial, as informações conhecidas. Desse modo, não podem sofrer qualquer tipo de pressão por parte de superiores hierárquicos ou pelos interessados em determinada pesquisa. Devem isentar-se da tomada de decisões quando envolvidos na pesquisa em análise.

VII.6 - Os membros dos CEP e da CONEP não poderão ser remunerados no desempenho de sua tarefa, podendo, apenas, receber ressarcimento de despesas efetuadas com transporte,

hospedagem e alimentação, sendo imprescindível que sejam dispensados, nos horários de seu trabalho nos CEP, ou na CONEP, de outras obrigações nas instituições e/ou organizações às quais prestam serviço, dado o caráter de relevância pública da função.

VIII - DOS COMITÊS DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP) ATRIBUIÇÕES:

VIII.1 - avaliar protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, com prioridade nos temas de relevância pública e de interesse estratégico da agenda de prioridades do SUS, com base nos indicadores epidemiológicos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise;

VIII.2 - desempenhar papel consultivo e educativo em questões de ética; e

VIII.3 - elaborar seu Regimento Interno.

IX - DA COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP) ATRIBUIÇÕES:

IX.1 - examinar os aspectos éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, como também a adequação e atualização das normas atinentes, podendo, para tanto, consultar a sociedade, sempre que julgar necessário;

IX.2 - estimular a participação popular nas iniciativas de Controle Social das Pesquisas com Seres Humanos, além da criação de CEP institucionais e de outras instâncias, sempre que tal criação possa significar o fortalecimento da proteção de participantes de pesquisa no Brasil;

IX.3 - registrar e supervisionar o funcionamento e cancelar o registro dos CEP que compõem o Sistema CEP/CONEP;

IX.4 - analisar os protocolos de pesquisa envolvendo seres humanos, emitindo parecer, devidamente justificado, sempre orientado, dentre outros, pelos princípios da impessoalidade, transparência, razoabilidade, proporcionalidade e eficiência, dentro dos prazos estabelecidos em norma operacional, evitando redundâncias que resultem em morosidade na análise;

1. genética humana, quando o projeto envolver:

1.1. envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;

1.2. armazenamento de material biológico ou dados genéticos humanos no exterior e no País, quando de forma conveniada com instituições estrangeiras ou em instituições comerciais;

1.3. alterações da estrutura genética de células humanas para utilização in vivo;

1.4. pesquisas na área da genética da reprodução humana (reprogenética);

1.5. pesquisas em genética do comportamento; e

1.6. pesquisas nas quais esteja prevista a dissociação irreversível dos dados dos participantes de pesquisa;

2. reprodução humana: pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas

pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas. Caberá análise da CONEP quando o projeto envolver:

2.1. reprodução assistida;

2.2. manipulação de gametas, pré-embriões, embriões e feto; e

2.3. medicina fetal, quando envolver procedimentos invasivos;

3. equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

4. novos procedimentos terapêuticos invasivos;

5. estudos com populações indígenas;

6. projetos de pesquisa que envolvam organismos geneticamente modificados (OGM), células-tronco embrionárias e organismos que representem alto risco coletivo, incluindo organismos relacionados a eles, nos âmbitos de: experimentação, construção, cultivo, manipulação, transporte, transferência, importação, exportação, armazenamento, liberação no meio ambiente e descarte;

7. protocolos de constituição e funcionamento de biobancos para fins de pesquisa;

8. pesquisas com coordenação e/ou patrocínio originados fora do Brasil, excetuadas aquelas com copatrocínio do Governo Brasileiro; e

9. projetos que, a critério do CEP e devidamente justificados, sejam julgados merecedores de análise pela CONEP;

IX.5 - fortalecer a participação dos CEP por meio de um processo contínuo de capacitação, qualificação e acreditação;

IX.6 - coordenar o processo de acreditação dos CEP, credenciando- os de acordo com níveis de competência que lhes possibilitem ser delegadas responsabilidades originárias da CONEP;

IX.7 - analisar e monitorar, direta ou indiretamente, no prazo estipulado em normativa, os protocolos de pesquisa que envolvam necessidade de maior proteção em relação aos seus participantes, em especial os riscos envolvidos. Deve, nesse escopo, ser considerado sempre em primeiro plano o indivíduo e, de forma associada, os interesses nacionais no desenvolvimento cientifico e tecnológico, como base para determinação da relevância e oportunidade na realização dessas pesquisas;

IX.8 - analisar e monitorar, direta ou indiretamente, protocolos de pesquisas com conflitos de interesse que dificultem ou inviabilizem a justa análise local;

IX.9 - analisar, justificadamente, qualquer protocolo do Sistema CEP/CONEP, sempre que considere pertinente; e

IX.10 - analisar, em caráter de urgência e com tramitação especial, protocolos de pesquisa que sejam de relevante interesse público, tais como os protocolos que contribuam para a saúde pública, a justiça e a redução das desigualdades sociais e das dependências tecnológicas, mediante solicitação do Ministério da Saúde, ou de outro órgão da Administração Pública, ou ainda a critério da Plenária da CONEP/CNS.

X - DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA

X.1 - DA ANÁLISE ÉTICA DOS CEP DAS COMPETÊNCIAS:

1. compete ao CEP, após análise, emitir parecer devidamente motivado, no qual se apresente de forma clara, objetiva e detalhada, a decisão do colegiado, em prazo estipulado em norma operacional;

2. encaminhar, após análise fundamentada, os protocolos de competência da CONEP, observando de forma cuidadosa toda a documentação que deve acompanhar esse encaminhamento, conforme norma operacional vigente, incluindo a comprovação detalhada de custos e fontes de financiamento necessários para a pesquisa;

3. incumbe, também, aos CEP:

a) manter a guarda confidencial de todos os dados obtidos na execução de sua tarefa e arquivamento do protocolo completo;

b) acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa;

c) o CEP deverá manter em arquivo o projeto, o protocolo e os relatórios correspondentes, por um período de 5 anos após o encerramento do estudo, podendo esse arquivamento processar-se em meio digital;

d) receber denúncias de abusos ou notificação sobre fatos adversos que possam alterar o curso normal do estudo, decidindo pela continuidade, modificação ou suspensão da pesquisa, devendo, se necessário, solicitar a adequação do Termo de Consentimento;

e) requerer a instauração de apuração à direção da instituição e/ou organização, ou ao órgão público competente, em caso de conhecimento ou de denúncias de irregularidades nas pesquisas envolvendo seres humanos e, havendo comprovação, ou se pertinente, comunicar o fato à CONEP e, no que couber, a outras instâncias; e

f) manter comunicação regular e permanente com a CONEP, por meio de sua Secretaria Executiva.

X.2 - DO PROCEDIMENTO DE ANÁLISE ÉTICA DA CONEP:

1. compete à CONEP, dentro do prazo a ser estipulado em Norma Operacional, emitir parecer devidamente motivado, com análise clara, objetiva e detalhada de todos os elementos e documentos do projeto;

2. compete, também, à CONEP, o monitoramento, direto ou indireto, dos protocolos de pesquisa de sua competência; e

3. aplica-se à CONEP, nas hipóteses em que funciona como CEP, as disposições sobre Procedimentos de Análise Ética dos CEP.

X.3 - DAS DISPOSIÇÕES COMUNS AOS CEP E À CONEP:

1. os membros do CEP/CONEP deverão isentar-se da análise e discussão do caso, assim como da tomada de decisão, quando envolvidos na pesquisa;

2. os CEP e a CONEP poderão contar com consultores ad hoc, pessoas pertencentes, ou não, à instituição/organização, com a finalidade de fornecer subsídios técnicos;

3. pesquisa que não se faça acompanhar do respectivo protocolo não deve ser analisada;

4. considera-se antiética a pesquisa aprovada que for descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP ou pela CONEP;

5. a revisão do CEP culminará em seu enquadramento em uma das seguintes categorias:

a) aprovado;

b) pendente: quando o CEP considera necessária a correção do protocolo apresentado, e solicita revisão específica, modificação ou informação relevante, que deverá ser atendida em prazo estipulado em norma operacional; e

c) não aprovado;

6. o CEP poderá, se entender oportuno e conveniente, no curso da revisão ética, solicitar informações, documentos e outros, necessários ao perfeito esclarecimento das questões, ficando suspenso o procedimento até a vinda dos elementos solicitados;

7. das decisões de não aprovação caberá recurso ao próprio CEP e/ou à CONEP, no prazo de 30 dias, sempre que algum fato novo for apresentado para fundamentar a necessidade de uma reanálise;

8. os CEP e a CONEP deverão determinar o arquivamento do protocolo de pesquisa nos casos em que o pesquisador responsável não atender, no prazo assinalado, às solicitações que lhe foram feitas.

Poderão ainda considerar o protocolo retirado, quando solicitado pelo pesquisador responsável;

9. uma vez aprovado o projeto, o CEP, ou a CONEP, nas hipóteses em que atua como CEP ou no exercício de sua competência originária, passa a ser corresponsável no que se refere aos aspectos éticos da pesquisa; e

10. consideram-se autorizados para execução os projetos aprovados pelos CEP, ou pela CONEP, nas hipóteses em que atua originariamente como CEP ou no exercício de suas competências.

XI - DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL

XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais.

XI.2 - Cabe ao pesquisador:

a) apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa;

b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido;

c) desenvolver o projeto conforme delineado;

d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final;

e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento;

f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa;

g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e

h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

XII - OUTRAS DISPOSIÇÕES

XII.1 - Cada área temática de investigação e cada modalidade de pesquisa, além de respeitar os dispositivos desta Resolução, deve cumprir as exigências setoriais e regulamentações específicas.

XII.2 - As agências de fomento à pesquisa e o corpo editorial das revistas científicas deverão exigir documentação comprobatória de aprovação do projeto pelo Sistema CEP/CONEP.

XII.3 - A presente Resolução, por sua própria natureza, demanda revisões periódicas, conforme necessidades das áreas ética, científica e tecnológica.

XIII - DAS RESOLUÇÕES E DAS NORMAS ESPECÍFICAS

XIII.1 - O procedimento de avaliação dos protocolos de pesquisa, bem como os aspectos específicos do registro, como concessão, renovação ou cancelamento e, também, da acreditação de Comitês de Ética em Pesquisa serão regulamentados por Resolução do Conselho Nacional de Saúde.

XIII.2 - O processo de acreditação dos Comitês de Ética em Pesquisa que compõem o Sistema CEP/CONEP será tratado em Resolução do CNS.

XIII.3 - As especificidades éticas das pesquisas nas ciências sociais e humanas e de outras que se utilizam de metodologias próprias dessas áreas serão contempladas em resolução complementar, dadas suas particularidades.

XIII.4 - As especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS serão contempladas em Resolução complementar específica.

XIII.5 - Os aspectos procedimentais e administrativos do Sistema CEP/CONEP serão tratados em Norma Operacional do CNS.

XIII.6 - A tipificação e gradação do risco nas diferentes metodologias de pesquisa serão definidas em norma própria, pelo Conselho Nacional de Saúde.

XIV - DAS DISPOSIÇÕES FINAIS

Ficam revogadas as Resoluções CNS Nos 196/96, 303/2000 e 404/2008.

Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Presidente do Conselho

Homologo a Resolução CNS Nº 466, de 12 de dezembro de 2012, nos termos do Decreto de Delegação de Competência de 12 de novembro de 1991.

ALEXANDRE ROCHA SANTOS PADILHA
Ministro de Estado da Saúde

11 ANEXO B – DECLARAÇÃO UNIVERSAL DE BIOÉTICA E DIREITOS HUMANOS

Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos [1]

Tradução e revisão final sob a responsabilidade da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília (UnB) e da Sociedade Brasileira de Bioética (SBB).
Tradução: Ana Tapajós e Mauro Machado do Prado
Revisão: Volnei Garrafa

A Conferência Geral,

Consciente da capacidade única dos seres humanos de refletir sobre sua própria existência e sobre o seu meio ambiente; de perceber a injustiça; de evitar o perigo; de assumir responsabilidade; de buscar cooperação e de demonstrar o sentido moral que dá expressão a princípios éticos,

Refletindo sobre os rápidos avanços na ciência e na tecnologia, que progressivamente afetam nossa compreensão da vida e a vida em si, resultando em uma forte exigência de uma resposta global para as implicações éticas de tais desenvolvimentos,

Reconhecendo que questões éticas suscitadas pelos rápidos avanços na ciência e suas aplicações tecnológicas devem ser examinadas com o devido respeito à dignidade da pessoa humana e no cumprimento e respeito universais pelos direitos humanos e liberdades fundamentais,

Deliberando ser necessário e oportuno que a comunidade internacional declare princípios universais que proporcionarão uma base para a resposta da humanidade aos sempre crescentes dilemas e controvérsias que a ciência e a tecnologia apresentam à espécie humana e ao meio ambiente,

Recordando a Declaração Universal dos Direitos do Homem, de 10 de Dezembro de 1948, a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, adotada pela Conferência Geral da UNESCO, em 11 de Novembro de 1997 e a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, adotada pela Conferência Geral da UNESCO em 16 de Outubro de 2003,

Recordando o Pacto Internacional das Nações Unidas sobre os Direitos Econômicos, Sociais e Culturais e o Pacto Internacional sobre os Direitos Civis e Políticos, de 16 de Dezembro de 1966, a Convenção Internacional das Nações Unidas sobre a Eliminação de Todas as Formas de Discriminação Racial, de 21 de Dezembro de 1965, a Convenção das Nações Unidas sobre a Eliminação de Todas as Formas de Discriminação contra as Mulheres, de 18 de Dezembro de 1979, a Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança, de 20 de Novembro de 1989, a Convenção das Nações Unidas sobre a Diversidade Biológica, de 5 de Junho de 1992, os Parâmetros Normativos sobre a Igualdade de Oportunidades para Pessoas com Incapacidades, adotados pela Assembléia Geral das Nações Unidas em 1993, a Convenção de OIT (n.º 169) referente a Povos Indígenas e Tribais em Países Independentes, de 27 de Junho de 1989, o Tratado Internacional sobre Recursos Genéticos Vegetais para a Alimentação e a Agricultura, adotado pela Conferência da FAO em 3 de Novembro de 2001 e que entrou em vigor em 29 de Junho de 2004, a Recomendação da UNESCO sobre a Importância dos Pesquisadores Científicos, de 20 de Novembro de 1974, a Declaração da UNESCO sobre Raça e Preconceito Racial, de 27 de Novembro de 1978, a Declaração da UNESCO sobre as Responsabilidades das Gerações Presentes para com as Gerações Futuras, de 12 de Novembro de 1997, a Declaração Universal da UNESCO sobre a Diversidade Cultural, de 2 de Novembro de 2001, o Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (TRIPS) anexo ao Acordo de Marraqueche, que estabelece a Organização Mundial do

Comércio, que entrou em vigor em 1 de Janeiro de 1995, a Declaração de Doha sobre o Acordo de TRIPS e a Saúde Pública, de 14 de Novembro de 2001, e outros instrumentos internacionais relevantes adotados pela Organização das Nações Unidas e pelas agências especializadas do sistema da Organização das Nações Unidas, em particular a Organização para a Alimentação e a Agricultura da Organização das Nações Unidas (FAO) e a Organização Mundial da Saúde (OMS),

Observando, ainda, instrumentos internacionais e regionais no campo da bioética, inc1uindo a Convenção para a Proteção dos Direitos Humanos e da Dignidade do Ser Humano com respeito às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre Direitos Humanos e Biomedicina do Conselho da Europa, adotada em 1997 e que entrou em vigor em 1999 e seus protocolos adicionais, bem como legislação e regulamentações nacionais no campo da bioética, códigos internacionais e regionais de conduta, diretrizes e outros textos no campo da bioética, tais como a Declaração de Helsinque, da Associação Médica Mundial, sobre Princípios Éticos para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Sujeitos Humanos, adotada em 1964 e emendada em 1975, 1989, 1993, 1996, 2000 e 2002, e as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos, do Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas, adotadas em 1982 e emendadas em 1993 e 2002;

Reconhecendo que a presente Declaração deve ser interpretada de modo consistente com a legislação doméstica e o direito internacional, em conformidade com as regras sobre direitos humanos;

Tendo presente a Constituição da UNESCO, adotada em 16 de Novembro de 1945,

Considerando o papel da UNESCO na identificação de princípios universais baseados em valores éticos compartilhados para o desenvolvimento científico e tecnológico e a transformação social, de modo a identificar os desafios emergentes em ciência e tecnologia, levando em conta a responsabilidade da geração presente para com as gerações futuras e que as questões da bioética, que necessariamente possuem uma dimensão internacional, devem ser tratadas como um todo, inspirando-se nos princípios já estabelecidos pela Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos e pela Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos e levando em conta não somente o atual contexto científico, mas também desenvolvimentos futuros,

Consciente de que os seres humanos são parte integrante da biosfera, com um papel importante na proteção um do outro e das demais formas de vida, em particular dos animais,

Reconhecendo, com base na liberdade da ciência e da pesquisa, que os desenvolvimentos científicos e tecnológicos têm sido e podem ser de grande benefício para a humanidade inter alia no aumento da expectativa e na melhoria da qualidade de vida, e enfatizando que tais desenvolvimentos devem sempre buscar promover o bem-estar dos indivíduos, famílias, grupos ou comunidades e da humanidade como um todo no reconhecimento da dignidade da pessoa humana e no respeito universal e observância dos direitos humanos e das liberdades fundamentais,

Reconhecendo que a saúde não depende unicamente dos desenvolvimentos decorrentes das pesquisas científicas e tecnológicas, mas também de fatores psico-sociais e culturais,

Reconhecendo, ainda, que decisões sobre questões éticas na medicina, nas ciências da vida e nas tecnologias associadas podem ter impacto sobre indivíduos, famílias, grupos ou comunidades e sobre a humanidade como um todo,

Tendo presente que a diversidade cultural, como fonte de intercâmbio, inovação e criatividade, é necessária aos seres humanos e, nesse sentido, constitui patrimônio comum da humanidade, enfatizando, contudo, que esta não pode ser invocada à custa dos direitos humanos e das

liberdades fundamentais,

Tendo igualmente presente que a identidade de um indivíduo inclui dimensões biológicas, psicológicas, sociais, culturais e espirituais,

Reconhecendo que condutas científicas e tecnológicas antiéticas já produziram impacto específico em comunidades indígenas e locais,

Convencida de que a sensibilidade moral e a reflexão ética devem ser parte integrante do processo de desenvolvimento científico e tecnológico e de que a bioética deve desempenhar um papel predominante nas escolhas que precisam ser feitas sobre as questões que emergem de tal desenvolvimento,

Considerando o desejo de desenvolver novos enfoques relacionados à responsabilidade social de modo a assegurar que o progresso da ciência e da tecnologia contribua para a justiça, a eqüidade e para o interesse da humanidade,

Reconhecendo que conceder atenção à posição das mulheres é uma forma importante de avaliar as realidades sociais e alcançar eqüidade,

Dando ênfase à necessidade de reforçar a cooperação internacional no campo da bioética, levando particularmente em consideração as necessidades específicas dos países em desenvolvimento, das comunidades indígenas e das populações vulneráveis,

Considerando que todos os seres humanos, sem distinção, devem se beneficiar dos mesmos elevados padrões éticos na medicina e nas pesquisas em ciências da vida,

Proclama os princípios a seguir e adota a presente Declaração.

DISPOSIÇÕES GERAIS

Artigo 1 – Escopo

a) A Declaração trata das questões éticas relacionadas à medicina, às ciências da vida e às tecnologias associadas quando aplicadas aos seres humanos, levando em conta suas dimensões sociais, legais e ambientais.

b) A presente Declaração é dirigida aos Estados. Quando apropriado e pertinente, ela também oferece orientação para decisões ou práticas de indivíduos, grupos, comunidades, instituições e empresas públicas e privadas.

Artigo 2 – Objetivos

Os objetivos desta Declaração são:

(i) prover uma estrutura universal de princípios e procedimentos para orientar os Estados na formulação de sua legislação, políticas ou outros instrumentos no campo da bioética;

(ii) orientar as ações de indivíduos, grupos, comunidades, instituições e empresas públicas e privadas;

(iii) promover o respeito pela dignidade humana e proteger os direitos humanos, assegurando o respeito pela vida dos seres humanos e pelas liberdades fundamentais, de forma consistente com a legislação internacional de direitos humanos;

(iv) reconhecer a importância da liberdade da pesquisa científica e os benefícios resultantes dos

desenvolvimentos científicos e tecnológicos, evidenciando, ao mesmo tempo, a necessidade de que tais pesquisas e desenvolvimentos ocorram conforme os princípios éticos dispostos nesta Declaração e respeitem a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais;

(v) promover o diálogo multidisciplinar e pluralístico sobre questões bioéticas entre todos os interessados e na sociedade como um todo;

(vi) promover o acesso eqüitativo aos desenvolvimentos médicos, científicos e tecnológicos, assim como a maior difusão possível e o rápido compartilhamento de conhecimento relativo a tais desenvolvimentos e a participação nos benefícios, com particular atenção às necessidades de países em desenvolvimento;

(vii) salvaguardar e promover os interesses das gerações presentes e futuras; e

(viii) ressaltar a importância da biodiversidade e sua conservação como uma preocupação comum da humanidade.

PRINCÍPIOS

Conforme a presente Declaração, nas decisões tomadas ou práticas desenvolvidas por aqueles a quem ela é dirigida, devem ser respeitados os princípios a seguir.

Artigo 3 – Dignidade Humana e Direitos Humanos

a) A dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais devem ser respeitados em sua totalidade.

b) Os interesses e o bem-estar do indivíduo devem ter prioridade sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade.

Artigo 4 – Benefício e Dano

Os benefícios diretos e indiretos a pacientes, sujeitos de pesquisa e outros indivíduos afetados devem ser maximizados e qualquer dano possível a tais indivíduos deve ser minimizado, quando se trate da aplicação e do avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e tecnologias associadas.

Artigo 5 – Autonomia e Responsabilidade Individual

Deve ser respeitada a autonomia dos indivíduos para tomar decisões, quando possam ser responsáveis por essas decisões e respeitem a autonomia dos demais. Devem ser tomadas medidas especiais para proteger direitos e interesses dos indivíduos não capazes de exercer autonomia.

Artigo 6 – Consentimento

a) Qualquer intervenção médica preventiva, diagnóstica e terapêutica só deve ser realizada com o consentimento prévio, livre e esclarecido do indivíduo envolvido, baseado em informação adequada. O consentimento deve, quando apropriado, ser manifesto e poder ser retirado pelo indivíduo envolvido a qualquer momento e por qualquer razão, sem acarretar desvantagem ou preconceito.

b) A pesquisa científica só deve ser realizada com o prévio, livre, expresso e esclarecido consentimento do indivíduo envolvido. A informação deve ser adequada, fornecida de uma forma compreensível e incluir os procedimentos para a retirada do consentimento. O consentimento pode ser retirado pelo indivíduo envolvido a qualquer hora e por qualquer razão, sem acarretar

qualquer desvantagem ou preconceito. Exceções a este princípio somente devem ocorrer quando em conformidade com os padrões éticos e legais adotados pelos Estados, consistentes com as provisões da presente Declaração, particularmente com o Artigo 27 e com os direitos humanos.

c) Em casos específicos de pesquisas desenvolvidas em um grupo de indivíduos ou comunidade, um consentimento adicional dos representantes legais do grupo ou comunidade envolvida pode ser buscado. Em nenhum caso, o consentimento coletivo da comunidade ou o consentimento de um líder da comunidade ou outra autoridade deve substituir o consentimento informado individual.

Artigo 7 – Indivíduos sem a Capacidade para Consentir

Em conformidade com a legislação, proteção especial deve ser dada a indivíduos sem a capacidade para fornecer consentimento:

a) a autorização para pesquisa e prática médica deve ser obtida no melhor interesse do indivíduo envolvido e de acordo com a legislação nacional. Não obstante, o indivíduo afetado deve ser envolvido, na medida do possível, tanto no processo de decisão sobre consentimento assim como sua retirada;

b) a pesquisa só deve ser realizada para o benefício direto à saúde do indivíduo envolvido, estando sujeita à autorização e às condições de proteção prescritas pela legislação e caso não haja nenhuma alternativa de pesquisa de eficácia comparável que possa incluir sujeitos de pesquisa com capacidade para fornecer consentimento. Pesquisas sem potencial benefício direto à saúde só devem ser realizadas excepcionalmente, com a maior restrição, expondo o indivíduo apenas a risco e desconforto mínimos e quando se espera que a pesquisa contribua com o benefício à saúde de outros indivíduos na mesma categoria, sendo sujeitas às condições prescritas por lei e compatíveis com a proteção dos direitos humanos do indivíduo. A recusa de tais indivíduos em participar de pesquisas deve ser respeitada.

Artigo 8 – Respeito pela Vulnerabilidade Humana e pela Integridade Individual

A vulnerabilidade humana deve ser levada em consideração na aplicação e no avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e de tecnologias associadas. Indivíduos e grupos de vulnerabilidade específica devem ser protegidos e a integridade individual de cada um deve ser respeitada.

Artigo 9 – Privacidade e Confidencialidade

A privacidade dos indivíduos envolvidos e a confidencialidade de suas informações devem ser respeitadas. Com esforço máximo possível de proteção, tais informações não devem ser usadas ou reveladas para outros propósitos que não aqueles para os quais foram coletadas ou consentidas, em consonância com o direito internacional, em particular com a legislação internacional sobre direitos humanos.

Artigo 10 – Igualdade, Justiça e Eqüidade

A igualdade fundamental entre todos os seres humanos em termos de dignidade e de direitos deve ser respeitada de modo que todos sejam tratados de forma justa e eqüitativa.

Artigo 11 – Não-Discriminação e Não-Estigmatização

Nenhum indivíduo ou grupo deve ser discriminado ou estigmatizado por qualquer razão, o que constitui violação à dignidade humana, aos direitos humanos e liberdades fundamentais.

Artigo 12 – Respeito pela Diversidade Cultural e pelo Pluralismo

A importância da diversidade cultural e do pluralismo deve receber a devida consideração. Todavia, tais considerações não devem ser invocadas para violar a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais nem os princípios dispostos nesta Declaração, ou para limitar seu escopo.

Artigo 13 – Solidariedade e Cooperação

A solidariedade entre os seres humanos e cooperação internacional para este fim devem ser estimuladas.

Artigo 14 – Responsabilidade Social e Saúde

a) A promoção da saúde e do desenvolvimento social para a sua população é objetivo central dos governos, partilhado por todos os setores da sociedade.

b) Considerando que usufruir o mais alto padrão de saúde atingível é um dos direitos fundamentais de todo ser humano, sem distinção de raça, religião, convicção política, condição econômica ou social, o progresso da ciência e da tecnologia deve ampliar:

(i) o acesso a cuidados de saúde de qualidade e a medicamentos essenciais, incluindo especialmente aqueles para a saúde de mulheres e crianças, uma vez que a saúde é essencial à vida em si e deve ser considerada como um bem social e humano;

(ii) o acesso a nutrição adequada e água de boa qualidade;

(iii) a melhoria das condições de vida e do meio ambiente;

(iv) a eliminação da marginalização e da exclusão de indivíduos por qualquer que seja o motivo; e

(v) a redução da pobreza e do analfabetismo.

Artigo 15 – Compartilhamento de Benefícios

a) Os benefícios resultantes de qualquer pesquisa científica e suas aplicações devem ser compartilhados com a sociedade como um todo e, no âmbito da comunidade internacional, em especial com países em desenvolvimento. Para dar efeito a esse princípio, os benefícios podem assumir quaisquer das seguintes formas:

(i) ajuda especial e sustentável e reconhecimento aos indivíduos e grupos que tenham participado de uma pesquisa;

(ii) acesso a cuidados de saúde de qualidade;

(iii) oferta de novas modalidades diagnósticas e terapêuticas ou de produtos resultantes da pesquisa;

(iv) apoio a serviços de saúde;

(v) acesso ao conhecimento científico e tecnológico;

(vi) facilidades para geração de capacidade em pesquisa; e

(vii) outras formas de benefício coerentes com os princípios dispostos na presente Declaração.

b) Os benefícios não devem constituir indução inadequada para estimular a participação em pesquisa.

Artigo 16 – Proteção das Gerações Futuras

O impacto das ciências da vida sobre gerações futuras, incluindo sobre sua constituição genética, deve ser devidamente considerado.

Artigo 17 – Proteção do Meio Ambiente, da Biosfera e da Biodiversidade

Devida atenção deve ser dada à inter-relação de seres humanos com outras formas de vida, à importância do acesso e utilização adequada de recursos biológicos e genéticos, ao respeito pelo conhecimento tradicional e ao papel dos seres humanos na proteção do meio ambiente, da biosfera e da biodiversidade.

APLICAÇÃO DOS PRINCÍPIOS

Artigo 18 – Tomada de Decisão e o Tratamento de Questões Bioéticas

a) Devem ser promovidos o profissionalismo, a honestidade, a integridade e a transparência na tomada de decisões, em particular na explicitação de todos os conflitos de interesse e no devido compartilhamento do conhecimento. Todo esforço deve ser feito para a utilização do melhor conhecimento científico e metodologia disponíveis no tratamento e constante revisão das questões bioéticas.

b) Os indivíduos e profissionais envolvidos e a sociedade como um todo devem estar incluídos regularmente num processo comum de diálogo.

c) Deve-se promover oportunidades para o debate público pluralista, buscando-se a manifestação de todas as opiniões relevantes.

Artigo 19 – Comitês de Ética

Comitês de ética independentes, multidisciplinares e pluralistas devem ser instituídos, mantidos e apoiados em nível adequado com o fim de:

(i) avaliar questões éticas, legais, científicas e sociais relevantes relacionadas a projetos de pesquisa envolvendo seres humanos;

(ii) prestar aconselhamento sobre problemas éticos em situações clínicas;

(iii) avaliar os desenvolvimentos científicos e tecnológicos, formular recomendações e contribuir para a elaboração de diretrizes sobre temas inseridos no âmbito da presente Declaração; e

(iv) promover o debate, a educação, a conscientização do público e o engajamento com a bioética.

Artigo 20 – Avaliação e Gerenciamento de Riscos

Deve-se promover a avaliação e o gerenciamento adequado de riscos relacionados à medicina, às ciências da vida e às tecnologias associadas.

Artigo 21 – Práticas Transnacionais

a) Os Estados, as instituições públicas e privadas, e os profissionais associados a atividades transnacionais devem empreender esforços para assegurar que qualquer atividade no escopo da presente Declaração que seja desenvolvida, financiada ou conduzida de algum modo, no todo ou em parte, em diferentes Estados, seja coerente com os princípios da presente Declaração.

b) Quando a pesquisa for empreendida ou conduzida em um ou mais Estados [Estado(s) hospedeiro(s)] e financiada por fonte de outro Estado, tal pesquisa deve ser objeto de um nível adequado de revisão ética no(s) Estado(s) hospedeiro(s) e no Estado no qual o financiador está localizado. Esta revisão deve ser baseada em padrões éticos e legais consistentes com os princípios estabelecidos na presente Declaração.

c) Pesquisa transnacional em saúde deve responder às necessidades dos países hospedeiros e deve ser reconhecida sua importância na contribuição para a redução de problemas de saúde globais urgentes.

d) Na negociação de acordos para pesquisa, devem ser estabelecidos os termos da colaboração e a concordância sobre os benefícios da pesquisa com igual participação de todas as partes na negociação.

e) Os Estados devem tomar medidas adequadas, em níveis nacional e internacional, para combater o bioterrorismo e o tráfico ilícito de órgãos, tecidos, amostras, recursos genéticos e materiais genéticos.

PROMOÇÃO DA DECLARAÇÃO

Artigo 22 – Papel dos Estados

a) Os Estados devem tomar todas as medidas adequadas de caráter legislativo, administrativo ou de qualquer outra natureza, de modo a implementar os princípios estabelecidos na presente Declaração e em conformidade com o direito internacional e com os direitos humanos. Tais medidas devem ser apoiadas por ações nas esferas da educação, formação e informação ao público.

b) Os Estados devem estimular o estabelecimento de comitês de ética independentes, multidisciplinares e pluralistas, conforme o disposto no Artigo 19.

Artigo 23 – Informação, Formação e Educação em Bioética

a) De modo a promover os princípios estabelecidos na presente Declaração e alcançar uma melhor compreensão das implicações éticas dos avanços científicos e tecnológicos, em especial para os jovens, os Estados devem envidar esforços para promover a formação e educação em bioética em todos os níveis, bem como estimular programas de disseminação de informação e conhecimento sobre bioética.

b) Os Estados devem estimular a participação de organizações intergovernamentais, internacionais e regionais e de organizações não-governamentais internacionais, regionais e nacionais neste esforço.

Artigo 24 – Cooperação Internacional

a) Os Estados devem promover a disseminação internacional da informação científica e estimular a livre circulação e o compartilhamento do conhecimento científico e tecnológico.

b) Ao abrigo da cooperação internacional, os Estados devem promover a cooperação cultural e científica e estabelecer acordos bilaterais e multilaterais que possibilitem aos países em desenvolvimento construir capacidade de participação na geração e compartilhamento do

conhecimento científico, do know-how relacionado e dos benefícios decorrentes.

c) Os Estados devem respeitar e promover a solidariedade entre Estados, bem como entre indivíduos, famílias, grupos e comunidades, com atenção especial para aqueles tornados vulneráveis por doença ou incapacidade ou por outras condições individuais, sociais ou ambientais e aqueles indivíduos com maior limitação de recursos.

Artigo 25 – Ação de Acompanhamento pela UNESCO

a) A UNESCO promoverá e disseminará os princípios da presente Declaração. Para tanto, a UNESCO buscará apoio e assistência do Comitê Intergovernamental de Bioética (IGBC) e do Comitê Internacional de Bioética (IBC).

b)A UNESCO reafirmará seu compromisso em tratar de bioética e em promover a colaboração entre o IGBC e o IBC.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Artigo 26 – Inter-relação e Complementaridade dos Princípios

A presente Declaração deve ser considerada em sua totalidade e seus princípios devem ser compreendidos como complementares e inter-relacionados. Cada princípio deve ser interpretado no contexto dos demais, de forma pertinente e adequada a cada circunstância.

Artigo 27 – Limitações à Aplicação dos Princípios

Se a aplicação dos princípios da presente Declaração tiver que ser limitada, tal limitação deve ocorrer em conformidade com a legislação, incluindo a legislação referente aos interesses de segurança pública para a investigação, constatação e acusação por crimes, para a proteção da saúde pública ou para a proteção dos direitos e liberdades de terceiros. Quaisquer dessas legislações devem ser consistentes com a legislação internacional sobre direitos humanos.

Artigo 28 – Recusa a Atos Contrários aos Direitos Humanos, às Liberdades Fundamentais e Dignidade Humana

Nada nesta Declaração pode ser interpretado como podendo ser invocado por qualquer Estado, grupo ou indivíduo, para justificar envolvimento em qualquer atividade ou prática de atos contrários aos direitos humanos, às liberdades fundamentais e à dignidade humana.