

# I Jornadas

Comissão de Ética  
para a Investigação Clínica

**LIVRO DE DOCUMENTAÇÃO**

## Comissão Científica



### Presidente

*Dr. António Barros Veloso*  
*Prof. Doutor Alexandre Mendonça*  
*Prof. Doutor Alves de Moura*  
*Prof. Doutor António Barbosa*  
*Mestre António Faria Vaz*  
*Prof. Doutor António Gouveia de Oliveira*  
*Dr. António Lourenço*  
*Dr. António Melo Gouveia*  
*Mestre Armandina Antunes*  
*Mestre Bernardete Fonseca*  
*Prof. Doutora Dulce Cotrim*  
*Prof. Doutora Emília Monteiro*  
*Dra. Fátima Vaz*  
*Prof. Doutor Filipe Almeida*  
*Dra. Francisca Figueira*  
*Prof. Doutor Henrique de Barros*

*Prof. Doutor João Aquino*  
*Dr. João Branco*  
*Dr. João Oliveira*  
*Dr. Jorge Aperta*  
*Dr. Jorge Penedo*  
*Prof. Doutor José Luís Oliveira Garcia*  
*Prof. Doutora Maria Alexandra Ribeiro*  
*Mestre Maria do Carmo Vale*  
*Prof. Doutor Miguel Oliveira Silva*  
*Prof. Doutor Nuno Lunet*  
*Dr. Nuno Miranda*  
*Dra. Paula Almeida*  
*Prof. Doutor Pedro Lopes Ferreira*  
*Dr. Pedro Silvério Marques*  
*Prof. Doutor Rafael Ferreira*  
*Dra. Sara Lança*  
*Dra. Teresa Carneiro*

## Comissão Organizadora



*Mestre António Faria Vaz*  
*Prof. Doutor António Gouveia de Oliveira*  
*Dr. António Lourenço*  
*Dr. António Melo Gouveia*  
*Mestre Armandina Antunes*  
*Prof. Doutora Dulce Cotrim*  
*Dra. Francisca Figueira*  
*Dr. João Oliveira*

*Prof. Doutor José Luís Oliveira Garcia*  
*Dr. Jorge Penedo*  
*Prof. Doutora Maria Alexandra Ribeiro*  
*Mestre Maria do Carmo Vale*  
*Dra. Nélia Gouveia*  
*Dra. Raquel Silva*  
*Dra. Sónia Santos*

## Nota Introdutória

A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é, desde há 5 anos, a entidade com competência para emitir pareceres éticos e científicos sobre todos os “ensaios clínicos com medicamentos para uso humano” que se realizam em Portugal.

No decurso da sua actividade, os membros da CEIC têm sido confrontados com inúmeros problemas de ordem conceptual, jurídica e regulamentar que suscitam dúvidas e dificultam as tomadas de decisão.

Entenderam, por isso, ser chegada a altura de promover um amplo debate com o objectivo de melhorar, aperfeiçoar e corrigir o actual quadro em que se processa a elaboração dos pareceres. É esta a explicação para as Jornadas que hoje se iniciam e delas se espera que venham a surgir propostas originais e inovadoras.

Os textos que se encontram nesta publicação constituem o ponto de partida para a reflexão que se pretende fazer.



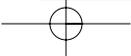
O Presidente da CEIC  
*António Barros Veloso*



# Índice

<b>07</b>	<b>Conferência Inaugural</b> Ética da Investigação Clínica
<b>11</b>	<b>Seminário A</b> Redes de Comissões de Ética para a Investigação Clínica Articulação CEIC/CES Articulação CES/CEIC Rede Nacional de Comissões de Ética Rede Europeia de Comissões de Ética – EUREC
51	Resumo das Comunicações
<b>55</b>	<b>Seminário B</b> Papel da Equipa de Investigação Equipa de Investigação <i>Curriculum vitae</i> do Investigador Recrutamento Conflito de Interesses
61	Resumo das Comunicações
<b>67</b>	<b>Seminário C</b> Ética e Investigação Clínica: diversos contextos Estudos Observacionais Investigadores Enquanto Promotores Ensaios Clínicos e Instituições Académicas Ensaios Clínicos Promovidos pela Indústria Farmacêutica
71	Resumo das Comunicações

<b>77</b>	<b>Conferência</b> Avaliação Ética e Metodológica de Ensaios Clínicos
<b>81</b>	<b>Seminário D</b> Investigação em Pediatria Ensaios Clínicos em Pediatria Desafios na Comunicação com Pais e Crianças Redes de Investigação em Pediatria Aspectos Ético-Legais
95	Resumo das Comunicações
<b>107</b>	<b>Seminário E</b> O Centro de Ensaio: ética e contexto Acordos Financeiros Seguros Circuito do Medicamento Experimental Acessibilidade ao Medicamento Experimental
117	Resumo das Comunicações
<b>125</b>	<b>Seminário F</b> Metodologia em Ensaios Clínicos Uso do Placebo Ensaios de Desenho Flexível Ensaios de Futilidade e Não-inferioridade Estudos de Primeira Administração Humana ( <i>First in Human</i> )
127	Resumo das Comunicações
<b>133</b>	<b>Conferência</b> Investigação ou Terapêutica?
<b>137</b>	<b>Conclusões dos Seminários</b>
<b>139</b>	<b>Conferência</b> Consentimento Informado
<b>143</b>	<b>Conferência</b> Nova Medicina, Nova Ética
<b>147</b>	<b>Conclusões das Jornadas</b>
<b>149</b>	<b>Curriculum vitae e Resumos Curriculares</b>
<b>189</b>	<b>Lista de Participantes</b>
<b>201</b>	<b>Lista de Entidades Convidadas</b>



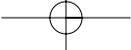
# Conferência Inaugural

## Ética da Investigação Clínica

*Professor Doutor Diego Gracia*



# 1



# Ética e Investigación Clínica

*Professor Doutor Diego Gracia*



Las relaciones entre la práctica clínica y la investigación clínica han sido conflictivas a todo lo largo de la historia de la medicina. La tesis clásica, la que han mantenido los médicos occidentales desde sus orígenes hipocráticos hasta finales del siglo XIX, ha sido que el objetivo de la práctica clínica no podía ser otro que aliviar o curar al paciente, por tanto, buscar su mayor beneficio, y que como la investigación clínica no tiene como objetivo directo el beneficio del paciente sino el aumento de nuestro saber, en principio debía considerarse incorrecta o inmoral. Esta doctrina puede hallarse en textos tan separados en el tiempo como el de *medicina de Celso*, escrito en el siglo I de nuestra era, y la *Introduction a l'étude de la médecine expérimentale*, publicada por Claude Bernard en 1865. Por tanto, la intención directa del acto clínico ha de ser siempre benéfica. El principio básico de toda la ética médica clásica ha sido el de beneficencia. Eso es lo que justificaba la actuación del médico, incluso en aquellos casos en que ese bien exigía operaciones muy cruentas que generaban en el enfermo graves sufrimientos. La tesis clásica afirmaba además que intentando hacer las cosas así, buscando directamente el bien del enfermo, el médico aprendía de modo indirecto lo que tenía efectos beneficiosos y lo que no, y por tanto aumentaba su conocimiento. Dicho en otros términos: para la teoría clásica el objetivo médico *per se* había de ser siempre la búsqueda del beneficio del paciente, lo que a su vez permitía conocer *per accidens* lo que era eficaz y lo que no, y de ese modo incrementar su saber y su ciencia. Ni que decir tiene que esta tesis fue la causa del casi nulo progreso de la ciencia médica a lo largo de siglos y milenios. Un metodólogo diría que se conde-

naron los diseños prospectivos, permitiéndose sólo los controles históricos y retrospectivos.

Este modo de ver las cosas no comenzó a cambiar más que en el tránsito entre el siglo XIX y el siglo XX. Por obra de personajes como Walter Reed y Paul Ehrlich, se fue poco a poco imponiendo la tesis de que era necesario probar los fármacos y demás productos sanitarios en seres humanos enfermos antes de considerarlos seguros y eficaces, y por tanto benéficos. De este modo, se abrió la era de la “investigación clínica”, que durante la mayor parte del siglo XX se ha desarrollado al margen y paralelamente a la “práctica clínica”. Los clínicos seguían entendiendo la práctica clínica al modo clásico de los grandes maestros del siglo XIX, Armand Trousseau o Georges Dieulafoy, y veían la investigación clínica como algo ajeno a su actividad, llevado a cabo por ciertas personas que estaban más interesadas por mejorar su curriculum académico y hacer carrera universitaria, que por la práctica clínica en cuanto tal y la búsqueda del beneficio del enfermo. Si a esto se añaden los excesos a que llegó la investigación clínica en los años de la Segunda Guerra Mundial, se comprende que el recelo y hasta el rechazo de la investigación por parte de los clínicos fuera grande, incluso creciente, y que aumentara en las décadas posteriores a dicha Guerra. De hecho, la Declaración de Helsinki, publicada por la Asociación Médica Mundial en junio de 1964, aún distinguía entre dos tipos de investigación con seres humanos, la que llamaba “Investigación Médica Combinada con Cuidado Profesional (Investigación Clínica)”, y la “Investigación Biomédica No Terapéutica en Sujetos Humanos (Investigación Biomédica No Clínica)”. Curiosamente,



esta distinción ha perdurado hasta la revisión del año 2000. En su base está la idea de que hay una investigación clínica que puede tener como objetivo directo y primario la búsqueda del beneficio del sujeto participante, lo cual dista mucho de ser correcto. Si supiéramos que algo es beneficioso para los pacientes, entonces la investigación ya no sería justificable desde el punto de vista ético, ya que se le estaría sometiendo a riesgos innecesarios. Y si se le somete a los riesgos inherentes al ensayo clínico, es porque no conocemos la seguridad y eficacia del producto y queremos verificarla.

Las técnicas de validación de la seguridad y eficacia de los productos ha llevado a distinguir, especialmente en la segunda mitad del siglo XX, entre productos “clínicos”, productos “experimentales” y productos “empíricos”. Se consideran “experimentales” aquellos productos o procedimientos que se hallan en fase de validación de su eficacia y seguridad. Una vez que la han probado, entran a formar parte del arsenal “clínico”. Y aquellos productos que ni están validados ni se hallan en fase de validación, deben recibir el nombre de “empíricos”.

Es bien sabido que durante la segunda mitad del siglo XX, se ha ido poniendo, a punto, todo un cuerpo de doctrina para definir los requisitos que ha de cumplir una investigación clínica para que pueda considerarse éticamente correcta. El gran salto conceptual y doctrinal se produjo en los años setenta, como consecuencia de los trabajos de la *National Commission* norteamericana, en especial de su famoso *Belmont Report*, del año 1978, que estableció los tres principios básicos de la bioética, el de “Respeto por las personas”, el de “Beneficencia” y el de “Equidad”, con sus tres procedimientos respectivos, el “Consentimiento informado”, la “Razón riesgo/beneficio” y la “Selección equitativa de la muestra”. Todo el impresionante desarrollo que ha tenido la ética de la investigación clínica a partir de ese momento, hunde sus raíces en los trabajos de la *National Commission*. Como su análisis es el objetivo de este I Seminario de Comités de Ética para la Investigación Clínica, no insistiré sobre ellos.

Hay un tema, sin embargo, que es de la máxima importancia y sobre el que pocas veces se llama la atención. Se trata de que el desarrollo de las relaciones entre práctica clínica e investigación clínica no ha pa-

rado ahí. Hemos dicho que en el siglo XX la investigación clínica ha caminado en paralelo a la práctica clínica, pero sin identificarse con ella. Más aún, durante la mayor parte de ese siglo, las reticencias por ambas partes han sido continuas. El clínico desconfiaba de la investigación clínica, y el investigador también desconfiaba del modo como los clínicos llevaban a cabo su práctica.

Por eso tiene importancia el cambio que se ha operado en el tránsito entre el siglo XX y el XXI, es decir, en estas últimas décadas. Mi tesis es que es ahora cuando se está cerrando el ciclo que comenzó en los mismos orígenes de la medicina occidental. Si entonces investigación y práctica clínica estaban completamente separadas, hasta el punto de considerarse no sólo distintas sino antitéticas e incompatibles, ahora se están uniendo de modo tal, que no hay modo de distinguir una de otra. Hoy no es ya posible concebir una práctica clínica ajena a la investigación clínica, y viceversa. Valgan algunos ejemplos como prueba. Ábrase cualquier buena revista clínica, por ejemplo el *New England Journal of Medicine*, y se verá hasta qué punto se han fusionado la investigación y la práctica clínica. Esto explica que la expresión y el concepto de *Evidence-Based Medicine* no apareciera hasta la década de los años noventa, por obra del grupo de la Universidad de McMaster. Y permite entender también que hoy todo clínico, como por ejemplo todo oncólogo, tenga que protocolizar su casuística e integrarla en los registros internacionales, a fin de ir corrigiendo errores y perfeccionando la práctica. Hoy no es posible una buena clínica sin investigación, ni buena investigación sin clínica. Los dos mundos que habían caminado separados y hasta divergentes, han llegado a unirse. Lo cual significa que hoy no cabe hablar ya, como en siglos pasados, de dos éticas, la ética de la investigación y la ética clínica. A la altura del siglo XXI no cabe más que una ética, que será a la vez de investigación y clínica. Es un mundo nuevo al que no hemos hecho más que asomarnos, pero que sin duda irá cobrando fuerza progresivamente a lo largo del siglo XXI.

# Seminário A

## Redes de Comissões de Ética para a Investigação Clínica

Moderador

*Mestre António Faria Vaz*

Articulação CEIC/CES

*Dr. Nuno Miranda*

Articulação CES/CEIC

*Dra. Regina Corado*

Rede Nacional de Comissões de Ética

*Dr. Rosalvo Almeida*

Rede Europeia de Comissões de Ética – EUREC

*Professor Doutor François Chapuis*

Sala B



**2**

## Redes de Comissões de Ética para a Investigação Clínica

Texto Base e Coordenação  
*António Faria Vaz*

Co-autoria  
*Maria Alexandra Ribeiro  
Nuno Miranda  
Regina Corado  
Rosalvo Almeida  
Conceição Martins  
Nélia Gouveia*

## Índice

1. Introdução
    - 1.1. Comissões de Ética para a Investigação Clínica – história e conceitos
    - 1.2. Apreciação Ética da Investigação Clínica em Portugal
      - 1.2.1. Dados Históricos
      - 1.2.2. Actividade das CES na Investigação Clínica e seu Funcionamento
    - 1.3. A Directiva de Boas Práticas Clínicas
  2. A CEIC
    - 2.1. A Actividade da CEIC
    - 2.2. Actividade Pedidos de Parecer e de Alterações Substanciais
    - 2.3. Relações Internacionais
    - 2.4. Avaliação Global
  3. Ética da Investigação Clínica em Portugal
  4. Relação CEIC – CES
    - 4.1. Situações a Necessitarem de Melhorias
      - 4.1.1. Sistemas de Garantia da Qualidade
        - 4.1.2. Monitorização
        - 4.1.3. Formação
        - 4.1.4. Redes de Comissões de Ética
        - 4.1.5. Que Papel para as Comissões para a Saúde?
        - 4.1.6. Bolsa de Peritos
  5. Problemas Identificados e Soluções
- Contributos para uma Reflexão CEIC- CES  
*Professora Doutora Maria Alexandra Ribeiro  
Dr. Rosalvo Almeida*

# Redes de Comissões de Ética para a Investigação Clínica



## 1. Introdução

### 1.1. Comissões de Ética para a Investigação Clínica – História e Conceitos

Existem três marcos fundamentais na história da ética da investigação clínica moderna, a saber:

**Primeiro:** a publicação pelo governo da Prússia, de um documento normativo (Instruções aos Directores de Clínicas e Policlínicas e Outros Estabelecimentos Médicos) sobre as experiências em seres humanos, na qual recomendava a necessidade de os sujeitos de investigação serem sujeitos com plena capacidade jurídica e que dessem o seu consentimento para participar na experiência proposta ....

Todavia, durante o regime nazi, essas orientações não se aplicavam aos “não cidadãos” (todos aqueles a que o Terceiro Reich designou por “raça ariana pura”).

Segundo: a necessidade de definir um padrão ético para a investigação clínica que permitisse avaliar as atrocidades cometidas durante as experiências realizadas com seres humanos pelo regime nazi, e que se veio a traduzir na publicação do Código de Nuremberga<sup>1,2</sup>. Este, agrupa-se em três conceitos fundamentais<sup>3</sup>:

- 1- O sujeito de investigação deve dar o seu consentimento voluntário e deve conservar a sua liberdade e poder de auto-conservação, permanentemente;
- 2- A investigação deve ser necessária, correctamente preparada, com uma probabilidade reduzida de produzir danos, invalidez ou morte;
- 3- O investigador deve ser qualificado, para não produzir dano e poder suspender o estudo em caso de perigo.

Ainda que contenha princípios éticos indiscutíveis, certo é que o Código de Nuremberga não foi encarado por alguns como um modelo apropriado, pois tratava-se de um documento cuja elaboração procurou responder a uma necessidade específica: o julgamento dos crimes nazis.

As disposições relativas ao consentimento informado constantes do Código, foram consideradas excessivas, por uns, e restritivas por outros, entre as quais se salientava a impossibilidade de se realizar investigação em indivíduos incapazes.

Respondendo a essas objecções, a Associação Médica Mundial (AMM) aprovou uma resolução em 1964 (um primeiro ensaio de uma norma relativa aos princípios éticos, que os médicos devem respeitar na sua actividade profissional, entre os quais inclui os preceitos a respeitar na investigação clínica). Na sua redação participou Henry Beecher, professor anestesista (?) em Harvard e crítico das disposições do Código de Nu-

1 - Código de Nuremberga. Tribunal Internacional de Nuremberga, 1947: N° 1.

2 - Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol.2, pp.181-182. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1949.

3 - Mancini Rueda R. Normas Éticas para la Investigación Clínica. Documentos de Bioética de la Universidad de Chile. CIEB, 2000.



remberga, e que teria tido um papel crucial<sup>4</sup>. A Associação Médica Mundial, criada em 1947, é uma confederação que congrega as ordens dos médicos nacionais, cuja missão se fundamenta em “assegurar a independência dos médicos e em atingir os mais elevados padrões éticos e de cuidados de saúde” pela comunidade médica mundial<sup>5</sup>.

É de salientar, segundos alguns autores, o papel da Comissão de Ética da AMM, presidida por Hugg Clegg, editor chefe do BMJ durante mais de 35 anos e de António Spinalli (do qual não encontramos referências bibliográficas) na elaboração do documento final que veio a ser apresentado na 18ª Conferência da AMM, realizada em Helsínquia, em 1964, razão pela qual a Declaração veio a ser conhecida, a partir desse momento, como “Declaração de Helsínquia”<sup>6</sup>.

A Declaração de Helsínquia desenvolveu os 10 princípios plasmados no Código de Nuremberga, associando-lhe o disposto na Declaração de Genebra (código de ética médica), relativa às obrigações éticas médicas<sup>7</sup>, e acrescentando, quer a possibilidade do consentimento informado poder ser outorgado por um representante legal em situações de incapacidade, quer a consignação do direito do sujeito de investigação poder livremente suspender a sua participação na investigação clínica e, de por sua vez, o investigador poder interromper a investigação, sempre que o considere apropriado.

Esta Declaração, tem a particularidade de definir os princípios, em menos de 700 palavras<sup>8</sup>.

A Declaração de Helsínquia, é um importante marco da história da ética da investigação clínica e representa o esforço de auto-regulação da comunidade científica médica<sup>9</sup>, sendo considerada como a fonte mais sólida e que maior reconhecimento interna-

cional obteve no que concerne a normas de orientação ética da investigação biomédica<sup>10</sup>.

O Código de Nuremberga e a Declaração de Helsínquia de 1964, reflectem, assim, um período em que a ética assentava no respeito pela autonomia, tanto dos participantes nos ensaios, como na autonomia dos investigadores. Digamos, que se aceitava que a produção e a existência de normas de conduta ética, instituídas pelas associações médicas, elaboradas e dirigidas aos médicos, enquanto investigadores, eram condição necessária e suficiente para o seu cumprimento. Este período privilegiava o primado da auto-regulação na investigação clínica. Assim sendo, tornava-se redundante e desnecessária a produção de qualquer norma legal destinada a enquadrar a investigação clínica<sup>11</sup>. Este período configura o terceiro marco na história da investigação ética moderna.

A publicação, por Henry Beecher em 1966, de um artigo em que se questionava o cumprimento, pelos investigadores, das suas obrigações éticas relativas à protecção dos interesses dos participantes na investigação<sup>12,13</sup>, teve uma enorme repercussão na opinião pública. Neste artigo, Beecher relata 22 estudos, conduzidos por investigadores norte americanos de prestígio, que teriam sido publicados em reputadas revistas médicas, e que na sua essência não cumpriam com as normas éticas recomendadas.

Maurice Henry Pappworth, por sua vez, publica em 1967 um livro onde cita as fontes e os autores, de setenta e oito estudos conduzidos e realizados em doentes do Reino Unido, que não cumpriam critérios de idoneidade ética e de respeito pela pessoa humana<sup>14</sup>. De entre esses estudos salientam-se os realizados em crianças, em doentes mentais e em prisioneiros.

4 - Human Experimentation: code of ethics of the World Medical Association. *Br Med J*. 1964;2:177.

5 - Demarez J P. De Nuremberg à aujourd'hui: les «Comités d'éthique» dans l'expérimentation humaine. *Médecine Science* 2008; 24(2):208-212.

6 - Flanigan A. Who wrote the Declaration of Helsinki? *JAMA*. 1997;277:926.

7 - World Medical Association. International code of medical ethics. *World Medical Association Bulletin* 1949; 1(3):109, 111.

8 - Carlson RV, Boyd KM, Webb DJ. The revision of the Declaration of Helsinki: past, present and future. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;57(6):695-713

9 - Williams JR. The ethics activities of the World Medical Association. *Sci Eng Ethics*. 2005 Jan;11(1):7-12.

10 - Macklin R. Future challenges for the Declaration of Helsinki: Maintaining Credibility in the Face of Ethical Controversies. Address to Scientific Session, World Medical Association General Assembly, September 2003, Helsinki.

11 - Gonzales-Serna JMG. Fuentes Normativas en la ética de la investigación clínica. *Aulas de Master Ensayos Clínicos*. Universidad de Sevilla 2005-2006.

12 - Beecher HK. Ethics and clinical research. *The New England Journal of Medicine*, 1966; 274:1354-1360.

13 - Sugarman J. Ethics in the Design and Conduct of Clinical Trials. *Epidemiol Rev* 2002; 24(1):54-58.

14 - Pappworth M. Human guinea pigs: experimentation on man. London, Routledge & Kegan Paul, 1967.

Muitos destes estudos foram realizados sem benefício directo para os doentes, e sem prévio consentimento dos participantes; em muitos casos, a investigação teria como único interesse e justificação o exclusivo benefício do investigador<sup>15</sup>. Realce-se que a publicação desta obra custou ao autor a sua quase evicção do meio médico britânico, situação que só veio a ser parcialmente resolvida, pela sua integração como “fellow” do *Royal Collge of Physicians*, em 1993.

Em 1972, o *New York Times* publica um extenso relato de um estudo sobre a história da sífilis, desenvolvido na população negra de Tuskegee, uma aldeia do estado de Alabama; iniciado em 1932 pelo serviço de saúde pública dos Estados Unidos da América, e que decorreu durante quarenta anos. Durante todo esse período, os doentes não só não foram informados dos objectivos do estudo, como ainda foram deliberadamente enganados, tendo-lhes sido dito que estariam a ser sujeitos a tratamentos para a sífilis, quando na realidade não o foram, nem nunca os investigadores se propuseram administrar-lhes tratamento adequado, mesmo depois de ter sido demonstrada a eficácia da penicilina no tratamento desta patologia<sup>16</sup>.

Em 1972, setenta e quatro dos duzentos indivíduos com sífilis, recrutados para este estudo ainda se encontravam vivos. Estima-se, que destes doentes, mais de cem faleceram de sífilis, e que uma proporção apreciável destes doentes poderia ter beneficiado de um tratamento eficaz.

Estes factos demonstraram, inequivocamente, que a ciência, os cientistas, os investigadores, as instituições que financiavam e promoviam a investigação (muitas delas, instituições governamentais), a deontologia profissional e as normas éticas internacionais, não foram suficientes para acautelar e garantir a protecção dos direitos dos cidadãos, enquanto participantes na investigação. Tornava-se evidente a necessidade de se dispor de organismos independentes que assegurassem a apreciação dos protoco-

los e a monitorização independente da investigação clínica com seres humanos.

A criação de sistemas de avaliação e monitorização independentes, procuram, desta forma, dar resposta às exigências de uma sociedade que se foi tornando cada vez mais crítica com as actividades de investigação, uma vez que se havia demonstrado que as estruturas vigentes não eram capazes de acompanhar os conflitos éticos inerentes ao avanço das ciências da saúde, nem de proporcionar uma regulação eficaz dessas actividades.

A revisão ética independente procura resolver os conflitos que os múltiplos e legítimos interesses dos investigadores podem gerar, e que vão desde a necessidade de rapidamente concluírem a investigação, à necessidade de se cumprirem objectivos orçamentais estritos, passando pelas exigências curriculares e académicas. A necessidade de se concluir rapidamente, pode, em algumas circunstâncias, determinar a prática de metodologias científicas e éticas questionáveis. A revisão independente por pessoas não relacionadas com os investigadores e os promotores, ajuda a minimizar o impacto desses conflitos de interesse<sup>17</sup>.

Nesta conformidade, na primeira revisão da Declaração de Helsínquia, versão de 1975, denota-se a tentativa de adequar a norma ética ao desenvolvimento da sociedade, da clínica e da epidemiologia, de que são exemplo a globalização da investigação e a emergência dos grandes estudos multicêntricos e multinacionais. Numa outra dimensão, que não a estritamente científica e metodológica, importaria garantir de uma forma inequívoca a protecção dos doentes e a credibilidade e integridade da investigação clínica<sup>18</sup>.

É neste âmbito que o Instituto Nacional de Saúde Norte Americano recomenda em 1966 que todos os protocolos de investigação clínica sejam sujeitos a uma prévia aprovação por uma Comissão de Ética, o que veio a originar as comissões de revisão institu-

15 - Lock S. Maurice Henry Pappworth. *Royal College of Physicians*. Heritage Centre. In: [http://www.rcplondon.ac.uk/heritage/munksroll/munk\\_details.asp?ID=3435](http://www.rcplondon.ac.uk/heritage/munksroll/munk_details.asp?ID=3435) consultado em 2009/12/14.

16 - Heller J "Syphilis Victims in U.S. Study Went Untreated for 40 Years; Syphilis Victims Got No Therapy". *New York Times*. <http://select.nytimes.com/gst/abstract.html?res=F40616F6345A137B93C4AB178CD85F468785F9> acedido em 25.05.2009.

17 - Emanuel E, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA*. 2000;283(20):2701-11

18 - Riis P. Perspectives on the Fifth Revision of the Declaration of Helsinki. *JAMA*. 2000;284:3045-3046.



cionais (*Institutional Review Boards – IRB*), nos Estados Unidos da América e as Comissões de Ética para a Saúde ou as Comissões de Ética da Investigação Clínica na Europa, e em outros Países. A partir deste momento já não se considera suficiente a avaliação do promotor/investigador como critério de apreciação da bondade ética e científica da investigação, mas antes, pelo contrário as Comissões de Ética passam a ter a responsabilidade de avaliarem:

- 1) o bem-estar e os direitos dos participantes;
- 2) a pertinência e a forma de obtenção do consentimento informado;
- 3) o risco/benefício.

Ainda na sequência da publicação do estudo Tuskegee, o governo americano nomeou uma comissão nacional destinada a definir orientações precisas relativas aos preceitos éticos a que devem obedecer a investigação clínica realizada nesse país, e uma das suas primeiras decisões relaciona-se com a obrigação dos projectos de investigação clínica serem obrigatoriamente objecto de aprovação prévia por uma Comissão de Ética<sup>19</sup>.

Em 1979, esta comissão designada por Comissão Nacional para a Protecção dos Sujeitos Humanos na Investigação Clínica e Comportamental, publicou um conjunto de recomendações que ficaram conhecidas como Relatório Belmont, que serviram de base à revisão do enquadramento legal e normativo da investigação clínica, nos Estados Unidos da América.

Em 1989, na terceira revisão da Declaração de Helsínquia, foi alterada a estrutura e a missão das comissões de ética. Considera-se a partir desse momento, que as Comissões de Ética devem ser independentes do promotor e do investigador, tendo como dever respeitar as leis e as normas aplicáveis à investigação, em cada país<sup>20</sup>.

No que concerne ao papel das Comissões de Ética, na revisão de 2000 da Declaração de Helsínquia, foram introduzidas um conjunto de alterações às suas funções e atribuições, reafirmando-se a sua independência face ao investigador e ao promotor, acentuando desta forma a sua total autonomia que não deverá estar sujeita a qualquer influência indevida.

Foi reconhecido o direito de monitorizar a condução dos ensaios e afirma-se a obrigação do investigador de prover informação e, em especial, a relativa aos acontecimentos adversos graves.

Finalmente, impõe ao investigador o dever de submeter à Comissão toda a informação relativa a financiamentos, promotores, filiações institucionais ou outros potenciais conflitos de interesse ou incentivos aos participantes nos ensaios<sup>21</sup>.

A revisão de 2008 da Declaração de Helsínquia dedica dois capítulos ao papel das Comissões de Ética.

No primeiro, desenvolve a necessidade de no protocolo de investigação clínica se explicitar os considerandos éticos que foram tidos em conta e a forma como foram considerados os princípios da Declaração.

No segundo, entende-se que a Comissão de Ética deve ter o poder de aprovar ou reprovar os protocolos de investigação clínica.

Por último, amplia as competências das Comissões de Ética conferindo-lhes a avaliação da conformidade dos protocolos de investigação, com as leis e normas dos países que acolhem a investigação clínica<sup>22,23</sup>.

Em finais da década de 70, do século passado, o Conselho das Organizações Internacionais das Ciências Médicas (CIOMS), organismo não governamental fundado sob a égide da OMS e da Unesco, procurou elaborar um documento sobre investigação biomédica.

19 - The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report. Ethical principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. PRR Reports, April 18, 1979.

20 - WMA. Declaration of Helsinki 1975. in <http://www.ftsr.ulaval.ca/ethiques/DOH/1975.pdf> accedido em 2009.12.17.

21 - World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*; 2000; 284( 23):3043-3045.

22 -WMA. Doh-review consultation draft May 2008. in [http://www.wma.net/e/pdf/doh\\_review\\_consultation\\_draft\\_may2008.rtf](http://www.wma.net/e/pdf/doh_review_consultation_draft_may2008.rtf). accedido em 2008.06.19.

23 -WMA. Declaration of Helsinki 2008. in <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> accedido em 2009.12.17.

Em 1982, o CIOMS publicou as “Propostas de Normas/Directivas Éticas Internacionais Biomédicas em seres humanos”.

Este documento destinava-se a “indicar o modo como os princípios éticos que deveriam orientar a conduta da investigação médica com seres humanos, estabelecidos pela declaração de Helsínquia, podiam ser aplicados de forma efectiva, em especial nos países em vias de desenvolvimento, atentos às suas circunstâncias socioeconómicas, às suas leis e normas, assim como às suas disposições executivas e administrativas”<sup>24</sup>.

As Normas CIOMS, quer as publicadas em 1982, quer a sua posterior revisão de 1993 e de 2002, dedicam dois capítulos à revisão ética da investigação clínica e ao papel das Comissões de Ética da Investigação.

A Norma nº 2, relativa à apreciação ética dos protocolos de investigação, refere a necessidade de todos os estudos de investigação que envolvam seres humanos deverem ser submetidos à apreciação de uma ou mais comissões de avaliação científica e de avaliação ética no sentido de apreciar o seu mérito científico e a sua aceitabilidade ética.

Refere ainda que tais comissões devem ser independentes da equipa de investigação e que o resultado da sua avaliação não pode estar dependente de qualquer benefício directo, financeiro ou material que possa ser obtido com essa investigação.

Diz-se ainda que a Comissão de Ética deve monitorizar adequadamente o progresso dessa investigação e sempre que necessário realizar avaliações complementares.

No comentário a esta Norma são explicitados os componentes e os critérios dessa avaliação. A apreciação científica, a apreciação ética, o consentimento em situações de emergência, a apreciação por comissões nacionais ou locais, a composição e as regras de funcionamento das comissões de ética, os ensaios multicêntricos e o regime sancionatório, são alguns dos componentes que merecem desenvolvimento e explicitação.

Quanto à Norma nº 3 diz respeito à avaliação ética da investigação, patrocinada/promovida externamente. Neste caso preconiza-se que os investigadores e os promotores submetam o protocolo à apreciação ética do país promotor. Os padrões éticos não deverão ser menos exigentes que os desse país.

As autoridades de Saúde do país anfitrião e a Comissão de Ética nacional, ou local, devem garantir que a investigação proposta corresponde às necessidades e prioridades de saúde do país anfitrião, e que cumpra os critérios éticos necessários.

A Conferência Internacional de Harmonização é uma iniciativa conjunta das autoridades reguladoras e da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de regras técnicas e científicas sobre os procedimentos necessários para a garantia da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos.

Integram a CIH, as autoridades regulamentares da União Europeia, do Japão e dos Estados Unidos da América, e as associações da indústria farmacêutica destes países.

A OMS, o Canadá, a EFTA e a Federação Internacional da Indústria Farmacêutica, são membros observadores.

Também a Conferência Internacional de Harmonização (CIH) desenvolveu normas de Boas Práticas Clínicas (BPC) que tinham em vista os procedimentos que devem ser seguidos de forma a dotar os ensaios clínicos realizados ao abrigo dessas normas, de credibilidade e garantia, perante as autoridades reguladoras que aprovam os medicamentos, e de que os ensaios foram realizados de acordo com os princípios éticos e do respeito pela integridade e direitos dos sujeitos que neles participam.

As normas de BPC foram inicialmente assumidas pelo Comité de Especialidades Farmacêuticas da Agência Europeia do Medicamento, em Julho de 1996<sup>25</sup>, vindo posteriormente a ser consideradas na directiva europeia e na legislação nacional.

25 - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95), ICH Topic E 6, Step 5, Consolidated Guideline 1.5.1996. London: EMEA 1997.

24 - CIOMS. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) 1982, World Health Organization, Geneva.



As normas de BPC constituem-se como “uma norma internacional de qualidade científica e ética dirigida ao desenho, realização, registo e redacção dos relatórios de ensaios clínicos que implicam a participação de seres humanos”. O cumprimento desta norma seria, segundo os seus autores, uma forma de assegurar a protecção dos direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes, e a credibilidade dos dados obtidos num ensaio, em conformidade com os princípios da Declaração de Helsínquia.

Como se pode depreender, são diversas e múltiplas as normas relativas aos preceitos éticos e científicos a que deve obedecer a investigação clínica com seres humanos.

Todas elas partilham uma característica comum, em todas se refere a Declaração de Helsínquia como a norma de referência ética na investigação Clínica. A Declaração de Helsínquia, como nos dizem Fluss e Human<sup>26</sup> citando Christie<sup>27</sup> “a norma relativa à investigação clínica com seres humanos com maior aceitabilidade no Mundo inteiro” e Crawley and Hoet<sup>28</sup>, “a pedra basilar da investigação clínica nos últimos 30 anos, ancora largamente inquestionável para a decisão ética médica em ensaios clínicos”.

## 1.2. Apreciação Ética da Investigação Clínica em Portugal

### 1.2.1. Dados históricos

As Comissões de Ética, segundo Walter Osswald, não surgiram nem por vontade dos legisladores, nem em resposta a decisões académicas; antes, emergiram em resposta aos desafios com que os médicos e a sociedade foram sendo confrontados face aos avanços da ciência e da investigação com seres humanos ao longo do século XX, entre os quais se salientam: “a perda da inocência do inves-

tigador clínico”; a necessidade de a decisão final sobre um projecto da investigação não assentar apenas num indivíduo mas num grupo multidisciplinar de “pessoas bem formadas, responsáveis e conhecedoras dos problemas nem, todas com formação clínica ou biológica”, conforme o requerido pelos códigos internacionais relativos à experimentação humana; e os desafios e interrogações que os avanços tecnológicos e científicos em Medicina obrigam a uma “reflexão aprofundada das questões éticas, ultrapassando a capacidade de um indivíduo, e exige a concentração de inteligências e esforços”<sup>29</sup>.

Em Portugal, as primeiras comissões de ética surgiram na década de 90 do século passado. A primeira Comissão de Ética hospitalar teria sido a dos Hospitais da Universidade de Coimbra em 1986, a que se seguiriam as do Hospital de Santa Cruz<sup>30</sup>, Hospital Santa Maria, do Hospital de São João e o Instituto Português de Oncologia em Lisboa.

Curiosamente, todas estas instituições hospitalares constituem grandes centros hospitalares com intensa actividade clínica assistencial, actividade de investigação e, não menos importante, actividade académica<sup>31</sup>.

Conforme refere, Rui Nunes e outros, “o reconhecimento da importância das Comissões de Ética, nomeadamente nos hospitais centrais universitários, onde se realiza intensa investigação científica, ficou a dever-se também ao impulso dado pela indústria farmacêutica.

Na óptica empresarial, a existência de pareceres de natureza ética – em particular, a verificação sistemática da obtenção de consentimento informado, livre e esclarecido, na forma escrita – é observada como uma protecção adicional face à problemática emergente da responsabilidade civil por danos”<sup>32</sup>.

26 - Human D, Fluss SS. The World Medical Association's Declaration of Helsinki: Historical and Contemporary Perspectives, 5th draft. World Medical Association; 2001 Jul 24, em: [www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm](http://www.wma.net/e/ethicsunit/helsinki.htm) acedido em 2009.07.22.

27 - Christie B. Doctors revise Declaration of Helsinki. *BMJ* 2000; 321:913.

28 - Crawley F, Hoet F. Ethics and law: the Declaration of Helsinki under discussion. *Bull Med Ethics* 1999;(150):9-12

29 - Osswald W. Comissões de Ética: uma reflexão sobre a sua justificação. *In*: Neves MC, coord. Comissões de Ética: das bases teóricas à actividade quotidiana. 2ª ed. rev. Ponta Delgada: Centros de Estudos de Bioética / Pólo dos Açores. 2002: p. 125.

30 - Correia Júnior. MEMR. Comissão de Ética do Hospital de Santa Cruz em Comissões de ética, II seminário do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, Coleção Bioética, Lisboa, 1996, pg:129-133.

31 - Neves MCP. As Comissões de ética Hospitalares e a Institucionalização da Bioética em Portugal. *Revista de Bioética*. Vol 3 (1) pg, em

32 - Nunes R, Romãozinho I, Rego G. e outros. Inquérito nacional às comissões de ética para a saúde. *In*: Neves MC, coord. Comissões de Ética: das bases teóricas à actividade quotidiana. 2ª ed. rev. Ponta Delgada: Centros de Estudos de Bioética / Pólo dos Açores. 2002: p. 180-206.

Segundo Maria de Belém Roseira, citada por Walter Osswald, “em Portugal as Comissões de Ética para a Saúde (CES) surgiram mais por imperativo do respeito por regras e normas impostas do exterior – refiro-me expressamente a protocolos relativos a ensaios terapêuticos – do que como emanção das organizações prestadoras de cuidados, enquanto entidades onde se sentisse a necessidade de questionar o modo e a forma como estes cuidados são prestados”<sup>33</sup>. Esta realidade teve aliás reflexo a nível jurídico, como bem o afirma Maria do Céu Patrão Neves, ao salientar que o que determinou o estabelecimento obrigatório de uma CES em todas as instituições de saúde foi a publicação do Decreto-Lei n.º 97/94, de 9 Abril, sobre “ensaios clínicos” que determinava o cumprimento imperativo desse quesito.

A legislação relativa às Comissões de Ética só veio a ser regulamentada um ano depois, através do Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio<sup>34</sup>.

A constituição das CES, a designação dos seus elementos, as suas funções e objectivos foram, como se disse, fixados no Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio. Estas comissões adoptaram um modelo misto de constituição ao combinarem competências assistenciais e de investigação.

No que concerne às competências no domínio da investigação e, em particular no que respeita aos ensaios clínicos (com medicamentos e dispositivos médicos), os seus pareceres eram vinculativos e obrigatórios conforme salientam Rui Nunes e outros. Já no resto da investigação epidemiológica os pareceres não eram nem vinculativos, nem obrigatórios, não sendo perceptível nem compreensível, até hoje, a razão de ser desta diferenciação, a não ser que se aceite que o que motiva e determina a aprovação da legislação se tenha centrado (e se centre) exclusivamente na resposta às necessidades dos promotores institucionais de ensaios clínicos<sup>32</sup>.

Se em 1994, apenas 37% dos hospitais tinham em pleno funcionamento CES<sup>35</sup>, em 2002 estavam em funcionamento 70,7% dos hospitais portugueses<sup>32</sup> pertencentes ao Serviço Nacional de Saúde. Em 2008, no inquérito nacional às Comissões de Ética Hospitalar, promovido pela Direcção Geral de Saúde, foram identificadas 68 Comissões de Ética em funcionamento (98,5% do total inquirido), sendo que quatro delas estavam em reestruturação ou inoperacionais<sup>36</sup>.

### 1. 2.2. *Actividade das CES na Investigação Clínica e seu funcionamento*

Até à criação, implementação e entrada em pleno funcionamento da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) a actividade das CES, centrava-se na avaliação da investigação clínica e, em particular, na emissão de pareceres relativos a protocolos de ensaios clínicos.

Nos diversos inquéritos que foram sendo desenvolvidos ao longo deste tempo, podemos verificar que os ensaios clínicos representavam 78% da sua actividade, segundo o inquérito comunicado por Queiroz e Melo em 1996.

Num inquérito desenvolvido pela CEIC em 2005, 53% das CES dedicavam mais 75% do seu tempo à emissão de pareceres sobre ensaios clínicos<sup>37</sup>.

No último inquérito nacional realizado em 2008 às CES, salientam-se os seguintes resultados<sup>36</sup>:

- 1 - A proporção de tempo dedicada à investigação clínica, em 48 das 68 CES envolvidas no estudo é de 90,6%;
- 2 - Nos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, 64% das CES elaboram pareceres de âmbito institucional, sendo que essa intervenção surge em 82,9% por solicitação dos Conselhos de Administração Hospitalares;
- 3 - Nos ensaios clínicos o meio de actuação utilizado foi:

33 - Roseira, MB. Perspectiva de um gestor hospitalar. In: Comissões de Ética – II Seminário da CNECV. Lisboa, Imprensa Nacional, Casa da Moeda, 1996: 145-148 citado em Osswald W. Avaliação ética de ensaios clínicos. In : Neves MC, coord. Comissões de Ética: das bases teóricas à actividade quotidiana. 2ª ed. rev. Ponta Delgada: Centros de Estudos de Bioética / Pólo dos Açores. 2002: p. 166.

34 - Neves MP. Comissões de Ética. In: Silva PM, coord. Investigação Biomédica reflexões éticas. 1ª ed. Lisboa: Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida; 2008. Edições Gradiva, p. 387.

35 - Queiroz e Melo, J. Realidade Nacional das Comissões de Ética. II Seminário do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida. Lisboa, Presidência do Conselho de ministros, Imprensa Nacional, Casa da Moeda, Fevereiro de 1996.

36 - Leça, A; Castelão I; Almeida F. Resultados do Inquérito Nacional às CES. IV Encontro Nacional de Comissões de ética para a Saúde. Direcção de Serviços da Qualidade Clínica Direcção Geral e CES do Hospital São João, Porto, 2008 em [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt) acedido em 2009.12.21.

37 - Faria-Vaz A. Ensaios Clínicos em Portugal. Seminário Pfizer de Investigação Clínica. 2007. Lisboa.



- a) em 70,7% dos casos, a apreciação de protocolos;
- b) em 19,5% intervindo junto das equipas de investigação;
- c) em 34,1% acompanhando a investigação;
- d) em 24,4% monitorizando alguns passos do ensaio.

4 - Noutros projectos de investigação foram emitidos pareceres pelas CES em 91%.

Deste inquérito distinguem-se ainda as suas conclusões, mormente as relativas às dificuldades internas identificadas. As dificuldades internas estruturais centram-se nas necessidades de formação em bioética (31,2 % das CES têm pelo menos 1 membro com formação em bioética e 68,8% dos membros das CES não têm formação em bioética) e, no “pouco desempenho proactivo” (apenas 27% do total dos pareceres emitidos pelas CES são de sua iniciativa). No que respeita às dificuldades funcionais apontam-se a não definição prévia de requisitos a cumprir (50% das CES); a ausência de condições de funcionamento adequado, nomeadamente no que respeita a secretariado (53% não dispõem de secretariado próprio); gabinete próprio (73,4% não dispõem de instalações próprias), local para reunir, e é limitado o tempo atribuído aos membros da CES para o cumprimento das suas funções (79,7% dos presidentes e 89,1% dos membros não têm tempo atribuído), e em apenas 50% das CES é elaborado relatório anual de actividades.

De positivo, e com interesse, é a constatação que a formação em bioética se relaciona de uma forma estatisticamente significativa com a existência de regulamento próprio em vigor, com a sua divulgação junto dos profissionais, com o número de pareceres elaborados e com a partilha de pareceres com outras CES.

Realce-se ainda que 82,8% das CES reúnem regularmente e 71,7% reúnem mensalmente.

De notar ainda que, o tempo atribuído ao presidente se correlaciona de uma forma estatisticamente significativa com o número de pareceres

elaborados, a existência de dossier de documentação e a divulgação de dossier junto dos profissionais de saúde.

Concluem os autores deste inquérito que as deficientes condições logísticas e a falta de tempo atribuído têm reflexos no dinamismo e na eficiência das CES. Entendem ainda que a resolução dos problemas identificados passará eventualmente por um maior envolvimento dos órgãos de gestão das Unidades de Saúde, pelo desenvolvimento de actividades formativas e pela promoção dos pareceres de iniciativa das CES. Pode-se inferir, que o excessivo enfoque na investigação seria um dos problemas a resolver pelas CES, recentrando a sua atenção nas outras dimensões da ética, a saber a ética assistencial e institucional.

### 1.3. A Directiva de Boas Práticas Clínicas

#### O processo legislativo europeu

O processo legislativo para a concretização da directiva europeia de boas práticas clínicas foi, segundo especialistas da área, um processo relativamente prolongado que se iniciou em 1997 com a proposta da Comissão Europeia ao Conselho relativa às boas práticas clínicas. Esta, procurava conciliar os termos de realização e condução dos ensaios clínicos com medicamento de uso humano, como referido na Directiva n.º65/65/CEE, garantir o mesmo nível de protecção dos doentes, harmonizar os padrões científicos e racionalizar os procedimentos documentais e administrativos relativos aos ensaios multicêntricos de acordo com a Directiva n.º 75/318/CEE<sup>38</sup>.

O Comité Económico e Social emitiu o seu Parecer em 30 de Março de 1998 relativo à proposta de Directiva, justificando, na sua introdução, a necessidade de se proceder à sua publicação, na procura de se ordenar os procedimentos relativos ao início do ensaio, pela aplicação das normas de orientação da conferência internacional de harmonização, de se uniformizar a sua aplicação a nível europeu, de se reduzir a carga burocrática<sup>39</sup>.

38 - Comissão Europeia. Proposta para uma directiva do Conselho e do Parlamento relativa à aproximação da legislação, relacionada com as boas práticas clínicas dos medicamentos de uso humano. OJ C 306, 8.10.1997; COM(97) 369 em <http://europa.eu/bulletin/en/9709/p102015.htm> consultado em 2009-12-25.

39 - Comité Económico e Social. Parecer do Comité Económico e Social sobre a «Proposta de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano OJ C 306, 8.10.1997, p. 9.

O Comité Económico e Social definiu os seguintes objectivos essenciais para a proposta de directiva:

- a protecção dos participantes em ensaios clínicos, baseada na revisão da Declaração de Helsínquia e na Convenção do Conselho da Europa dos Direitos do Homem e da Biomedicina, também designada por Convenção de Oviedo;
- a segurança máxima em todo o procedimento a ser obtido *inter alia* pela introdução de um sistema de inspecções;
- um papel mais rigoroso para as comissões de ética, fazendo uma distinção clara entre a Comissão de Ética “*líder*” “*lead*” que emite a opinião relativa à autorização do ensaio e, as comissões de ética de cada centro de ensaio, que são responsáveis pelo início “*launch*” do ensaio no seu centro; o prazo para emissão deste parecer seria de 30 dias;
- maior rapidez nos procedimentos administrativos necessários ao início do ensaio, os quais devem requerer a opinião de uma autoridade competente e notificados a uma autoridade competente, de um Estado Membro; esta teria 30 dias para emitir um parecer negativo;
- uma troca de informações mais intensa, entre os Estados Membros envolvidos no ensaio.

**Na sua primeira leitura, a Comissão do Meio Ambiente, da Saúde Pública e da Defesa do Consumidor, em colaboração com a Comissão da Investigação, do Desenvolvimento Tecnológico e da Energia do Parlamento Europeu, concordam no essencial com a proposta do Conselho e propõem algumas alterações, entre as quais se salientam<sup>40</sup>:**

- 1- No segundo considerando é retirada a menção à Convenção do Conselho da Europa dos Direitos do Homem e da Biomedicina que respeita às aplicações biológicas e médicas e introduzida a necessidade de os Estados Membros elaborarem normas com vista à “protecção das pessoas incapazes de se declararem voluntárias”;
- 2- “As directrizes de referência sobre as BPC são as da ICH”

- 3- No art.º 2º, introduzir a definição de consentimento informado como uma “decisão tomada pelo interessado, de participar voluntariamente no ensaio, após ter sido informado de todos os aspectos importantes por meio de um documento escrito que deve ser datado e assinado”;
- 4- No art.º 3º da proposta, no que respeita às condições para se efectuarem ensaios clínicos, definem-se as condições e os critérios a serem honrados introduzindo o respeito pelos direitos do participante; a autorização prévia, por escrito, do participante, após ter sido esclarecido sobre a natureza, o significado e o alcance do ensaio clínico, as disposições de tratamento/indemnização em caso de dano ou de falecimento, a autorização esclarecida por representante legal em situações de incapacidade jurídica; a possibilidade de se retirar o consentimento em qualquer momento;
- 5- No art.º 4º, é retirada a menção à possibilidade dos investigadores e dos participantes poderem ser compensados pela participação nos ensaios clínicos;
- 6- Ainda, no art.º 4º é reduzido o prazo de emissão de objecções pela Comissão de Ética de 30 para 15 dias;
- 7- No art.º 7º é substituída a solicitação de parecer pela autoridade competente, por uma notificação à autoridade competente;
- 8- É definido um prazo limite de 30 dias, para emissão de parecer por uma Comissão de Ética; admitindo a autorização tácita se não fossem emitidas objecções durante esse período;
- 9- No art.º 8º é reafirmado o respeito rigoroso pela confidencialidade dos dados a incluir na base de dados europeia e, acrescentado o consentimento expresso do patrocinador sobre o conteúdo das informações;
- 10- No art.º 13º é introduzida a necessidade de notificar as Comissões de Ética e os investigadores sobre reacções adversas graves e imprevistas causadas pelo medicamento.

<sup>40</sup> - Parlamento Europeu - Comissão do Meio Ambiente, da Saúde Pública e da Defesa do Consumidor em colaboração com a Comissão da Investigação, do Desenvolvimento Tecnológico e da Energia do Pralamento europeu. Relatório sobre a proposta de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (COM(97)0369 - C4-0447/97 - 97/0197(COD)) OJ C 379, 7.12.1998, p. 5.



**A Comissão Europeia, em resposta às propostas do Parlamento Europeu, elabora um conjunto de propostas de alteração que procuram responder às objecções do Parlamento em que salientamos os seguintes pontos<sup>41</sup>:**

- 1 - Consentimento informado – introduzida a definição operacional, os procedimentos de obtenção e de recusa, com especial ênfase nos menores e nos adultos incapacitados;
- 2 - Comissões de Ética - redefinindo o seu papel ao longo do ensaio, não limitando a sua intervenção, apenas, e quase exclusivamente aos procedimentos relativos ao início do ensaio mas, estendendo a sua actividade ao longo do mesmo, desde o seu início até à sua conclusão. Introduzida esta função e responsabilidade na avaliação das alterações substanciais que pudessem interferir com a segurança dos participantes e que, portanto, pudessem pôr em causa o sentido do parecer inicial.
- 3 - Simplificação dos procedimentos de início do ensaio, optando por um sistema de notificação. Nesta conformidade aos promotores caberia “informar” as autoridades competentes dos seus planos em dar início a um determinado ensaio.

**O Conselho, por sua vez, ainda que admitindo que a sua proposta está em conformidade com o espírito e a letra do proposto pelo Parlamento, introduz, no entanto, um conjunto significativo de alterações, entre as quais salientamos<sup>42,43</sup>:**

- 1 - No Considerando 2, é introduzida e datada a versão da declaração de Helsínquia (versão de 1996);
- 2 - A precisão das modalidades de obtenção do consentimento em menores e em adultos não capazes;
- 3 - A possibilidade das Comissões de Ética puderem não aprovar centros de ensaio e/ou a possibilidade de as Comissões Éticas suspenderem a sua participação por incumprimentos das normas de boas práticas clínicas;

**4 - A afirmação que as boas práticas clínicas são um conjunto de preceitos éticos e científicos que devem ser observados no desenho, na condução, no registo e no relato de ensaios que envolvam seres humanos. A adesão a estes quesitos permite assegurar que são respeitados e protegidos os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes e que os resultados dos ensaios clínicos são credíveis;**

**5 - A afirmação de que a União Europeia deve produzir linhas de orientação próprias relativas às boas práticas clínicas, já que estas representam uma mera transcrição das normas de BPC da ICH. Só desta forma é compreensível o facto de nesta versão do Conselho ter sido retirada a menção expressa às linhas de orientação da CIH, conforme o proposto pelo Parlamento Europeu;**

**6 - O prazo de emissão de parecer pela Comissão de Ética é fixado em 60 dias, e a sua extensão por mais 60 dias, em ensaios com terapia celular, terapia génica;**

**7 - A adopção de um modelo de aprovação tácita para as autoridades competentes em detrimento de um procedimento de notificação (proposta do Parlamento).**

**Na segunda leitura, o Parlamento reintroduz um conjunto de propostas de alteração que não tinham sido anteriormente aceites pelo Conselho e pela Comissão, entre as quais salientamos, pela sua importância, as seguintes<sup>44</sup>:**

- 1 - O estabelecimento de uma regra geral, de proibição da participação em ensaios clínicos, de pessoas que não estejam em condições de dar o seu consentimento, a fim de as proteger;
- 2 - A reafirmação do procedimento de notificação às autoridades competentes para o início do ensaio;

41 - Comissão Europeia. Proposta alterada de directiva do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação da boa prática clínica na execução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. COM/99/0193 final - COD 97/0197 \*. OJ C 161, 8.6.1999, p. 5.

42 - CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA nota justificativa da Posição Comum (CE) nº /2000 aprovada pelo Conselho em 20 de Julho de 2000 tendo em vista a aprovação da Directiva nº /2000 do Parlamento Europeu e do Conselho relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-Membros respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano. Dossier interinstitucional: 1997/0197 (COD). Bruxelas, 20 de Julho de 2000

43 - Conselho Europeu. Common Position (EC) No 44/2000 of 20 July 2000 adopted by the Council, acting in accordance with the procedure referred to in Article 251 of the Treaty establishing the European Community, with a view to adopting a Directive of the European Parliament and of the Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. OJ C 300, 20.10.2000, p.32.

44 - Resolução legislativa do Parlamento Europeu sobre a posição comum adoptada pelo Conselho tendo em vista a adopção da directiva do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação de boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano (8878/1/2000 - C5-0424/2000 - C5 0424/2000 - 1997/0197(COD)). OJ C 232, 17.08.2001, p.52.

- 3 - A proibição de serem realizados ensaios que dêem origem a modificações na identidade genética germinal do participante no ensaio;
- 4 - A reiteração da necessidade do consentimento esclarecido, confirmado por escrito e obrigatoriamente assinado e datado;
- 5 - A exigência que a obtenção do consentimento informado se revista obrigatoriamente de uma entrevista prévia, conduzida pelo investigador ou um membro da equipa de investigação, que permita ao participante compreender os objectivos do ensaio, os seus riscos e inconvenientes, assim como as condições da sua realização e o direito que assiste ao participante de se retirar do ensaio a qualquer momento;
- 6 - A possibilidade excepcional do consentimento revestir a forma oral, em situações em que o participante não puder escrever e desde que este seja obtido na presença de duas testemunhas;
- 7 - A afirmação da necessidade dos Estados Membros adoptarem normas detalhadas com vista à protecção, contra abusos, das pessoas incapazes de dar o seu consentimento esclarecido;
- 8 - A possibilidade de excepcionar, a obrigação de rotulagem específica em ensaios académicos, realizados com medicamentos já autorizados;
- 9 - A reafirmação da exigência que o investigador seja médico, pois, no entender do Parlamento, só este pode avaliar correctamente os resultados do ensaio clínico e enfrentar qualquer tipo de problema ou efeito colateral, que possa surgir durante o ensaio, para os participantes;
- 10 - A necessidade da avaliação do benefício-risco ser um acto que se estende ao longo de todo o ensaio e não apenas à avaliação inicial, exigindo, portanto, uma permanente supervisão;
- 11 - A explicitação das condições a respeitar em ensaios clínicos que envolvam menores, nomeadamente a obtenção do consentimento esclarecido dos pais ou do representante legal; ser respeitada a vontade presumível da criança; a criança ter recebido, por parte de pessoal qualificado do ponto de vista pedagógico, informações adequadas à sua capacidade de compreensão sobre o ensaio, os riscos e os benefícios; o respeito pelo desejo explícito da criança que tenha atingido a

idade da razão e, seja capaz de avaliar as informações e de recusar ou de se retirar do ensaio; a proibição de concessão de quaisquer benefícios financeiros; o ensaio comportar benefícios directos para o grupo de doentes e apenas quando necessário para validar as informações obtidas em ensaios de pessoas capazes; os ensaios terem sido concebidos para minimizar a dor, o mal-estar, o medo e qualquer outro risco; o protocolo ter sido aprovado por Comissão de Ética com competência pediátrica;

- 12 - A explicitação das condições a respeitar em ensaios clínicos que envolvam adultos incapazes;
- 13 - A reafirmação que os dados a introduzir na base de dados europeia, após a conclusão do ensaio, só deverão ser feitos após o acordo dos promotores, protegendo assim os direitos empresariais e garantindo a competitividade das empresas farmacêuticas;
- 14 - A obrigação dos Estados Membros informarem previamente o promotor e/ou o investigador antes de suspenderem os ensaios clínicos com medicamentos.

**É nas observações ao documento, emitidas pelo parlamento, que se explanam um conjunto de ideias e de reflexões, que traduzem na sua essência, o pensamento e o delineamento estratégico da investigação clínica na união Europeia, e cujas linhas essenciais assentavam nos seguintes pressupostos:**

- 1 - A importância do sector farmacêutico enquanto indústria europeia altamente inovadora e competitiva;
- 2 - O valor do ensaio clínico enquanto motor de inovação e de melhoria da protecção da saúde;
- 3 - O interesse para a defesa da Saúde Pública e, em particular, para o prolongamento da esperança de vida ao se dispor de fármacos inovadores, seguros e eficazes;
- 4 - O facto dos ensaios clínicos serem um factor fundamental para a avaliação da eficácia e da segurança de novos medicamentos, sendo portanto essencial que eles sejam conduzidos em conformidade com os princípios éticos e científicos. No entanto, a mesma proposta realça que a realização e a condução devem privilegiar a eficiência,



quer no que respeita aos recursos dispendidos, quer à necessidade de se evitarem redundâncias (“estudos meramente repetitivos”);

- 5 - A necessidade de se respeitar o equilíbrio entre as necessidades dos promotores de ensaios/indústria farmacêutica (através da simplificação dos processos burocráticos e do respeito pelos prazos) e a necessidade de se protegerem os participantes nos ensaios e a integridade dos dados dos ensaios (condição essencial para que se garanta uma rigorosa avaliação da segurança e da eficácia dos medicamentos);
- 6 - A necessidade de se prever, num futuro próximo, a centralização da autorização dos ensaios clínicos, válida para toda a União Europeia, numa única entidade europeia (Agência Europeia do Medicamento e Comité de Especialidades Farmacêuticas);
- 7 - O interesse marginal que a investigação independente (não promovida pela indústria farmacêutica) tem neste documento, à qual dedica apenas um único momento, que diga-se, ao contrário do que seria de esperar, não se destina a indicar formas de promover a sua realização na União Europeia, mas apenas, e só, a exigir que cumpram os mesmos requisitos que são aplicados à indústria. Este é, a nosso ver, um dos aspectos ideológicos (filosóficos?) importantes e a reter deste documento. Parece-nos que a Comissão Europeia e os seus órgãos não conseguem perceber e compreender o interesse da investigação clínica promovida pelas instituições de Saúde, pelos investigadores e pela Academia. Ao optar por orientar-se quase exclusivamente pelos interesses de um dos actores no processo de investigação clínica, perde a capacidade de definir uma estratégia global que inclua todos os interesses envolvidos na produção de conhecimento na União Europeia, onde se incluíam, não só os interesses da indústria, como todos os outros, incluindo os da comunidade académica e científica.

Dois outros aspectos conceptuais relevantes emergem deste documento:

Um, positivo, ainda que tímido e limitado, diz respeito à exigência dos promotores que para se realizarem ensaios clínicos, em países terceiros, estes, tenham conhecimento das directrizes comunitárias, de modo a poderem aplicá-las de um modo coerente;

O outro, negativo, diz respeito à base de dados europeia para os ensaios clínicos, a qual preconiza a coordenação das informações a nível europeu de modo a permitir simultaneamente a máxima confidencialidade e a protecção industrial. Nesta questão, parece-nos que a União Europeia, relega para segundo plano o interesse dos cidadãos e da comunidade científica e, a sucessiva e reiterada necessidade de se dispor de uma base de dados pública de ensaios clínicos. Este posicionamento é tanto mais incompreensível se tivermos em conta o posicionamento do Comité Internacional de Editores de Revistas “*International Committee of Medical Journal Editors*” e de diversas organizações internacionais, entre as quais se salientam pela sua importância, a Organização Mundial de Saúde<sup>45</sup> e a *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América.

Por exemplo, o Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, em editorial publicado no NEJM, justifica a necessidade de se dispor de um registo público de ensaios clínicos pelo facto de “os indivíduos altruístas voluntariam-se para a investigação porque eles crêem que a sua participação contribuirá para melhorar a saúde de outros, e que a forma de retribuir esse altruísmo e confiança assenta na condução ética de um ensaio e na disponibilização honesta dos resultados”. Referem ainda que um registo público deve, pelo menos, incluir uma explicitação da intervenção e dos comparadores em estudo, a hipótese do estudo, a definição das variáveis primárias e secundárias, os critérios de elegibilidade, as datas chave do ensaio (data de registo, data prevista de início, data do último seguimento, data de encerramento do recrutamento, e data de encerramento do ensaio)<sup>46</sup>.

45 - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP).em <http://www.who.int/ictrp/en/> acedido em 2009.12.26.

46 - De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 2004; 351(12):1250-1251.

Desde 1997 que a A FDA exige o registo público dos ensaios clínicos com medicamentos e dispositivos médicos que se destinem a ser introduzidos no mercado americano<sup>47</sup>.

Por último, uma nota que nos parece relevante no contexto da apresentação deste documento, o facto da discussão das boas práticas clínicas na União Europeia, cujas tradições humanistas foram, aparentemente ultrapassadas por uma lógica que se centra na resolução de interesses particulares e específicos. Era expectável, a nosso ver, que a discussão das boas práticas clínicas não fosse desligada do contexto e do interesse particular em que se insere um determinado tipo de investigação clínica. Desta forma, interessaria que, a Europa, tivesse centrado a sua atenção nas estratégias de investigação clínica destinadas a esclarecer e a resolver os problemas de saúde dos cidadãos europeus. Numa outra dimensão, e associada a essa estratégia, seria certamente apropriado que se conjugasse, essa actividade e definição, com uma visão e uma proposta ética para a investigação clínica europeia. Adquiridas essas duas componentes, teríamos hoje, um instrumento que englobasse a investigação epidemiológica observacional e a experimental, a investigação promovida pela indústria farmacêutica, a investigação académica e a de iniciativa das instituições de saúde, com um único e concreto objectivo, a promoção do bem-estar dos cidadãos europeus.

### PUBLICAÇÃO DA DIRECTIVA

A Directiva n.º 2001/20, de 4 de Abril teve um processo longo de gestação e aprovação.

Já agora, uma pequena nota: o processo de discussão e aprovação no seio do grupo de trabalho do Conselho foi concluído no momento em que Portugal detinha a Presidência da União Europeia.

A Directiva foi publicada no dia 4 de Abril de 2001, foi publicada no Jornal Oficial das Comunidades Europeias no dia 1 de Maio de 2001.

O processo de transposição da Directiva foi complexo e moroso, na medida em que inicialmente se previa a sua transposição através de um Decreto-Lei do Governo.

Todavia, e dado o facto do diploma em questão conter matéria de direitos, liberdades e garantias, a Directiva foi objecto de transposição de Lei da Assembleia da República, a Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

De salientar que a Lei dos Ensaio Clínicos foi aprovada por unanimidade no Plenário da Assembleia da República.

### ALTERAÇÕES RELATIVAMENTE AO REGIME JURÍDICO ANTERIOR

#### O que é que trouxe de novo a Lei n.º 46/2004?

- 1 - Desde logo, a criação de uma Comissão de Ética para a Investigação Clínica, independente, quer do ponto de vista técnico, quer do ponto de vista científico e com competências para a emissão de um parecer único, sempre que se trate de ensaios multicêntricos;
- 2 - A definição de Boas Práticas Clínicas;
- 3 - A definição dos conteúdos da amplitude da avaliação das autoridades competentes e da CEIC;
- 4 - A introdução de prazos de aprovação e de emissão de um parecer ético prévio à realização do ensaio;
- 5 - As definições introduzidas – ensaios, investigador, investigador coordenador, etc;
- 6 - A definição de medicamento experimental, a obrigatoriedade de cumprimento de Boas Práticas de Fabrico; a definição do Circuito do Medicamento Experimental;
- 7 - A definição de equipa de investigação;
- 8 - A rotulagem do Medicamento Experimental;
- 9 - O acesso ao Medicamento Experimental após a conclusão do ensaio;
- 10 - O papel do INFARMED, enquanto autoridade competente que autoriza e supervisiona o ensaio clínico;

<sup>47</sup> - Congresso dos Estados Unidos da América. November 21, 1997 Food and Drug Administration Modernization Act of 1997. Public Law 105-115 105th Congress.



- 11 - A definição e o conceito de alterações substanciais, e o processo de autorização e de emissão de parecer;
- 12 - Os relatórios anuais dos ensaios;
- 13 - Os relatórios de fim de ensaio;
- 14 - A base de dados europeia;
- 15 - As regras de protecção de vulneráveis – menores e incapazes;
- 16 - As regras de seguro obrigatório;
- 17 - A definição da modalidade de obtenção do consentimento informado;
- 18 - As regras de suspensão e de reinício dos ensaios clínicos;
- 19 - A avaliação dos contractos financeiros pelas autoridades e pela CEIC (custos directos e indirectos);
- 20 - A possibilidade dos membros da equipa de investigação pertencentes ao SNS, poderem ser remunerados, de uma forma autónoma, pela actividade de investigação.

**O que não consta, ou foi modificado, explicitamente na nova legislação:**

- 1 - A obrigatoriedade de licenciamento dos centros de investigação privados;
- 2 - A autorização do director de serviço;
- 3 - A obrigatoriedade de se dispor de uma Comissão de Ética;
- 4 - A qualificação profissional dos investigadores – a exclusiva competência dos médicos para a condução de ensaios clínicos;

**O que não está definido na nova legislação:**

- 1 - **O ensaio académico e da iniciativa das instituições de saúde – definição, e especificidades no cumprimento do disposto na directiva (notificação de reacções adversas medicamentosas, seguros, relatórios anuais de segurança);**
- 2 - **Os critérios para a obtenção do consentimento informado em situações de emergência.**

## 2. A CEIC

Como já atrás se referiu, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) é uma emanação da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, já que foi através dela que foi transposta para o ordenamento jurídico nacional a Directiva n.º 2001/20/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados Membros respeitantes à aplicação das boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos de uso humano. Para se compreender em toda a sua extensão o que justificou a proposta legislativa relativa às boas práticas clínicas, teremos de nos socorrer dos elementos (públicos) disponíveis, relativos ao processo legislativo europeu.

Da sua consulta, salientaremos o papel central das Comissões de Ética, dois aspectos: um relativo aos seus objectivos gerais, outro, mais específico, relativo aos aspectos relacionados com as funções e responsabilidades das Comissões de Ética.

**No que respeita aos objectivos gerais da Directiva, julgamos que a proposta inicial do Comité Económico e Social, emitida em 30 de Março de 1998, reflecte e sintetiza aquilo que viria a constituir o corpo essencial da futura directiva, salientando-se os aspectos, que necessitariam de ser harmonizados, nomeadamente:**

- os procedimentos relativos ao início do ensaio;
- a aplicação das normas de boas práticas clínicas;
- a redução da carga burocrática “*red tape*”;
- a protecção dos participantes em ensaios clínicos, baseada na revisão da Declaração de Helsínquia e na Convenção do Conselho da Europa relativa à protecção dos direitos humanos e da dignidade do ser humano;
- a segurança máxima em todo o procedimento a ser obtido *inter alia* pela introdução de um sistema de inspecções;
- um papel mais rigoroso para as Comissões de Ética, fazendo uma distinção clara entre a Comissão de Ética “líder” “*lead*” que emite a opinião relativa à au-

torização do ensaio e, as Comissões de Ética de cada centro de ensaio, que são responsáveis pelo início “*launch*” do ensaio no seu centro; o prazo para emissão deste parecer seria de 30 dias;

- maior rapidez nos procedimentos administrativos necessários ao início do ensaio, os quais devem requerer a opinião de uma autoridade competente e notificados a uma autoridade competente de um Estado Membro, esta teria 30 dias para emitir um parecer negativo, e
- uma troca de informações mais intensa, entre os Estados Membros envolvidos no ensaio<sup>39</sup>.

O processo legislativo de co-decisão, implicou, pela sua própria natureza a participação activa do parlamento europeu (PE), da Comissão (CO) e do Conselho (CE). O texto final da directiva reflecte a influência desses diversos órgãos na sua feitura.

**No que concerne às Comissões de Ética são de realçar as seguintes propostas:**

- o parecer ético único por Estado Membro; aos prazos para a emissão do parecer (PE e CE);
- a obrigatoriedade de notificação dos acontecimentos adversos graves e inesperados (PE);
- a redefinição do papel das Comissões de Ética (estendendo a sua actividade e responsabilidade ao longo do ensaio, desde o início até à sua conclusão) - CE;
- a responsabilidade na avaliação de alterações substâncias (CE), sendo que esta proposta se justificava face às implicações que essas alterações poderiam ter na avaliação de benefício/risco inicial;
- a possibilidade das Comissões de Ética puderem não aprovar centros de ensaio e/ou a possibilidade das Comissões de Ética puderem suspender a sua participação por incumprimento das suas obrigações éticas e regulamentares (CO);
- a afirmação que a União europeia deveria produzir normas de boas práticas clínicas, próprias e específicas, e que essas deveriam ser consignadas em documento próprio (CO).

Do nosso ponto de vista, a Directiva de boas práticas clínicas, abriga quatro aspectos essenciais, que alicerçam uma filosofia e uma prática ética com profundas raízes no humanismo europeu, a saber:

- a) o elevado nível de protecção que é assegurado ao participante do ensaio, delimitando com elevado rigor e precisão os elementos essenciais, que são garante da sua protecção – as modalidades de obtenção do consentimento; a avaliação do benefício/risco; a monitorização da segurança e a obrigatoriedade da cobertura danos. A autonomia, a beneficência e a justiça são preocupações e exigências éticas claramente plasmadas no texto da directiva;
- b) o cuidado com que as pessoas vulneráveis são consideradas enquanto possíveis participantes nos ensaios clínicos; realça-se em particular as relativas aos menores e aos adultos incapazes de consentir. Neste particular, assume-se, conforme proposto pelo Parlamento Europeu na sua segunda leitura, a regra geral de proibição de participação no ensaio clínico de pessoas que não estejam em condições de dar o seu consentimento, a fim de as proteger, sendo que a sua participação, deverá emprestar uma condição tal que ultrapasse e justifique a isenção daquele princípio;
- c) A intervenção dos poderes públicos em todo o ensaio clínico.

Cabe à administração de Saúde a avaliação das tecnologias de saúde (onde se incluem os medicamentos), relevantes para a saúde e a prestação de cuidados de saúde. Nesta conformidade, cabe às autoridades competentes tutelar e controlar a investigação clínica, uma vez que esta pode de uma forma directa ou indirecta, afectar a saúde dos cidadãos<sup>48</sup>. À Autoridade Competente, cabe, neste contexto, autorizar a realização de ensaios clínicos, monitorizar e supervisionar a sua realização, confirmar a veracidade e a conformidade dos seus resultados, monitorizar a segurança do medicamento experimental, supervisionar as instituições onde se realizam os ensaios, e garantir a qualidade do medicamento experimental.

48 - Suárez CAMJ. Critérios ético-legales para la realización de ensayos clínicos. La nueva directiva comunitaria 2001720/CE. Derecho y salud. Vol. 11, Nº. 1, 2003, p. 45-56.



d) a previsão de um modelo que privilegia a troca de informação entre as Autoridades Competentes dos Estados Membros, através da implementação de uma base de dados europeia, de um sistema de inspecções de ensaios clínicos, do “*eudravigilance* de ensaios clínicos” e pela criação de grupos informais de troca de informações sobre ensaios clínicos.

Esta Directiva, constitui-se como o primeiro acto formal de cooperação europeia no domínio dos ensaios clínicos, com medicamentos de uso humano. Preencheu um vazio. A sua aprovação é um acto de oportunidade, que nos garante a abertura de espaços de diálogo e reflexão sobre ensaios clínicos e sobre a ética da investigação clínica na Europa. Em nossa opinião, esta Directiva peca apenas, em dois aspectos: a base de dados europeia, que deveria ser pública, e um outro bem mais significativo, é a total ausência de previsão da necessidade de se dispor de um fórum ético europeu, que se constituísse como um espaço de reflexão ética dos protocolos de ensaios clínicos, que permitisse a discussão e abordagem dos motivos e das justificações para a diversidade de pareceres éticos a nível europeu.

Um interessante comentário a esta Directiva, produzido pelo Professor Walter Osswald, em 2002, antes da transposição desta directiva, que pela sua qualidade e inteligência será de bom-tom lembrar, e que citaremos pelo seu interesse e pelo seu significado “... a Directiva acima referida, que tem por objecto a harmonização das legislações europeias sobre este assunto e a obtenção de maior celeridade na apreciação de projectos de ensaios clínicos. Será bastante marcada a alteração que o sistema actualmente em vigor irá sofrer, já que a Directiva é claramente centralizadora e uniformizadora, retirando competências às Comissões de Ética. Embora não o afirme explicitamente, o modelo que propõe é o de uma única Comissão de Ética por país europeu; impõe a emissão de um parecer único, por país, acerca de ensaios multicêntricos e a observância de prazos muito curtos”<sup>49</sup>.

Como já se referiu, a Directiva n.º 2001/20/CE foi transposta para o ordenamento jurídico nacional através da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto.

Com a entrada em vigor desta lei, é criada uma Comissão de Ética, de âmbito nacional, a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

A CEIC, assume, nesta norma legal os atributos definidos pela Directiva para uma Comissão de Ética, isto é, “um organismo independente, dotado de independência técnica e científica, constituído por profissionais de saúde, e outros, incumbido de assegurar a protecção dos direitos, da segurança, do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, e de garantir a mesma junto do público, a quem compete, em regra, emitir o parecer único”<sup>50</sup>.

A CEIC é constituída por um conjunto de personalidades com reconhecida experiência profissional nas áreas da bioética, da medicina, das ciências farmacêuticas, da farmacologia clínica, da enfermagem, da bioestatística, jurídica e teológica e outras, que garantam os valores culturais e morais da comunidade<sup>51</sup>. Estes membros são nomeados por despacho do ministro da Saúde, sendo o seu mandato de três anos.

### Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)

- Entidade independente (técnica e cientificamente)
- Âmbito nacional
- Composição multidisciplinar
- Assegurar a protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes

#### Figura 1 – A CEIC

Ao criar uma estrutura de âmbito nacional, o legislador procurava dotar o sistema de uma solução estrutural e funcional que garantisse de uma forma inequívoca o cumprimento dos desígnios da Directiva – no que respeita à emissão de um parecer único, à perícia e independência na avaliação, e ao acompanhamento dos ensaios clínicos, e que si-

49 - Osswald W. Nota Importante a Ensaios Clínicos Decreto Lei n.º 97/94 de 9 de Abril em Documentação. In: Neves MC, coord. Comissões de Ética: das bases teóricas à actividade quotidiana. 2ª ed. rev. Ponta Delgada: Centros de Estudos de Bioética / Pólo dos Açores; 2002:p. 577.

50 - Lei 46/2004 de 19 de Agosto art.º 2º

51 - Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro. Aprova a composição, funcionamento e financiamento da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Artigo1.

multaneamente assegurasse a protecção dos direitos, segurança e bem-estar dos participantes de ensaios.

É na constituição da CEIC que, no essencial, assenta a reformulação da arquitectura e do funcionamento do sistema de apreciação ética da investigação clínica, em Portugal.

É, de facto, este órgão que vai transformar de uma forma radical o sistema vigente até à publicação da Lei n.º 46/2004, de 19/08, e que residia num poder de decisão local, que se cingia exclusivamente à instituição em que era produzido, para um sistema centralizado, orientado para o ensaio e cuja abrangência envolve todo o sistema de Saúde.

**« Sistema Anterior**

- Parecer Institucional
- Aplicável apenas à Instituição Hospitalar

**« Novo Sistema**

- Parecer centralizado (CEIC)
- Orientado para o EC
- Todo o Sistema de Saúde (Ambulatório; Hospitalar)

**Figura 2 – Pré e Pós-Lei 46/2004**

Poder-se-iam imaginar outras arquitecturas e outros modelos funcionais que permitissem concretizar o disposto na Directiva quanto à emissão de um único parecer ético.

A opção do legislador foi por este modelo de Comissão de Ética, no que foi acompanhada por conselho dos peritos envolvido na discussão, opção esta que foi também corroborada pela APIFARMA (Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica) ao confirmar a sua preferência por este formato<sup>52</sup>.

A aprendizagem que fizemos ao longo destes cinco anos, permite-nos crer que esta foi a forma mais adequada de concretizar aquele desiderato, sendo a que mais garantia tem dado, quer no que respeita à independência dos interesses envolvidos na realização de um ensaio, quer quanto ao profissionalismo com que esse trabalho é executado, quer ainda, no rigor, isenção e transparência com que tem sido executado. Qualquer outro modelo dificilmente conseguiria cumprir com todas estas premissas e garantir, ao mesmo tempo, a qualidade e a eficiência na sua gestão.

Para a concretização dos seus objectivos, a CEIC dispõe de uma estrutura constituída pelo Plenário, a Comissão Executiva, acessória especializada e um secretariado de apoio (Figura 3).



**Figura 3 – Estrutura da CEIC**



O Plenário da CEIC. É o órgão soberano, é a esta instância, cabendo-lhe, enquanto órgão colegial deliberar sobre os pedidos de pareceres, de alterações substanciais ao ensaio, cabendo-lhe ainda deliberar sobre quaisquer outros assuntos que digam respeito à CEIC.

O plenário reúne ordinariamente uma vez por mês, o que acontece, normalmente, na segunda sexta-feira de cada mês.

A Comissão Executiva é constituída por até nove membros, incluindo o Presidente e o Vice-presidente; cabe-lhe assegurar a eficiência dos pedidos de parecer, coordenar a articulação com as CES, promover a implementação de um sistema de qualidade, promover formação em investigação clínica, assegurar a articulação com o INFARMED, e os restantes interessados. A Comissão Executiva reúne ordinariamente uma vez por semana.

Para além destes órgãos a CEIC possui ainda, um órgão de assessoria técnica destinado a responder a necessidades específicas e especializadas, sempre que se justifique. Constituem, neste momento, esse corpo de especialistas de uma forma permanente, um especialista em bioestatística e um jurista.

Um secretariado de apoio, constituído por técnicos especializados e pessoal administrativo, suporta as actividades da CEIC. Este secretariado é assegurado pelo INFARMED.

**No que respeita aos pareceres, compete à CEIC, nos termos dessa lei:**

- a) avaliar de forma independente os aspectos metodológicos, éticos e legais dos ensaios que lhe são submetidos;*
- b) monitorizar a execução dos ensaios, em especial no que diz respeito aos aspectos éticos e à segurança e integridade dos participantes;*
- c) emitir parecer sobre a alteração, suspensão ou revogação da autorização concedida para a realização do ensaio;*
- d) prestar todas as informações e esclarecimentos sobre os pedidos que lhe forem apresentados;*

*e) assegurar a participação de peritos independentes na avaliação dos pedidos que lhe são remetidos, sempre que tal se revele necessário;*

*f) assegurar o acompanhamento do ensaio desde o seu início até à apresentação do relatório final.*

## **2.1. A Actividade da CEIC**

A CEIC, iniciou formalmente a sua actividade em Janeiro de 2005, com a publicação da Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro que regulamenta a sua composição, funcionamento e financiamento.

No domínio da estrutura, após a publicação da referida Portaria procedeu-se à operacionalização das suas instalações, à aquisição de equipamento e à selecção de pessoal para o secretariado de apoio.

Durante o primeiro semestre do ano, elaboraram-se os instrumentos de apoio à gestão da CEIC - organograma, regulamentos e procedimentos normativos.

Foram ainda constituídos diversos grupos de trabalho, com a finalidade de elaborar documentos que permitissem a adopção de outros procedimentos operativos normalizados, e documentos que designaríamos por “documentos doutrina”, designadamente sobre circuito do medicamento experimental; articulação CEIC-CES; Sistema de Gestão e Informação da CEIC; Planos de formação CEIC; Bolsas de Peritos; Modelo Padronizado de avaliação de pedidos de parecer de protocolos de ensaios clínicos; Modelo Padronizado para a Avaliação de Pedidos de alteração; Política de Informação da CEIC com a finalidade de se dispor de instrumentos de reflexão programáticos e de apoio à gestão.

Muitos destes instrumentos constituem-se ainda hoje como pilares essenciais na actividade da CEIC, de que são exemplos: o Regulamento Interno da CEIC (aprovado pela Ministro da Saúde); os planos de formação anual da CEIC que têm sido escrupulosamente cumpridos; os procedimentos normalizados de avaliação; os procedimentos de gestão dos processos dos pedidos de parecer; as propostas de alteração às Instruções aos Requerentes.

Em 2006, face ao elevado número de processos em que persistiam dúvidas relativas às respostas às objecções da CEIC, dadas pelos promotores, foi decidido introduzir um mecanismo de audição dos promotores e investigadores coordenadores que permitisse o esclarecimento directo e imediato dessas questões. Este mecanismo, ainda que não previsto na lei, traduziu-se num poderoso instrumento de agilização dos procedimentos, promovendo, em simultâneo, a transparência, a qualidade e a isenção dos procedimentos na CEIC.

Ainda neste ano, foram introduzidas algumas alterações aos procedimentos da CEIC, em particular no que concerne às suas relações com as CES.

**Assim, são adoptados três mecanismos complementares de informação** <sup>53</sup>:

- 1 - Foram adoptados procedimentos com vista à imediata informação às CES dos processos entrados na CEIC, e solicitada a sua apreciação;
- 2 - Às Comissões de Ética envolvidas foi dado conhecimento do teor das deliberações da CEIC relativas aos pedidos de parecer (favoráveis e desfavoráveis, incluindo, neste caso, a respectiva fundamentação).

Em 2007, foi elaborada uma estratégia de informação e comunicação CEIC, garantindo a prossecução dos objectivos de melhoria da eficiência gestonária, de transparência e informação.

A página da Internet da CEIC ( [www.ceic.pt](http://www.ceic.pt) ) foi um dos instrumentos dessa estratégia. Esta página disponibiliza informação diferenciada ao público, aos membros da CEIC, aos promotores e aos membros das CES<sup>54</sup>.

Em 2008, iniciou-se a implementação de um sistema de gestão integral dos procedimentos da CEIC que permitirá uma gestão mais racional e eficiente dos procedimentos de avaliação dos novos pedidos de parecer, das alterações substanciais, dos relatórios de segurança anuais, e dos relatórios de fim de ensaio<sup>55</sup>.

Durante estes primeiros cinco anos realizaram-se diversas reuniões com os diversos interessados: empresas farmacêuticas; promotores académicos e de instituições de saúde; associações de doentes e associações representativas do sector, investigadores e comissões de ética para a Saúde.

A CEIC tem participado activamente em seminários, cursos e actividades lectivas (pré e pós-graduado) – Faculdade de Medicina de Lisboa da Universidade Clássica, Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, Faculdade de Farmácia de Lisboa; Faculdade de Ciências de Lisboa, Faculdade de Direito de Coimbra; Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

A CEIC promoveu em conjunto com o INFARMED reuniões com as CES em 2006 no Porto, Lisboa e Coimbra.

A CEIC esteve presente nas jornadas Nacionais das Comissões de Ética para Saúde, a convite dos organizadores, Direcção Geral de Saúde e Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de São João.

## 2.2. Actividade Pedidos de Parecer e de Alterações Substanciais

Da análise dos dados relativos à actividade da CEIC durante os últimos anos, pode constatar-se, numa perspectiva quantitativa, que os pedidos de parecer não têm sofrido variações significativas.

As alterações substanciais têm tido um peso significativo; aliás, o volume de alterações tem sido objecto de intenso debate a nível internacional, que tem envolvido quer as autoridades competentes, quer os promotores<sup>56</sup>. Os factores que as determinam são diversos e reflectem quer a diversidade de ambientes e contextos em que se desenvolve a investigação clínica, quer a uniformização dos procedimentos adoptados para a sua gestão, nomeadamente os que decorrem da interpretação das disposições legais europeias em vigor ( Figuras 4, 5 e 6).

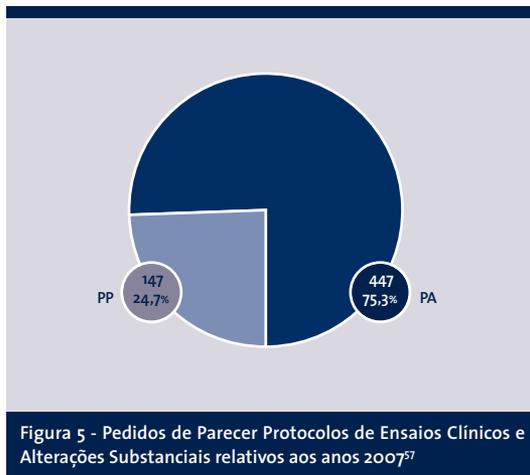
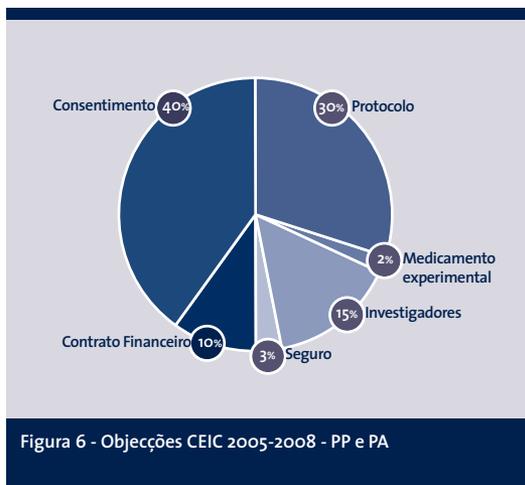
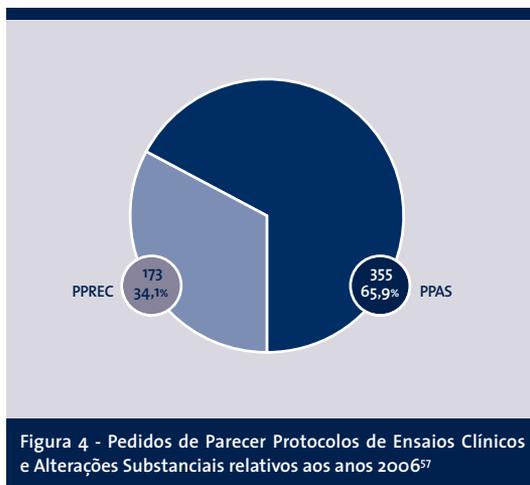
53 - CEIC. Relatório Anual de Actividades da Comissão de Ética para a Investigação Clínica relativo ao ano 2006. CEIC. Lisboa.

54 - CEIC. Relatório Anual de Actividades da Comissão de Ética para a Investigação Clínica relativo ao ano 2007. CEIC. Lisboa.

55 - CEIC. Relatório Anual de Actividades da Comissão de Ética para a Investigação Clínica relativo ao ano 2008. CEIC. Lisboa.

56 - Smith A. The impact of the EU Clinical Trials Directive – a report from the ICREL conference. CR Focus, Feb 09:20;2 ,25-28





### A análise qualitativa

Uma análise realizada pela CEIC, relativa às suas objecções, permite-nos identificar as áreas onde as objecções são mais frequentes.

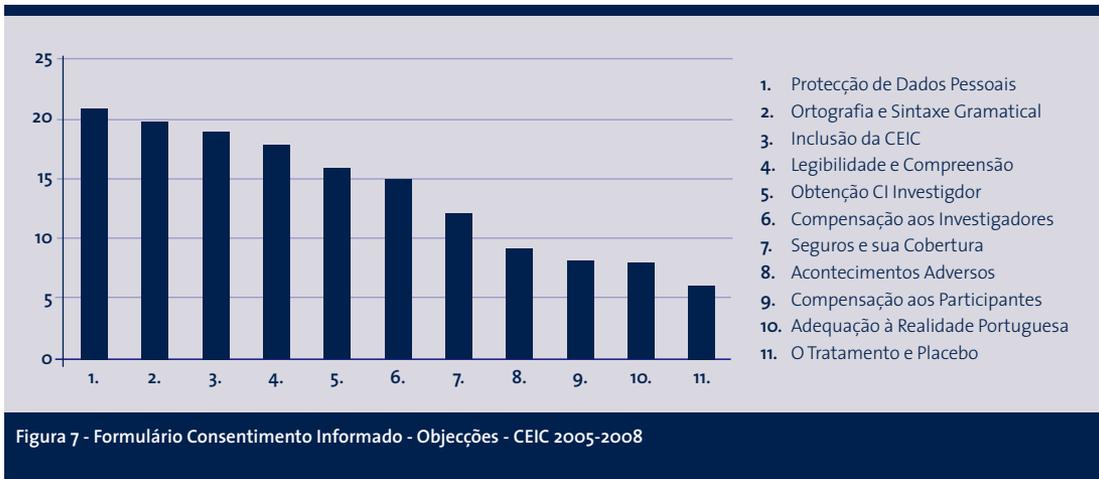
Como se pode verificar cerca de 2/3 das objecções da CEIC, no período de 2005 a 2008, referiam-se ao consentimento e ao protocolo, e com menor expressão aos termos do contrato financeiro, aos investigadores e aos termos do seguro (Figura 6).

Pela sua importância, salientam-se as objecções ao consentimento e as objecções relativas à equipa de investigação.

Nas objecções ao formulário de consentimento e à folha de informação ao doente, realçam-se, pela sua frequência, as relativas à ortografia e sintaxe gramatical, à legibilidade, à inadequação à realidade portuguesa e à protecção dos dados pessoais. Um dos aspectos mais críticos na avaliação dos processos de ensaios clínicos diz respeito ao acesso às fichas clínicas dos doentes por agentes externos à equipa de investigação e sua compatibilidade com a legislação portuguesa que regula esta matéria (Figura 7).

Parte destas objecções, em particular as que se referem à língua portuguesa e à adequação à realidade portuguesa, são, provavelmente, reflexo da deslocalização dos centros de decisão e da crescente transferência das actividades de investigação das delegações locais, das companhias internacionais e multinacionais, para empresas prestadoras de serviços.

As outras objecções prendem-se com aspectos de adaptação à realidade e à doutrina da CEIC no que concerne à informação que deve constar da folha de consentimento informado.



As justificações mais prevalentes para a emissão de pareceres desfavoráveis, durante este período, relacionaram-se, por ordem de frequência, com a pertinência do ensaio; a equipolência clínica; o benefício/risco; a validade da variável primária; o comparador activo e ou a utilização de um braço placebo, e finalmente com os critérios de elegibilidade propostos.

### 2.3. Relações Internacionais

A CEIC entende que a cooperação europeia entre Comissões de Ética da Investigação é uma das potencialidades que interessaria aprofundar. Desde sempre, temos procurado integrar-nos nos diversos fóruns que têm sido constituídos a nível europeu.

#### FÓRUM EUROPEU DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS

Numa primeira fase, desenvolvemos algum trabalho e alguma cooperação com o Fórum Europeu de Boas Práticas Clínicas (EFGCP), entidade que congrega diversos interesses neste domínio, da indústria às Comissões de Ética de diversos países passando por associações de doentes e organizações de apoio a estudos académicos. Nesta organização, temos participado activamente em diversas das suas iniciativas, em particular, as de especial interesse para a CEIC.

Participámos em grupos de trabalho relativos à implementação de sistemas de garantia de qualidade em Comissões de Ética da Investigação; à investigação clínica em pediatria e no grupo relativo à definição dos sistemas de acreditação e de formação dos membros das CEIC.

Com uma periodicidade anual contribuímos para a publicação da EFGCP relativa às Comissões de Ética Europeias<sup>58,59</sup>.

#### REDE EUROPEIA DE COMISSÕES DE ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

A EUREC é uma rede de redes nacionais e de associações de Comissões de Ética da Investigação na Europa. A rede tem por objectivo o desenvolvimento de elevados padrões de qualidade nos ensaios clínicos de modo a que se protejam os sujeitos de investigação. Os membros da EUREC comprometem-se a desenvolver esta rede para facilitar trocas de conhecimento, de saberes e de informação, disseminar materiais formativos entre os seus membros e a realizar investigação relativa às características da investigação clínica desenvolvida em seres humanos.

As actividades EUREC têm sido financiadas pela Comissão Europeia desde a sua criação em 2005 tendo finalizado o financiamento em Dezembro de 2009.

<sup>58</sup> - The European Forum for Good Clinical Practice. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2007;21:1-113.

<sup>59</sup> - The European Forum for Good Clinical Practice. The procedure for the ethical review of protocols for clinical research projects in the European Union. Update of the Report, as of 2009 em [http://www.efgcp.be/Downloads/EFGCPRportFiles/Flow%20Chart%20Portugal%20\(revised\)%2008-03-01.pdf](http://www.efgcp.be/Downloads/EFGCPRportFiles/Flow%20Chart%20Portugal%20(revised)%2008-03-01.pdf) acedido em 2010.10.11



Neste momento, está em processo de candidatura a financiamento europeu, um novo projecto relativo ao desenvolvimento das redes europeias de Comissões de Ética da Investigação Clínica, com a designação de EURECNET (*European Research Ethics Committes' Network*).

O Project EURECNET tem como objectivo central o desenvolvimento da rede de Comissões de Ética de Investigação Clínica já existente (EUREC).

Os objectivos específicos do EURECNET, incluem:

- a criação de uma infra-estrutura de suporte às Comissões de Ética da Investigação Clínica (incluindo a institucionalização da rede europeia e a criação de um secretariado) que promova a cooperação e a troca de informações;
- a implementação de um sistema de partilha de informação entre as Comissões de Ética da Investigação a nível Europeu;
- a recolha e a avaliação de materiais de formação para os membros das Comissões de Ética de Investigação no sentido de se garantir a melhoria da qualidade na avaliação dos projectos de investigação;
- apoiar a criação de redes nacionais de Comissões de Ética;
- identificar problemas éticos emergentes no sentido de se desenvolverem soluções comuns para os desafios colocados pelas novas tecnologias e metodologias científicas.

Este projecto aguarda decisão da Comissão quanto ao seu financiamento decorrendo neste momento, os procedimentos para a sua concretização. A CEIC foi convidada a colaborar neste projecto.

#### 2.4. Avaliação Global

A actividade da CEIC, nos últimos cinco anos, tem sido globalmente positiva, realçando-se em particular o rigor, a isenção e a transparência no processo de avaliação dos pedidos de parecer e a permanente procura no cumprimento dos prazos de avaliação. Esta apreciação não sobreleva a preocupação pri-

meira que tem presidido e orientado a actividade da Comissão, e que pode bem ser resumida ao citarmos Barros Veloso<sup>60</sup> :

“É a observância dos princípios éticos e científicos das boas práticas clínicas que constitui a garantia da *protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade desses ensaios*. Este é um objectivo que se sobrepõe a todos os outros e que se encontra amplamente assegurado pela composição multidisciplinar da CEIC, pela competência dos seus membros na área dos ensaios clínicos e da bioética, pela sua independência técnica e científica e pelo processo de decisão adoptado na emissão de pareceres”: cada protocolo é distribuído a um perito da CEIC, sendo as suas conclusões previamente apreciadas pela Comissão Executiva; finalmente, os pareceres dos peritos e respectivas conclusões são discutidos na sessão plenária, que elabora um parecer final que é depois submetido a votação final” pelo plenário da CEIC.

Existem, no entanto, aspectos a necessitar de melhorias e aqui julgamos ser necessário salientar os relativos à adopção de um sistema de garantia de qualidade da CEIC, à monitorização dos ensaios, ao aprofundamento da relação com as CES e por último, os aspectos doutrinários.

### 3. Ética da Investigação Clínica em Portugal

A legislação portuguesa relativa à ética da Investigação e à protecção dos sujeitos de investigação está incluída em diversos documentos legais, de índole diversa, dos quais salientamos alguns deles:

- o Decreto - Lei n.º 97/95, de 10 de Maio, regulamenta as comissões de ética para a saúde;
- a Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina, ratificada pelo Decreto do Presidente da República n.º 1/2001, de 3 de Janeiro; tem como objectivo a protecção do

60 - Barros Veloso A. Comentário Final em Relatório Anual de Actividades da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, relativo ao ano 2005. CEIC. Lisboa.

ser humano na sua dignidade e identidade, e a garantia a toda a pessoa, sem discriminação, do respeito pela sua integridade e de todos os outros direitos fundamentais face às aplicações da biologia e da medicina;

- a Lei 46/2004 de 19 de Agosto, transpõe, como se disse a Directiva 2001/20/CE relativa aos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano;
- a Lei 12/2005 de 26 Janeiro, relativa à informação genética e informação pessoal que tem como objecto definir o conceito de informação de saúde e de informação genética, a circulação de informação e a intervenção sobre o genoma humano no sistema de saúde, bem como as regras para a colheita e conservação de produtos biológicos para efeitos de testes genéticos ou de investigação;
- o Decreto-Lei n.º 12/2007, de 2 de Abril, estabelece os princípios e directrizes de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos;
- Decreto -Lei n.º 145/09, de 17 de Junho, relativo aos dispositivos médicos, que no seu preâmbulo, refere que se procedeu, ainda, à disciplina da investigação clínica de dispositivos médicos de acordo com as alterações introduzidas pela Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro, e também através da adaptação dos princípios éticos constantes do regime jurídico dos ensaios clínicos de medicamentos de uso humano à investigação clínica de dispositivos médicos;
- a Lei 67/98 de 26 de Outubro, relativa à protecção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados.

Não sendo extensiva a lista de legislação que impende sobre a investigação clínica e a protecção dos dados pessoais, pode depreender-se, a nosso ver, que na legislação e no normativo nacional não dispomos de um documento legal ou normativo que

acondicione os princípios gerais que devem reger a ética da investigação clínica com seres humanos.

De facto, noutros países, como o Canadá, a França, O Reino Unido e a Austrália, existem normas de orientação transversais relativas à investigação clínica com seres humanos, onde se procuram enquadrar todos os aspectos relativos às boas práticas de investigação e à protecção dos participantes da investigação. A sua elaboração e a sua concretização seria, certamente, uma oportunidade para que todos pudessemos reflectir sobre estas matérias, e com isso conseguirmos definir um quadro conceptual assente nos nossos valores e princípios enquanto cidadãos deste País.

## 4. Relação CEIC – CES

A Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, expressa e define um quadro em que assenta a articulação formal entre as CES e CEIC, nomeadamente nas alíneas q) e r) do art.º 2º, onde se refere que as CES podem ser solicitadas a emitir parecer pela CEIC, e que nessa circunstância passam ser designadas por Comissões de Ética Competente. Tal parecer, pode inferir-se; depende da definição dos requisitos humanos que as Comissões de Ética para a Saúde devem reunir para estarem habilitadas a emitir parecer.

**Ora, no contexto da CEIC, o órgão a quem, de facto, estão especialmente atribuídas as competências para a definição dessa articulação é a Comissão Executiva da CEIC, a portaria 57-2005 de 20 Janeiro, no seu artigo 3º, define as competências específicas da Comissão Executiva do seguinte modo:**

- d)** coordenar a articulação com as CES, em conformidade com o previsto na Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto;
- e)** promover a implementação e certificação de um sistema de gestão de qualidade da CEIC e das CES, bem como monitorizar a sua actividade;
- f)** promover junto dos membros das CES a formação específica em investigação clínica.



A relação CEIC- CES é, aliás, uma das razões que justifica a realização deste seminário, e é provavelmente uma das áreas onde haverá maior necessidade de se investir significativamente num futuro próximo.

A CEIC procurou desenvolver um conjunto de actividades destinadas a garantir o acesso à informação essencial da CEIC, nomeadamente o que respeita aos pedidos de parecer e às alterações substanciais.

A CEIC promoveu em Lisboa, Porto e Coimbra reuniões com as CES, e participou em todas as reuniões anuais promovidas pela Direcção Geral de Saúde, onde expôs a sua opinião acerca do relacionamento entre a CEIC e a CES.

**Muitas serão as razões que poderão justificar estas dificuldades. Mas, para além das limitações próprias dos recursos disponíveis (quer humanos, quer materiais) não serão alheios a estes factos outros factores que interessaria realçar:**

- as competências da CEIC, no contexto da investigação clínica, são relativamente limitadas e reduzem-se aos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, deixando, portanto, de fora, uma enorme diversidade de metodologias de investigação clínica.
- a definição de um sistema de garantia de qualidade ao nível das CES, aplicável apenas aos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, é, por si só, discutível. Um sistema de garantia de qualidade, por definição, deve ser um sistema integral que englobe todas as actividades de um determinado sector. Ora, assim sendo, é difícil de conceber um sistema de garantia de qualidade, ainda que tal seja possível, apenas e exclusivamente dedicado a uma determinada tecnologia de Saúde.
- a formação específica dos membros da CES não pode ser dissociada da definição das competências, aptidões e funções que estas devem desempenhar no contexto dos ensaios clínicos. E, não dispomos ainda de resposta para esta questão.

## 4.1. Oportunidades de Melhoria

### 4.1.1. Sistemas de garantia da qualidade

Nos termos da alínea e) do artº 3º da Portaria 57/2005 cabe à Comissão Executiva da CEIC “promover a implementação de um sistema de gestão de qualidade da CEIC e das CES, bem como monitorizar a sua actividade”<sup>61</sup>.

A qualidade pode definir-se como “propriedade que permite avaliar, apreciar, segundo uma escala de valores”<sup>62</sup>.

A implementação de sistemas de qualidade e a sua aplicação ao meio empresarial destinava-se a melhorar a sua competitividade e a satisfação dos seus clientes. Esta visão foi posteriormente estendida aos serviços públicos que procuravam dessa forma adoptar mecanismos de melhoria da qualidade dos serviços prestados e da satisfação dos seus clientes. Também, como é natural, esse conceito tem vindo a ser proposto para as Comissões de Ética da Investigação Clínica como garante da qualidade do trabalho desenvolvido na protecção dos sujeitos participantes na investigação, no assegurar a credibilidade, idoneidade e isenção do processo de apreciação e de monitorização da investigação clínica.

O sistema de avaliação da qualidade, tem como objectivos a implementação de um sistema de melhoria contínua da qualidade do trabalho produzida pelas Comissões de Ética de Investigação. “O sistema de garantia de qualidade pode permitir”<sup>63</sup>:

- uma atenção mais cuidada ao trabalho desenvolvido e sua contínua melhoria;
- o estabelecimento de mecanismos de detecção, prevenção e correcção de incidentes e/ou de não conformidades;
- o estabelecimento de indicadores, e a medição de objectivos que facultam o conhecimento do funcionamento da Comissão, constituem-se como ferramentas imprescindíveis na análise e promoção do desenvolvimento do trabalho desenvolvido;

61 - Ministério da Saúde. Portaria 57/2005 de 20 de Janeiro.

62 - Casteleiro, J. M. (Coord.) 2001 — Dicionário da Língua Portuguesa Contemporânea, Lisboa, Academia das Ciências de Lisboa e Editorial Verbo Faria, M. I.; Pericão, M. G. 2008 — Dicionário do Livro, Coimbra, Almedina.

63 - Hinjós MG. Tomás Al. Torres AP. Pablo LC. Implantación de un sistema de gestión de calidad en los comités éticos de investigación clínica. La experiencia de Aragón. ICB digital. 2007; 47:2-12.

- a sistematização da gestão de documentos, identificando aqueles que são imprescindíveis e estabelecendo regras claras para a sua distribuição, arquivo e conservação;
- permitem conhecer o ponto de vista de todos os envolvidos na investigação clínica, o que se tem demonstrado como um dos elementos básicos para a melhoria do funcionamento das Comissões de Ética;
- a certificação supõe um reconhecimento público da qualidade do trabalho realizado, e como tal é uma motivação importante para os membros da CEIC”.

A implementação de um sistema de gestão da qualidade poderá não passar necessariamente por um processo formal de aplicação das normas ISO, como é o caso da CEIC da Andaluzia que acabamos de referir. De facto, as orientações das diversas normas internacionais e de algumas autoridades nacionais quanto ao funcionamento das Comissões de Ética, são explícitas e claras, quanto aos modelos e regras de funcionamento que devem ser adoptados. No Reino Unido, na Austrália, no Brasil, e noutros países são definidos os padrões a que devem obedecer as Comissões de Ética (v.g: propósito e missão; funções, composição, obrigações dos membros; regras para a submissão de protocolos para a emissão de pareceres e procedimentos operativos normalizados), cabendo depois às Comissões de Ética da Investigação Nacionais a verificação da conformidade do funcionamento e a certificação das Comissões de Ética para Investigação Clínica (v.g “*Human Research Protection Program* dos EUA *acreditation*” – avalia a qualidade e o nível de protecção que a organização assegura aos sujeitos de investigação<sup>64</sup>).

#### 4.1.2. Monitorização

A legislação europeia e o normativo associado referem-nos que a investigação clínica com medicamentos de uso humano só pode ser realizada se for previamente obtido parecer positivo pela CEIC ou por uma Comissão de Ética competente.

Da leitura e a interpretação da referida legislação podemos inferir que a responsabilidade da CEIC não termina, nem se esgota com o parecer inicial, antes se prolonga durante todo o ensaio clínico, abrangendo actividades tão díspares e complexas, como as relativas aos acontecimentos adversos, às alterações substanciais (segurança e alterações que possam influenciar os resultados dos ensaios), aos relatórios anuais de segurança e aos relatórios finais de ensaio. Se tivermos, no entanto, em consideração os termos do disposto na alínea 1) do artigo 5º e o conjugarmos com o disposto no número 4 do mesmo artigo, poderemos facilmente concluir que a avaliação de benefício/risco no contexto de um ensaio clínico é uma actividade permanente e continuada. O legislador entendeu mesmo afirmar essa responsabilidade relativa à CEIC, e fê-lo de uma forma imperativa e inequívoca na alínea f), do ponto 7) do artigo 18º: “Assegurar o acompanhamento do ensaio desde o seu início até à apresentação do relatório final”<sup>65</sup>. Não nos define, no entanto, a extensão e os limites desta monitorização. Nesta circunstância, socorremo-nos das reflexões de Weijer, Shapiro<sup>66</sup> e outros, no sentido de procurarmos explicitar a abrangência do conceito de monitorização e das actividades que lhe estão associadas.

No entendimento destes autores o papel das Comissões de Ética da investigação relativamente à monitorização envolve as seguintes categorias de actividades:

- a) revisão anual;
- b) monitorização do processo de consentimento;
- c) monitorização da aderência ao protocolo;
- d) monitorização da integridade dos dados.

A revisão anual, prevista aliás na nossa legislação, destina-se a avaliar o perfil de segurança do medicamento experimental, devendo para tal recorrer aos relatórios anuais de segurança, aos relatórios periódicos das comissões de monitorização de segurança e, quando for o caso, às notificações dos acontecimentos adversos reportados pelo promotor.

64 - Association for the Accreditation of Human Research Protection Programs. Accreditation – Overview documents. AAHRPP em <http://www.aahrpp.org/www.aspx?pageID=158513541> acedido em 2009.01.03.

65 - Lei 46/2004, relativa ao regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano. Artº18º.

66 - Weijer C, Shapiro S, Fuks A, Glass KC, Skrutkowska M. Monitoring clinical research: an obligation unfulfilled. CMAJ 1995;152:1973-80.



Anne Wood, Christine Grady e Ezekiel Emanuel<sup>67</sup>, num relatório apresentado ao Conselho de Bioética do Presidente dos Estados Unidos, em 2000, referem um outro conjunto de tarefas, neste domínio, que cabem às Comissões de Ética para a Investigação. Trimestralmente, segundo eles, deveria ser colhida informação sobre o grau de concretização do ensaio: 1) o número de pessoas recrutadas e incluídas no ensaio, estratificadas por idade, sexo e raça; 2) o número de participantes em cada ensaio; 3) o número de participantes retirados do ensaio e as razões para essa retirada; 4) o número de participantes que retiraram o seu consentimento; 5) o número de participantes com acontecimentos adversos de grau III ou IV e com acontecimentos adversos inesperados; 6) o número de pessoas que morreram no estudo e quais as mortes atribuídas à investigação.

A monitorização do processo de consentimento aplicar-se-ia em especial aos ensaios que envolvam um risco maior que o mínimo, aos ensaios que envolvam populações vulneráveis (menores; não competentes). Segundo estes autores, a FDA, num estudo realizado entre 1977 e 1988, encontrou deficiências em 51% dos processos de obtenção do consentimento. A adopção de estratégias que aliem as intervenções de natureza pedagógica e as auditorias conseguiram reduzir a incidência de consentimento inadequadamente obtidos de 18,5% para 3,9%.

A necessidade de dispor de um membro da Comissão de Ética no momento da obtenção do consentimento pode ter especial justificação nos ensaios clínicos com riscos acrescidos em populações vulneráveis.

A monitorização do cumprimento do protocolo, pelos investigadores, é um dos aspectos fundamentais na condução de um ensaio. As violações ao protocolo não são de facto infrequentes, e colocam por vezes problemas difíceis de resolver. Nestas circunstâncias, a disponibilidade dos membros das Comissões de Ética e o aconselhamento da melhor atitude a tomar face a esses problemas, é desejável. Esta é uma das actividades que mais pode contribuir para garantir a integridade do ensaio e a credibilidade e confiança dos cidadãos na investigação clínica.

A monitorização da integridade dos dados do ensaio é uma actividade que só pode ser realizada no local onde decorre o ensaio, exige a verificação dos dados, inscritos nos cadernos de recolha de dados face aos designados dados fonte. Esta actividade, como é natural, é habitualmente realizada pelas empresas farmacêuticas (monitores e auditores) e pelas autoridades competentes do medicamento. Esta obrigação não é, no entanto, um exclusivo daquelas entidades, às Comissões de Ética de Investigação, cabe também essa função que lhes é atribuída, quer pela função social que as Comissões de Ética perseguem na investigação enquanto garantes da integridade da investigação, quer por imposição legal e normativa.

#### 4.1.3. Formação

No domínio da bioética e, em particular no da ética da investigação clínica existe, em Portugal, uma oferta formativa de qualidade em diversas Universidades Portuguesas, que se constituem como pólos de interesse no domínio da formação e da investigação nesta área.

No domínio da formação, para além das Jornadas da CEIC, cuja periodicidade ainda não está estabelecida, o acesso às acções de formação promovidas mensalmente pela CEIC poderiam, de alguma forma, complementar as necessidades de formação dos membros da CEIC.

Saliente-se no que seria apropriado, no contexto da definição de um quadro de referência para as Comissões de Ética de Investigação Clínica, que se definisse o quadro de competências e aptidões relativos aos membros das Comissões de Ética e, com base nessa definição, se projectassem modelos de formação básica e avançada.

À CEIC, caberia garantir e promover o acesso à formação básica em ética da investigação clínica e a promoção e apoio às iniciativas de formação avançada, promovidas, por exemplos, pelas Universidades Portuguesas.

67 - Wood A, Grady C, Emanuel EJ. The crisis in human participants research: Identifying the problems and proposing solutions. (June 2003) em <http://www.bioethics.gov/background/emanuelpaper.html>. acedido em 2006.08.19.

#### 4.1.4. Redes de Comissões de Ética

Os passos para a criação de uma “rede interactiva de CES”, de nível nacional, dificilmente serão dados por geração espontânea. A noção de rede interactiva, no sentido neuronal, implica, desde logo, que haja um núcleo gerador que receba o mandato de a iniciar e de a manter. Uma “rede de CES”, assente numa plataforma digital, que pode começar por ser a simples troca de mensagens de correio electrónico e eventualmente estender-se a meios mais sofisticados, deve ser encarada como uma oportunidade para a troca de experiências, o conhecimento mútuo das actividades e de documentos emitidos. A interactividade deveria significar também a exploração de potenciais acções de formação virtuais, sem necessidade de deslocação física.

O debate sobre a própria “rede de CES”, envolvendo os seus membros, é, só por si, o embrião dessa rede mas, duvida-se que possa ser frutuoso se não forem dados sinais políticos, de nível superior – não necessariamente legislativos ou regulamentares – que cheguem aos dirigentes máximos das instituições de saúde com força suficiente para aí provocar uma necessária alteração do actual paradigma relativo à dimensão ética dos cuidados de saúde prestados. É que a Ética não está no pensamento dos gestores por não constituir, habitualmente, causa de despesas ou fonte de receitas. Na verdade, muitos pensam que não é preciso fazer nada para que os desempenhos profissionais ou institucionais tenham o condimento ético que os transforme em algo de diferente, e melhor.

#### 4.1.5. Que papel para as Comissões de Ética para a Saúde?

O entendimento da CEIC no que concerne à designação das CEC, em ensaios multicêntricos, é, neste momento e tendo em linha de conta a orientação emanada nas Normas internacionais, já largamente citadas, a melhor forma de garantir a isenção e a independência na Avaliação de Pedidos de Parecer face aos promotores e aos investigadores (*vide* Linha de orientação 2 -CIOMS 2008<sup>68</sup>; Declaração de Helsínquia 2008<sup>69</sup>).

Além do mais, as exigências regulamentares relativas aos procedimentos e à monitorização conti-

nuada do ensaio clínico, exigem uma estrutura profissionalizada: um secretariado permanente em cada centro de ensaio que lhe permita assegurar as tarefas permanentes que a legislação exige. A criação de secretariados, em cada centro de ensaio, para esse efeito seria certamente um desperdício de recursos materiais e financeiros dificilmente justificáveis.

Sabemos, que a definição do papel das Comissões de Ética, no contexto dos ensaios clínicos está legalmente definida e encontra-se plasmada nas normas éticas para a investigação clínica nacionais e internacionais, reconhecidas (Declaração de Helsínquia, Normas CIOMS, Normas ICH, etc.).

O que não sabemos, o que não definimos, o que não precisamos, foi o seu papel específico, nas circunstâncias, cada vez mais usuais e que decorrem da aplicação da legislação de ensaios clínicos, de uma **Comissão de Ética envolvida**, isto é, uma Comissão de Ética de uma instituição de Saúde que não foi chamada a emitir o parecer vinculativo inicial, mas, que mesmo assim tem a decorrer um ensaio clínico na sua instituição; têm as CES um papel a desempenhar neste contexto?

Esta questão parece-nos dever merecer uma atenção especial de todos nós, pois é nela que reside o cerne da relação CEIC- CES. A nosso ver, sem esclarecermos este aspecto não conseguiremos nunca resolver esta questão.

Não se trata aqui de resolver a questão persistentemente, e quase exclusiva colocada à CEIC, relativa aos critérios de designação de uma Comissão de Ética Competente (CEC) pela CEIC. De facto, mesmo tratando-se de uma CEC, a questão coloca-se exactamente da mesma forma.

É, no entanto, imperativo reflectir sobre o papel das CES no contexto dos ensaios clínicos, sendo imprescindível que se adoptem estratégias que promovam o seu envolvimento quer no momento da emissão dos pareceres, quer durante a realização do ensaio e, em particular, no que respeita às designadas actividades de monitorização do ensaio. Neste contexto, caberia à CEIC a monitorização periódica dos ensaios e às CES a monitorização do consentimento e do cumprimento do protocolo (Figura 7)

68 - CIOMS. International Ethical Guidelines for Epidemiological Studies Linha de orientação 2. 2008 CIOMS. Genebra

69 - WMA. Declaration of Helsinki . capítulo 15. 2008. in <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> acedido em 2009.12.17.

[1] No final do documento, lista-se, resumidamente, vantagens da existência um rede de comissões de ética.



**« Monitorização Consentimento**

- Recrutamento de vulneráveis
- Não competentes
- Risco maior que mínimo

**« Monitorização do Cumprimento do Protocolo**

- Tratamentos complexos
- Desvios ao protocolo
- Recrutamento
- Exequibilidade

**Figura 8 – Monitorização CES****4.1.6. Bolsa de peritos**

Uma outra forma de promover a desejável integração entre a CEIC e as CES, seria a possibilidade de os membros das CES integrarem a bolsa de peritos da CEIC, mediante um processo de acreditação voluntário.

## 5. Problemas Identificados e Soluções

**« Inexistência de um quadro de referência geral e nacional para a Ética da Investigação Clínica**

- Oportunidade para uma reflexão doutrinária nacional;
- Definir os princípios de conduta ética na investigação clínica;
- Definir os princípios da governância na ética da investigação clínica;
- Definir o papel das CES na avaliação e monitorização da investigação clínica;
- Definir e precisar os critérios éticos a serem cumpridos na investigação com:
  - crianças e jovens;
  - em pessoas com doença mental;
  - em pessoas altamente dependentes (emergência; cuidados intensivos; neonatologia; doentes

terminais; pessoas com problemas de comunicação; inconscientes);

- em pessoas com relações de dependência.
- Critérios a que deve obedecer a investigação com material radioactivo;
- Ensaios Clínicos;
- Investigação qualitativa;
- Investigação no contexto da Medicina reprodutiva;
- Investigação em bancos de dados clínicos;
- Investigação com tecidos humanos;
- Investigação genética com seres humanos;
- Privacidade e Confidencialidade;
- Propriedade Intelectual;
- Incongruência legislativa – medicamentos vs dispositivos médicos:
  - integração dos estudos epidemiológicos;
  - integração dos estudos qualitativos que envolvam seres humanos.
- Definição de um Sistema de Certificação membros CES;
- Sistema de Avaliação de Qualidade;
- Definição de um modelo de apreciação ética que conjugue as virtudes e potencialidades da CEIC e das CES, como passo essencial a um sistema harmonizado e universal, de garantia da protecção dos participantes e da integridade e qualidade da investigação clínica;
- Definição das Obrigações, Deveres e Direitos dos membros das CES e da CEIC.

**« Doutrina – CEIC****Elaboração anual dos problemas emergentes da ética da investigação clínica**

- Definição do modelo consensual dos problemas emergentes na ética da Investigação clínica:
  - promoção de uma reunião anual com departamentos de bioética das Universidades Portuguesas;
  - elaboração de programa anual de temas éticos da investigação emergentes;
  - definir relatores, financiamento e logística.

« **Definição de um modelo integrado de avaliação e monitorização dos ensaios clínicos**

- Integração activa das CES na avaliação e monitorização dos protocolos de ensaios clínicos:
  - CEIC;
  - avaliação inicial protocolos;
  - monitorização da segurança;
  - monitorização Anual;
  - CES;
  - avaliação inicial do Centro de Ensaio;
  - monitorização do Consentimento;
  - monitorização da aderência ao protocolo.
- Integração dos membros das CES na bolsa de peritos da CEIC:
  - envolvimento na elaboração de relatórios de avaliação dos processos de ensaios clínicos;
  - definição do quadro de gestão de conflitos de interesses.

« **Definição de um Plano de Formação CEIC-CES**

- Auscultação das Necessidades de Formação dos membros das CEIC/CES/ por questionário anual;
- Estabelecimento de um Plano Anual de Formação CEIC que consigne estratégias de acesso pelos membros das CES;
- Definição da Periodicidade das Jornadas da CEIC.

« **Definição de Um Plano de formação Básico para os membros das CEs (CEIC e CES)**

- Conteúdos (sugestões):
  - papel das Comissões de Ética;
  - funções e Práticas de CE;
  - ética ( Filosofia; hermenêutica e bioética);
  - ética em investigação (Avaliação B-R/Consentimento/ Avaliação do Centro de Ensaio/A monitorização/A informação aos participantes/ Confidencialidade);

- investigação e Metodologia (valor científico da investigação/ ciência e ética/ populações vulneráveis);
- fraude em investigação clínica;
- os contextos legais e regulamentares;
- procedimentos Operativos Normalizados.
- Identificação das Metodologias Pedagógicas.

« **Definição de um programa para o Estabelecimento de um Sistema de Garantia de qualidade para as Comissões de Ética para a Saúde em articulação com a Direcção Geral de Saúde.**

« **Apoiar e promover a constituição de uma rede nacional de Comissões de Ética para a Saúde e/ou de uma Associação Nacional de CE.**

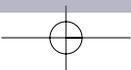
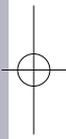
- Integrar rede Nacional de CES;
- Promover a Integração na Rede Europeia de CEIC's (EURECNET).

« **O que não está definido na nova legislação:**

O ensaio académico é da iniciativa das instituições de saúde – definição, e especificidades no cumprimento do disposto na directiva (notificação de reacções adversas medicamentosas; seguros; relatórios anuais de segurança).

Os critérios para a obtenção do consentimento informado em situações de emergência.

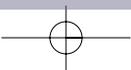




# Contributos

*Professora Doutora Maria Alexandra Ribeiro*

*Dr. Rosalvo Almeida*



# Redes de Comissões de Ética para a Investigação Clínica

Maria Alexandra Ribeiro



Este texto pretende fornecer alguns elementos para uma discussão e reflexão sobre a importância do **estabelecimento de uma rede de Comissões de Ética para a saúde**; discute-se ainda possíveis vantagens e/ou desvantagens na criação desta rede.

O estabelecimento de uma rede diversificada (hospitais do SNS e particulares, universidades, centros de saúde, etc.) de Comissões de Ética, pode adquirir um papel fundamental, para que estas (re)adquiram o seu estatuto privilegiado de locais específicos de reflexão e tomada de decisões éticas.

Para além de que o **discernimento ético** parece ser melhor conseguido por Comissões de Ética independentes e interdisciplinares, o estabelecimento de uma rede de comissões, facilita a discussão pluralista, e a análise crítica na justificação das várias alternativas, **facilitando a resolução de conflitos éticos complexos**. Apesar de legalmente obrigadas a uma constituição pluralista, isso não constitui por si só garante de uma discussão pluralista dentro de cada Comissão de Ética.

A criação de uma rede de comissões com recurso por exemplo a uma *e*-rede, funcionando como **sistema de registo das várias comissões**, constitui um meio de apoio mútuo entre estas e facilita a partilha de informação e experiências, tornando a tomada de decisões ou elaboração de recomendações mais uniforme e homogénea no desenvolvimento de documentos que constituam consensos éticos, respeitando, contudo, as necessidades próprias e particulares das diferentes comissões, dado que as reflexões de carácter ético, são elas próprias subjectivas.

De facto, este processo de **partilha de know-how e de suporte ético aos clínicos**, quer por aconselhamento, quer pela revisão retrospectiva de casos - competências da maior parte das comissões de ética - parece ser muito mais simples e eficaz através do uso da Internet, quer por via da criação de *newsletters*, na selecção de temas de discussão, criação de bases de dados de recomendações ou políticas, a adoptar em determinadas circunstâncias. Em rede, o **desenvolvimento e manutenção de elevados padrões éticos e de qualidade na protecção dos indivíduos**, por parte das Comissões de Ética para a Saúde, parece ser mais facilmente conseguido.

Outro aspecto a considerar na criação de uma rede de comissões, é que esta constitui-se como **elemento facilitador da discussão entre os membros das Comissões de Ética** e aqueles que têm poder de tomada de decisões na área da saúde, estabelecendo o elo de ligação entre “quem faz”, e os legisladores e políticos, por possuir uma maior massa crítica, do que as Comissões de Ética individuais.

Finalmente, as redes de Comissões de Ética poderão ter um papel importante na **consciencialização pública** da necessidade do desenvolvimento de políticas de saúde e de práticas éticas no desenvolvimento das ciências biomédicas na comunidade, bem como educar a comunidade na ética dos cuidados de saúde.

A maior vantagem no estabelecimento da rede de comissões, reside na possibilidade de se constituírem **bases sólidas de informação e materiais para as Comissões de Ética, e coordenar as suas actividades a nível regional, ou até nacional**. A rede reflectirá



assim a experiências de todas as comissões de ética, e por outro lado, as comissões institucionais beneficiarão dos conhecimentos adquiridos pelas comissões em todo o país. A troca entre as diversas comissões de ética constitui uma mais valia para cada uma destas, partilhando desde as necessidades características dos meios mais pequenos ou rurais, às necessidades dos meios hospitalares de grandes cidades, ou até universidades, abrindo perspectivas de actuação e de tomada de decisão. Mais ainda, a existência de uma rede promove e facilita a formação de novas comissões de ética, ou grupos de discussão, e estes beneficiarão da experiência já adquirida pelas comissões pre-existentes.

A constituição das comissões em rede permitirá o devido reconhecimento da importância do trabalho desenvolvido por estas comissões, pelo público em geral, e pelo poder político em particular. Só assim, estas poderão constituir-se como força capaz de influenciar a definição de políticas de saúde que salvaguardem os interesses éticos dos doentes e seus familiares. Mais ainda, **não tendo as CES uma entidade autónoma que as represente, a rede por si só poderá constituir-se como representante destas**, no sentido da defesa dos interesses e necessidades das CES, contribuindo deste modo também para que estas (re)adquiram a credibilidade de que necessitam<sup>1</sup>.

A existência de **uma rede de Comissões de Ética, não é contudo destituída de qualquer dificuldade ou desvantagem.**

A maior limitação ao pleno e eficaz funcionamento da rede, uma vez criada, prende-se com o **factor tempo**. Manter a rede permanentemente actualizada, é uma tarefa que consome muito tempo, para além de necessitar também de profissionais especializados nas áreas da informática. Todas as vantagens e expectativas que se afiguram ao estabelecimento de uma rede de Comissões de Ética podem ficar totalmente comprometidas e até dissipadas, caso não se consiga uma **eficaz gestão da rede**.

A criação de uma rede de comissões de ética pode trazer **dificuldades no estabelecimento de consensos éticos**, pela introdução de uma grande diversidade de morais individuais ou interesses institucionais, que

as próprias comissões reflectem. A tomada de decisões e a publicação de documentos conjuntos, poderá não reflectir aquilo que a opinião pública espera como sendo melhor para ela, mas antes reflectir as necessidades das instituições, e valores individuais dos profissionais de saúde, que em grupo, podem reflectir interesses muito poderosos.

Se a constituição em rede parece apresentar mais vantagens do que desvantagens, **que sinal falta para despoletar a sua constituição?**

A rede deve-se auto-constituir, pela necessidade de partilha e troca de informações e *know-how*, entre as comissões, ou entre os seus elementos, ou deve ser imposta? A imposição, nunca é bem aceite, e poderia traduzir-se precisamente num bloqueio à constituição de tal rede.

De um modo geral, seria de esperar, que à semelhança de outros países, as Comissões de Ética portuguesas, sentissem a necessidade de partilhar experiências e recursos, com o objectivo de responder plenamente às competências que lhes são atribuídas. À partida, não parece que exista esta necessidade, caso contrário, as comissões já estariam organizadas em rede, ou pelo menos estaríamos eventualmente a caminhar nesse sentido.

Deverá, então existir um **qualquer sinal político, que faça despoletar nas CES a necessidade de se constituírem enquanto rede?**

Esta, parece sem dúvida a melhor solução. Contudo, há que garantir, que este sinal político, seja isso e apenas isso, e que a independência política, que as Comissões de Ética actuais possuem, se mantenha e seja garantida, na rede.

Em Portugal já existem **“embriões de redes” não formais**, dinamizadas pelo Dr. Rosalvo. A título de exemplo, a rede do Gabinete do Utente e a CES da ARS do Norte, dedicada-se aos cuidados primários.

Nos últimos anos, a ética tem vindo a ser aceite e tratada com a devida importância, na maior parte das sociedades modernas. Esta abordagem da ética começou a afectar a vida da comunidade em geral, das famílias em particular, da própria democracia, e no sentido mais amplo, o da educação da ética

como um bem. Esta área do conhecimento tem chegado não só aos *curricula* de diversos cursos na área da saúde, mas também, enquanto ética pública, ética global, ética ambiental, entre outras. O estabelecimento de uma rede de Comissões de Ética, poderá constituir-se como o veículo primordial desta consciencialização ética em Portugal.

### Lista resumida das vantagens da existência um rede de comissões de ética:

- 1 - Comunicação entre comissões de ética;
- 2 - Criação de uma base de dados de *case-studies*;
- 3 - Estabelecimento de critérios éticos rigorosos para o desempenho das competências das comissões;
- 4 - Elaboração e validação de programas de treino para os elementos das comissões que constituem a rede;
- 5 - Facilitar a integração de novos membros/comissões, beneficiando do *know-how* da rede;
- 6 - Facilitar a troca de conhecimentos, de “saber fazer” e de documentos dentro da rede;
- 7 - Divulgar e sensibilizar a população em geral para as questões éticas relacionadas com a área da saúde;
- 8 - Sensibilizar e formar os profissionais de saúde para os princípios éticos subjacentes ao exercício da sua profissão;
- 9 - Dinamizar fóruns de discussão pública sobre tomada de decisão ética na área da saúde, permitindo responder às dúvidas e anseios dos participantes;
- 10 - Cooperação entre quem faz as política de saúde e aqueles que estão sujeitos a estas;
- 11 - Aferir parâmetros de autoavaliação para as diferentes comissões;
- 12 - Constituir-se como garante da auto-regulação das comissões dentro da própria rede;
- 13 - Desenvolvimento de programas de educação nas várias áreas da ética, a nível da ética fundamental e aplicada;
- 14 - Constituir-se como representante das CES.

## Bibliografia

Slowther, (2008) A Embedding clinical ethics in a health care system: The experience of UK clinical ethics network, *Bioethica Fórum*, 1(1): 40-44.

Tarzin A.J., Hoffmann D.E., Volbrecht, R.M., Meyers J.L. (2006) The role of healthcare committee networks in shaping healthcare policy and practices, *HEC Forum*, 18: 85-94.

## Anexo I

### Lista de possíveis competências das CES hospitalares (rebate esvaziamento de competências c criação CEIC)

1. Zelar pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas, bem como pelo respeito dos direitos fundamentais dos doentes, em assuntos que se prendem com a prática médica;
2. Promover no âmbito da instituição da divulgação dos princípios gerais de bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos;
3. Emitir por sua iniciativa, ou por solicitação, pareceres ou relatórios sobre questões éticas no domínio da actividade médica;
4. Actualização/ divulgação dos documentos éticos emanados por estâncias superiores
5. Publicação de artigos ou livros em Bioética
6. Desenvolvimento de actividades de investigação na área da Bioética, dentro da instituição, em áreas como por exemplo consentimento informado, bioética e cuidados de saúde, etc.
7. Supervisionar, orientar e fiscalizar, no domínio da sua área de actuação, o exercício da actividade médica, atentando para que as condições de trabalho do médico, bem como sua liberdade, iniciativa e qualidade do atendimento oferecido aos pacientes, respeitem os princípios éticos
8. Avaliar e comunicar práticas médicas desnecessárias e actos médicos ilícitos, bem como adoptar medidas para combater a má prática médica
9. Colaborar na tarefa de educar, discutir, divulgar e orientar sobre temas de ética médica, a nível do ensino pré e pós-graduado;
10. Actuar, se possível, preventivamente, consciencializando o Corpo Clínico da instituição quanto às normas legais que definem o seu comportamento ético;
11. Promover uma divulgação eficaz e permanente das normas complementares emanadas dos órgãos e autoridades competentes;
12. Colaborar com os órgãos públicos e outras entidades de profissionais de saúde em tarefas relacionadas com o exercício profissional, no domínio da ética;
13. Orientar o público-alvo da instituição de saúde onde actua sobre questões referentes à Ética Médica.
14. Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica que envolvam seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição
15. No domínio dos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, pronunciar-se a pedido do Conselho de Administração sobre o pedido inicial para realização do ensaio apresentado pelo promotor ao centro de ensaio (sem colidir com as competências próprias que nos termos legais cabem ao Infarmed e à CEIC)
16. Emitir em matéria de ensaios clínicos, quando para tanto designada pela CEIC, o parecer único prévio à realização dos ensaios clínicos

## Anexo II

### Lista resumida das vantagens da existência um rede de comissões de ética

1. Comunicação entre comissões de ética
2. Criação de uma base de dados de *case-studies*
3. Estabelecimento de critérios éticos rigorosos para o desempenho das competências das comissões
4. Elaboração e validação de programas de treino para os elementos das comissões que constituem a rede
5. Facilitar a integração de novos membros/comissões, beneficiando do *know-how* da rede.
6. Facilitar a trocas de conhecimentos, de “saber fazer” e de documentos dentro da rede
7. Divulgar e sensibilizar a população em geral para as questões éticas relacionadas com a área da saúde
8. Sensibilizar e formar os profissionais de saúde para os princípios éticos subjacentes ao exercício da sua profissão.
9. Dinamizar fóruns de discussão pública sobre tomada de decisão ética na área da saúde, permitindo responder às dúvidas e anseios dos participantes
10. Cooperação entre quem faz as política de saúde e aqueles que estão sujeitos a estas
11. Aferir parâmetros de autoavaliação para as diferentes comissões
12. Constituir-se como garante da auto-regulação das comissões dentro da própria rede
13. Desenvolvimento de programas de educação nas várias áreas da ética, a nível da ética fundamental e aplicada
14. Constituir-se como representante das CES



## “Rede Nacional de Comissões de Ética”

*Dr. Rosalvo Almeida*



As Comissões de Ética para a Saúde (CES), consagradas pelo DL. 97/95, têm desempenhado um papel relativamente apagado nos hospitais portugueses, e esse apagamento parece ter-se acentuado a partir da Lei 46/2004 que aprovou o regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano, e criou a CEIC.

Em Novembro de 2008, a DGS concluiu um estudo estatístico sobre a situação das CES, contendo as respostas de um questionário a elas dirigido, o qual foi apresentado num encontro realizado no Hospital de S. João. Deste estudo, publicado no portal da DGS, pode inferir-se que os membros das CES que exercem funções no respectivo hospital não têm, maioritariamente, qualquer tempo oficialmente atribuído ao exercício desse trabalho.

Verifica-se que o número de horas por mês dedicado pelos membros a tarefas da CES é muito variado (por ex.º a média para presidentes é de 10,5 h/mês, [DP 21,65] e para membros é de 4,3 h/mês [DP 2,47]). Em 2007, as CES elaboraram, em média, 18 pareceres por comissão, sendo que a maioria (34 em 64) elaborou menos de 25 pareceres, e apenas 4 ultrapassaram a centena. Os pareceres visaram sobretudo questões de ética da investigação (90,6%). A grande maioria (70,3%) das CES não elaborou pareceres por sua iniciativa. São referidas as dificuldades logísticas e a falta de iniciativas de formação específica destinadas aos membros das CES. Apenas 18,8% das CES organizaram acções de formação para profissionais de saúde em 2007. A maioria (87,5%) não tem realizado reuniões com outras comissões de ética nem partilhado pareceres com relevância ética.

Para além destes dados, subsiste a convicção de que as CES são, de um modo geral pouco visíveis, os seus membros não são identificados pela generalidade dos profissionais da instituição e os órgãos directivos, frequentemente, ignoram a sua existência ou, pelo menos, desvalorizam a sua importância.

Em Março de 2009, tendo sido recentemente constituída, a CES da ARSN promoveu uma reunião com os presidentes das CES hospitalares da região, e daí resultou a realização de um Seminário dedicado ao tema do Consentimento Informado, destinado exclusivamente a membros das CES, o qual teve lugar em Setembro de 2009. Está prevista uma nova reunião de presidentes em Janeiro de 2010.

A CES da ARSN passou a divulgar todos os seus documentos junto das congéneres hospitalares.

Apesar das competências atribuídas pela Portaria n.º 57/2007, a Comissão Executiva da CEIC não tem conseguido «Promover a implementação e certificação de um sistema de gestão de qualidade da CEIC e das CES, bem como monitorizar a sua actividade», assim como não tem sido capaz de «Promover junto dos membros das CES a formação específica em investigação clínica». A organização destas Jornadas aponta nesse sentido e urge ponderar as estratégias para uma consequente busca dessas metas.

Mais do que uma supervisão, ou uma tutela, de onde emanem “ordens vindas de cima”, potencialmente ignorantes dos circunstancialismos locais, adivinha-se como curial que haja, em simultâneo, iniciativas que promovam a criação de condições ne-

cessárias ao trabalho que se espera das CES e para o qual foram talhadas.

Os passos para a criação de uma “rede interactiva de CES”, de nível nacional, dificilmente serão dados por geração espontânea. A noção de rede interactiva, no sentido neuronal, implica, desde logo, que haja um núcleo gerador que receba o mandato de a iniciar e de a manter. Uma “rede de CES”, assente numa plataforma digital, que pode começar por ser a simples troca de mensagens de correio electrónico e eventualmente estender-se a meios mais sofisticados, deve ser encarada como uma oportunidade para a troca de experiências, o conhecimento mútuo das actividades e de documentos emitidos. A interactividade deveria significar também a exploração de potenciais acções de formação virtuais, sem necessidade de deslocação física.

O debate sobre a própria “rede de CES”, envolvendo os seus membros, é, só por si, o embrião dessa rede mas, duvida-se que possa ser frutuoso se não forem dados sinais políticos, de nível superior – não necessariamente legislativos ou regulamentares – que cheguem aos dirigentes máximos das instituições de saúde com força suficiente para aí provocar uma necessária alteração do actual paradigma relativo à dimensão ética dos cuidados de saúde prestados. É que a Ética não está no pensamento dos gestores por não constituir, habitualmente, causa de despesas ou fonte de receitas. Na verdade, muitos pensa-

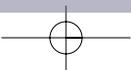
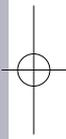
rão que não é preciso fazer nada para que os desempenhos profissionais ou institucionais tenham o condimento ético que os transforme em algo de diferente (e melhor).

Dir-se-ia que, para que tudo mudasse, importaria dar às CES o *quantum* de poder que as tornasse subitamente visíveis, notórias e imprescindíveis. Sendo certo que muito depende da forma como as CES e os seus membros são capazes de impor a sua existência, tudo leva a crer que não basta o voluntarismo para que a situação se modifique de modo sustentado.

Não devendo a Ética ser lida como entrave à ciência, nem potenciadora de burocracias, também as comissões de ética não devem ser transformadas em órgãos de contrapoder ou oráculos possuidores da Verdade. O carácter consultivo das CES, ainda que condição prévia obrigatória para a decisão de quem de direito, não deverá deixar de se traduzir na manifestação independente, reflectida e fundamentada das questões éticas em presença.

A existência de CES activas, respeitadas, visíveis, competentes, apoiadas, desburocratizadas, certamente, contribuirá para que cada profissional pense mais no que “deve” do que no que “pode” fazer, mais na “pessoa” do que na “técnica”, mais no que “lícito” do que no que é “útil”. Os destinatários das suas prestações agradecerão.





# Resumos das Comunicações

*Dr. Nuno Miranda*

*Dra. Regina Corado*

*Dr. Rosalvo Almeida*

*Professor Doutor François Chapuis*

## Articulação CEIC/CES

*Dr. Nuno Miranda*



A articulação entre a CEIC e as CES locais é hoje manifestamente escassa. Na sua génese a CEIC veio ocupar parte do papel das CES, na avaliação de ensaios clínicos com medicamentos, de acordo com a transposição de legislação comunitária.

Desde o início de actividade da CEIC que a relação com as CES se tem limitado ao envio de correspondência com a informação dos ensaios em avaliação e ao resultado das mesmas avaliações. Apenas foram desenvolvidas tentativas tímidas para levar a cabo a implementação e certificação do sistema de gestão de qualidade, bem como a promoção da formação específica dos membros das CES, em investigação clínica.

As CES, actualmente, têm como tarefas mais importantes a análise de questões éticas decorrentes da prática clínica, a avaliação de estudos observacionais

e a discussão de utilizações de medicamentos fora das indicações aprovadas. Também os ensaios que não envolvam a utilização de medicamentos ou dispositivos médicos estão na sua dependência, embora menos frequentes.

No entanto, em algumas questões, nomeadamente as condições locais para efectuar o ensaio, ou a avaliação de ensaios em áreas muito particulares do conhecimento, uma participação mais activa das CES, em colaboração com a CEIC, seria frutífera.

Compete à CEIC criar as condições para o estabelecimento de pontes de comunicação, com vista à dinamização da discussão entre e com as CES, de molde a aumentar a consciência da questão ética. A própria CEIC tem a lucrar com o processo e com a confrontação de opiniões.

## Articulação CEIC/CES

*Dra. Regina Corado*



Faz-se uma reflexão sobre as mudanças introduzidas no funcionamento duma Comissão de Ética para a Saúde de um Hospital Maternidade, com a criação da CEIC em 2005.

Reavalia-se o trabalho desenvolvido no Hospital, em investigação, com e sem medicamentos, em seres humanos, no tratamento das questões éticas assistenciais, no ensino e na formação dos profissionais.

O que há a dizer sobre estes quatro anos de relacionamento CES/CEIC?

Abordam-se encontros, correspondência, diálogos que ajudam a fundamentar algumas sugestões de outros modos de cooperação para o desenvolvimento da Bioética, da protecção dos doentes e da investigação.

## Rede Nacional de Comissões de Ética

*Dr. Rosalvo Almeida*



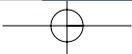
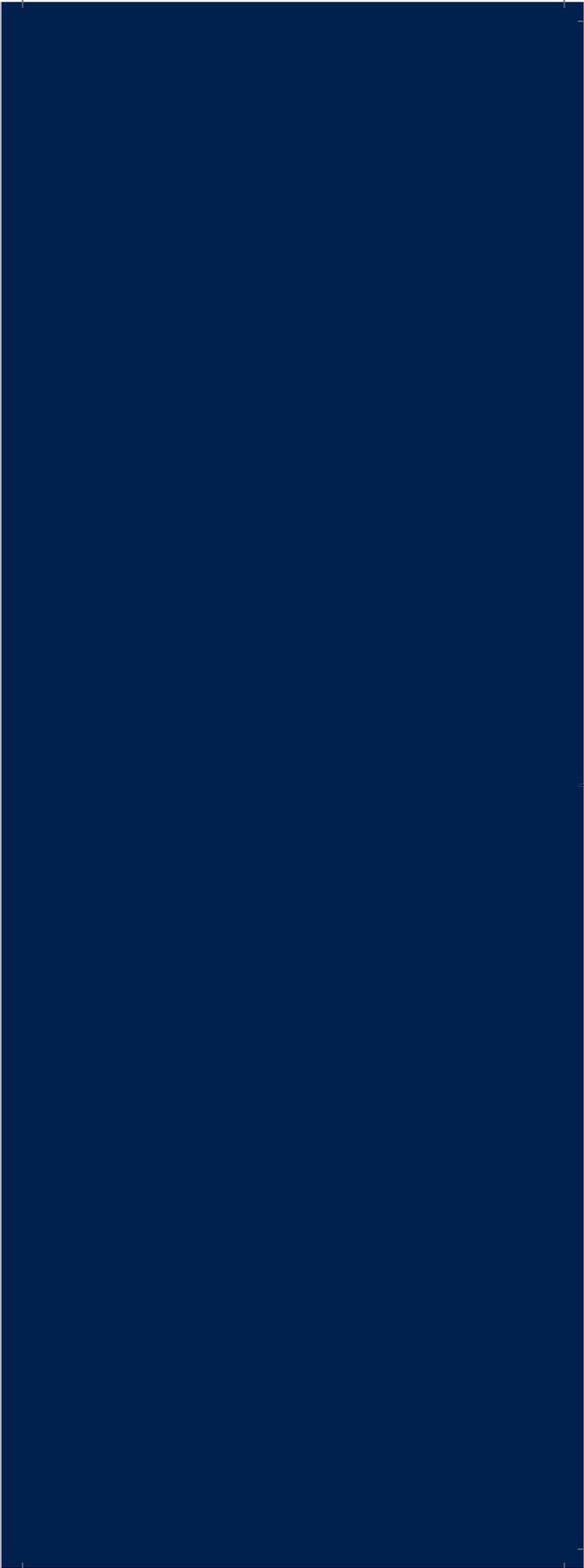
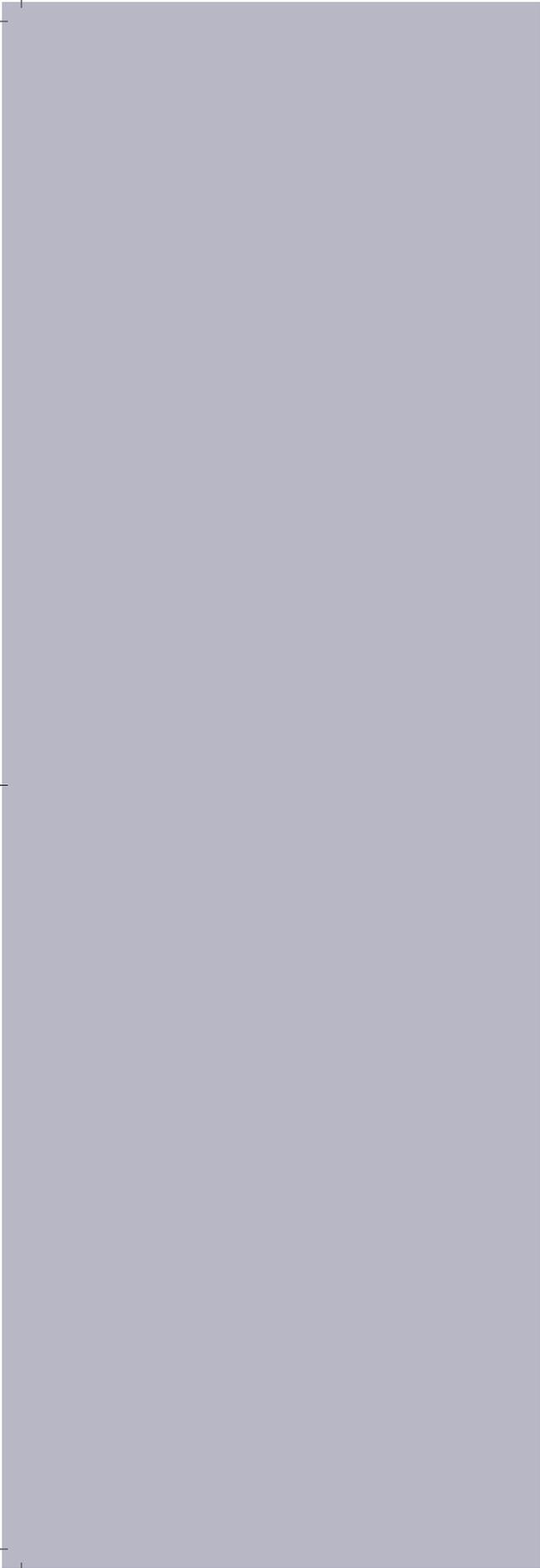
Relata-se a experiência da Comissão de Ética para a Saúde (CES) da ARSN no que se refere aos estudos de investigação para que tem sido solicitada a dar parecer. Referem-se também os resultados do “Seminário sobre o Consentimento Informado e o papel das CES para o seu correcto uso”, iniciativa conjunta das CES do Norte. Reflecte-se sobre o crescimento exponencial de estudos académicos sobre dados de saúde. Especula-se, depois, sobre a forma-

ção de uma verdadeira rede nacional de CES, sublinhando as suas potenciais vantagens e antecipando as prováveis dificuldades. Discorre-se, para terminar, sobre as diferenças entre “consultoria” e “oráculo” na caracterização das CES, seja quanto à emissão de pareceres, seja nas respostas a dilemas de âmbito assistencial.

## Rede Europeia de Comissões de Ética - EUREC

*Professor Doutor François Chapuis*





# Seminário B

## Papel da Equipa de Investigação

Moderador

*Dr. António Lourenço*

Equipa de Investigação

*Professor Doutor Joaquim Ferreira*

*Curriculum vitae* do Investigador

*Professor Doutor Rafael Ferreira*

Recrutamento

*Dr. Jorge de Melo*

Conflito de Interesses

*Professor Doutor António Barbosa*

*Professor Doutor José Luís Oliveira Garcia*

Sala A



**3**



# Papel da Equipa de Investigação

Dr. António Lourenço



## Introdução

Procurar-se-á abordar o papel da equipa de investigação no contexto do ensaio clínico, e nomeadamente nas vertentes – equipa de investigação, *curriculum vitae* do investigador, recrutamento dos sujeitos de ensaio e conflito de interesses.

Este documento pretende constituir uma súpula, onde se apontam alguns dos tópicos que se julgam merecedores de discussão.

### 1. Equipa de investigação

**1.1.** Elementos constituintes da equipa de investigação e o perfil dos investigadores

**1.1.1.** Investigadores: médicos.

**1.1.2.** Outro tipo de investigadores / profissionais de saúde (psicólogos, enfermeiros, farmacêuticos).

**1.1.3.** Outros eventuais elementos: biólogos, técnicos de diagnóstico e terapêutica (laboratório, fisioterapia, terapia ocupacional, etc.).

**1.2.** Responsabilidades da equipa de investigação

**1.2.1.** O recrutamento dos sujeitos de ensaio, explicação do ensaio aos participantes, obtenção do consentimento informado.

**1.2.2.** Registo dos dados clínicos, colheita de material biológico, avaliação clínica dos participantes, registo e comunicação de efeitos adversos, etc.

**1.2.3.** Aspectos relacionados com a qualidade global do ensaio clínico, nomeadamente os atribuíveis à equipa de investigação e ao centro clínico onde os estudos são realizados.

**1.3.** Actividade de investigação e outras actividades

**1.3.1.** O que se entende por actividade assistencial, actividade clínica e actividade de investigação.

**1.4.** Formação dos profissionais de saúde em metodologia de investigação clínica

**1.4.1.** Qualificação dos profissionais envolvidos na investigação.

**Nota:** para além da necessária familiarização dos investigadores com o protocolo do estudo e procedimentos envolvidos, os aspectos relacionados com o treino específico de cada um dos membros da equipa, e a capacidade de os documentar, assume extrema relevância.

**1.5.** Definição e enquadramento do centro de ensaio

**1.5.1.** Definição de um centro de ensaio. Que atributos deverá ter?

**1.5.2.** Assistente de investigação (*study coordinator*): papel, funções, posição na equipa e relação com o centro de ensaio.

**Nota:** a CEIC é de opinião que o assistente de investigação deveria ser elemento do centro de ensaio, pela necessidade de integrar uma cadeia hierárquica e pelas inerentes responsabilidades ético-legais.



- 1.5.3.** Papel dos centros externos colaborantes com o ensaio clínico (nomeadamente a nível dos exames complementares de diagnóstico, e da realização de consultas noutras áreas) – noção de “centro associado”.

**Notas:** a CEIC considera que a existência de “centros associados” i) deverá ter tradução num contrato com o centro de ensaio, ii) implicará a definição de um limiar aceitável para as actividades aí desenvolvidas sob pena, no limite, dos centros de ensaio se tornarem meros centros de recrutamento de doentes.

**Notas:** a confidencialidade e anonimização nestes “centros associados”; outros aspectos (transportes; no Consentimento Informado inicial, por vezes, não é referida ou está prevista a realização de ECD nestes centros).

- 1.6.** Criação de centros de ensaios clínicos e optimização da condução de ensaios clínicos nas unidades de saúde e centros de investigação biomédica?
- 1.7.** O papel do monitor e o acesso aos dados da ficha clínica

**Nota:** a legislação portuguesa preconiza que o acesso aos dados, necessários e específicos para o ensaio em causa, deve ser através do investigador, e que o monitor não pode ter acesso aos dados do processo clínico. De que forma se pode materializar esta pretensão?

## 2. *Curriculum vitae* do investigador

- 2.1.** CV do investigador coordenador e o seu papel no contexto de um ensaio

**2.1.1.** O investigador coordenador deve ter experiência prévia como investigador principal, e este deve ter sido co-investigador em outros ensaios?

- 2.2.** CV do Investigador Principal

As diferentes vertentes que deverão ser mencionadas no CV:

1. A carreira médica ou académica (ou título de especialista pela Ordem dos Médicos) na temática envolvida pelo ensaio clínico.

2. Formação específica em investigação e ensaios clínicos. Cursos frequentados.

3. Experiência prévia em ensaios clínicos detalhando os ensaios em que participou e funções desempenhadas.

**Notas:** a condução correcta de um ensaio clínico depende de uma articulação perfeita entre o Promotor/Monitor e o Centro de Ensaio/Investigador Principal. A Lei nº 46/2004 define o regime jurídico da realização de ensaios clínicos e realça que o investigador principal envolvido na condução do ensaio deve ser qualificado em termos de formação, treino e experiência em Boas Práticas Clínicas (BPC) indispensáveis para garantir a qualidade da realização do ensaio clínico e a protecção dos voluntários. A complexidade crescente da legislação sobre ensaios clínicos e, nomeadamente, sobre os aspectos éticos envolvidos, tornam indispensável uma formação específica dos investigadores em BPC que enquadre a formação científica e clínica facultadas pelas carreiras médicas e académicas.

- 2.3.** Parâmetros mínimos para o CV de Investigador?

- 2.4.** Declaração de “conflito de interesses”

**2.4.1.** Aspecto essencial do exercício das funções de investigador principal, é a independência deste, face ao Promotor do ensaio. A declaração de “conflito de interesses” tem aqui especial significado. Em relação a um período de tempo definido deverão ser assinalados os seguintes tópicos:

Bolsas de educação/investigação recebidas; subsídios atribuídos; actividades de consultor remuneradas; participação, como prelector, em actividades de promoção de produtos do promotor; participação em reuniões científicas a convite do promotor e por ele suportadas.

**Notas:** o Investigador Principal representa uma pedra angular na condução de um ensaio clínico. Nesta perspectiva, a sua integração num centro de ensaio com instalações, equipamentos e recursos humanos dedicados a esta área específica da investigação clínica, pode constituir uma mais-valia cuja importância deve ser realçada, devendo constituir um objectivo para muitos serviços hospitalares que se propõem enveredar por esta opção.

### 3. Recrutamento de doentes

- 3.1. Abordam-se as questões relacionadas com o recrutamento de doentes para ensaios clínicos, com discussão das questões éticas que subjazem a aspectos essenciais, como os modos de divulgação dos ensaios e as contrapartidas de participação.
- 3.2. Salienta-se a importância das ideias no quadro ético de referência e assinalam-se os riscos de perversão.

### 4. Conflito de interesses<sup>1</sup>

- 4.1. A crescente colaboração entre médicos, investigadores e indústria farmacêutica e biotecnológica com a finalidade de desenvolver produtos benéficos para a saúde individual e colectiva se, por um lado, tem registado êxitos assinaláveis por outro lado tem suscitado crescentes preocupações sobre a repercussão das relações financeiras nos juízos e práticas dos profissionais de saúde eventualmente colidindo com os interesses primários e as finalidades da prática médica.
- 4.2. A finalidade primária do investigador médico é servir os melhores interesses do doente e da sociedade através da geração de conhecimento científico válido, a avaliação independente da evidência, a aplicação de pensamento crítico e a criação e uso de recomendações baseadas na evidência para os cuidados ao doente. O crescente desenvolvimento de conflitos de interesse poderá minar a integridade a investigação científica, os objectivos da educação médica, a qualidade dos cuidados de saúde e, em última análise, a confiança pública na medicina. Serão revistas algumas evidências sobre conflitos de interesses financeiros, intelectuais, académicos particularmente no que diz respeito à indústria farmacêutica mas também a entidades públicas e suas eventuais consequências.
- 4.3. Serão descritas as principais políticas existentes para identificação, limitação e gestão dos conflitos de interesse e discutidas a transparência e proporcionalidade dessas políticas.

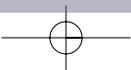
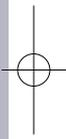
- 4.4. Serão desenvolvidas algumas recomendações, quer de política geral quer de políticas específicas de reforço da transparência estandardizada de conteúdos e formatos, relevando a eficácia delimitada de regulamentações isoladas na ausência de uma cultura profissional.
- 4.5. É reforçada a necessidade de envolvimento dos profissionais de saúde e respectivas instituições no desenvolvimento de políticas de conflitos de interesse e a necessidade de criação de uma cultura de responsabilidade à luz de uma ética relacional que sustente as normas profissionais e a confiança da sociedade.

### 5. Conflito de interesses<sup>2</sup>

(o conflito do cientista/médico com a condição tecnocientífica da ciência/medicina).

- 5.1. Parte-se da seguinte consideração: a noção de “conflito de interesses” que está estabelecida na regulação da investigação biomédica, carece de reflexão profunda sobre os seus próprios pressupostos.
- 5.2. Há que reflectir sobre os conceitos de conflito e de interesses, e os problemas e limitações que essas noções apresentam para reger actividades – de cientista e médico – que se guiam por imperativos morais orientares das suas profissões. O tipo de questões que se organiza é: será possível ser médico entrando em conflito com o “interesse” do paciente em manter ou restabelecer a sua saúde? O único “interesse” que está em jogo na investigação médica não é a defesa da saúde do paciente?
- 5.3. Também se deverá reflectir, ao invés da tradicional abordagem sobre conflitos entre a esfera interna da actividade científica ou médica e a esfera exógena comercial, nos conflitos decorrentes do actual estreitamento da vinculação entre ciência, tecnologia, medicina e mercado. Quais são os problemas que entram em conflito quando a ciência e a tecnologia na área biomédica se encontram endogeneizadas no mercado? O que é que significa ser fiel às normas morais de cientista e médico no quadro da tendência em-





# Resumos das Comunicações

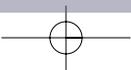
*Professor Doutor Joaquim Ferreira*

*Professor Doutor Rafael Ferreira*

*Dr. Jorge de Melo*

*Professor Doutor António Barbosa*

*Professor Doutor José Luís Oliveira Garcia*



# Equipa de Investigação

*Professor Doutor Joaquim Ferreira*



A equipa de investigação de um ensaio clínico pode incluir múltiplos intervenientes: investigadores, coordenadores de estudos, técnicos de laboratório, farmacêuticos, etc. Os investigadores podem ser médicos ou outros profissionais de saúde (psicólogos, terapeutas, enfermeiros, biólogos, etc.).

A responsabilidade e função de cada um dos membros de uma equipa de investigação encontram-se descritas nas Normas de Boas Práticas Clínicas.

A equipa de investigação é responsável por múltiplas tarefas necessárias para a condução de um ensaio clínico: explicação do ensaio aos participantes, obtenção do consentimento informado, registo dos dados clínicos, colheita de material biológico, avaliação clínica dos participantes, registo e comunicação de efeitos adversos, etc.

Assume actualmente particular relevância os aspectos relacionados com a qualidade global do ensaio clínico, nomeadamente os atribuíveis à equipa

de investigação e ao centro clínico onde os estudos são realizados. Para além da necessária familiarização dos investigadores com o protocolo do estudo e procedimentos envolvidos, os aspectos relacionados com o treino específico de cada um dos membros da equipa e a capacidade de os documentar, assume extrema relevância.

O grau de exigência crescente colocado sobre as equipas de investigação e as condições logísticas onde os ensaios clínicos podem ser conduzidos, restringirá a possibilidade de condução destes projectos de investigação clínica a estruturas vocacionadas para a sua realização. O treino dos profissionais de saúde em metodologia de investigação clínica e a criação de centros de ensaios clínicos são, na nossa opinião, condições mandatórias para otimizar a condução de ensaios clínicos nas nossas unidades de saúde e centros de investigação biomédica.



## Curriculum vitae do Investigador

*Professor Doutor Rafael Ferreira*



A condução correcta de um ensaio clínico depende de uma articulação perfeita entre o Promotor/Monitor e o Centro de Ensaio/Investigador Principal. A Lei nº 46/2004 define o regime jurídico da realização de ensaios clínicos e realça que o investigador envolvido na condução do ensaio (Investigador Principal – IP) deve ser qualificado em termos de formação, treino e experiência em Boas Práticas Clínicas (BPC) indispensáveis para garantir a qualidade da realização do ensaio clínico e a protecção dos voluntários.

A complexidade crescente da legislação sobre ensaios clínicos e, nomeadamente, sobre os aspectos éticos envolvidos, tornam indispensável uma formação específica dos investigadores em BPC que enquadre a formação científica e clínica facultadas pelas carreiras hospitalar e académica.

O CV do IP (bem como do Investigador-Coordenador-IC) deverá, portanto, contemplar as diferentes vertentes envolvidas, mencionando:

1. A carreira hospitalar ou académica (ou título de especialista pela Ordem dos Médicos) na temática envolvida pelo ensaio clínico.
2. Formação específica em investigação e ensaios clínicos. Cursos frequentados.
3. Experiência prévia em ensaios clínicos detalhando os ensaios em que participou e funções desempenhadas.

O investigador-coordenador deve ter experiência prévia como IP, e este deve ter sido co-investigador em outros ensaios.

Para além da formação em BPC o investigador deve estar familiarizado com o emprego correcto do medicamento experimental, tal como vem descrito no protocolo do ensaio e na brochura do investigador.

Aspecto essencial do exercício das funções de IP é a independência deste, face ao Promotor do ensaio. A declaração de “conflito de interesses” tem aqui especial significado. Em relação a um período de tempo definido deverão ser assinalados os seguintes tópicos: bolsas de educação/investigação recebidas; subsídios atribuídos; actividades de consultor remuneradas; participação, como prelector, em actividades de promoção de produtos do promotor; participação em reuniões científicas a convite do promotor, e por ele suportadas.

O Investigador Principal representa uma pedra angular na condução de um ensaio clínico. Nesta perspectiva a sua integração num centro de ensaio com instalações, equipamentos e recursos humanos dedicados a esta área específica da investigação clínica constitui uma mais valia cuja importância deve ser realçada, devendo constituir um objectivo para muitos serviços hospitalares que se propõem enveredar por esta opção.

Com base nas propostas apresentadas a CEIC poderá considerar que é este o momento oportuno para definir parâmetros mínimos de CV para IP ou IC.

## Recrutamento

*Dr. Jorge de Melo*



Abordam-se as questões relacionadas com o recrutamento de doentes para ensaios clínicos, mas as questões processuais, menores, são apenas afloradas.

Pelo contrário discutem-se as questões éticas, que subjazem a aspectos essenciais, como os modos de

divulgação dos ensaios, e as contrapartidas de participação.

Salienta-se a importância das ideias no quadro ético de referência e assinalam-se os riscos de perversão.

## Conflito de Interesses

*Professor Doutor António Barbosa*



A crescente colaboração entre médicos, investigadores e indústria farmacêutica e biotecnológica com a finalidade de desenvolver produtos benéficos para a saúde individual e colectiva se, por um lado, tem registado êxitos assinaláveis, por outro lado tem suscitado crescentes preocupações sobre a repercussão das relações financeiras nos juízos e práticas dos profissionais de saúde eventualmente colidindo com os interesses primários e as finalidades da prática médica.

A finalidade primária do investigador médico é servir os melhores interesses do doente e da sociedade através da geração de conhecimento científico válido, a avaliação independente da evidência, a aplicação de pensamento crítico e a criação e uso de recomendações baseadas na evidência para os cuidados ao doente. O crescente desenvolvimento de conflitos de interesse poderão minar a integridade a investigação científica, os objectivos da educação médica, a qualidade dos cuidados de saúde e, em última análise, a confiança pública na medicina.

Serão revistas algumas evidências sobre conflitos de interesses financeiros, intelectuais, académicos particularmente no que diz respeito à indústria farmacêutica mas também a entidades públicas e suas eventuais consequências. Serão descritas as principais políticas existentes para identificação, limitação e gestão dos conflitos de interesse e discutidas a transparência e proporcionalidade dessas políticas.

Serão desenvolvidas algumas recomendações quer de política geral quer de políticas específicas de reforço da transparência estandardizada de conteúdos e formatos, relevando a eficácia delimitada de regulamentações isoladas na ausência de uma cultura profissional.

É reforçada a necessidade de envolvimento dos profissionais de saúde e respectivas instituições no desenvolvimento de políticas de conflitos de interesse e a necessidade de criação de uma cultura de responsabilidade à luz de uma ética relacional que sustente as normas profissionais e a confiança da sociedade.



# Conflito de Interesses

*Professor Doutor José Luís Oliveira Garcia*



**Mais além da noção de conflito de interesses: o conflito do cientista/médico com a condição tecnológica da ciência/medicina.**

A comunicação parte da seguinte consideração: a noção de “conflito de interesses” que está estabelecida na regulação da investigação biomédica carece de reflexão profunda sobre os seus próprios pressupostos. Na primeira parte da intervenção, apresenta-se uma ponderação sobre os conceitos de conflito e de interesses, e os problemas e limitações que essas noções apresentam para reger actividades – de cientista e médico – que se guiam por imperativos morais orientares das suas profissões. O tipo de questões que organiza esta parte da intervenção é: será possível ser médico entrando em con-

flito com o “interesse” do paciente em manter ou restabelecer a sua saúde? O único “interesse” que está em jogo na investigação médica não é a defesa da saúde do paciente? Na segunda parte da comunicação, ao invés da tradicional abordagem sobre conflitos entre a esfera interna da actividade científica ou médica e a esfera exógena comercial, incidem-se nos conflitos decorrentes do actual estreitamento da vinculação entre ciência, tecnologia, medicina e mercado. Quais são os problemas que entram em conflito, quando a ciência e a tecnologia na área biomédica se encontram endogeneizadas no mercado? O que é que significa ser fiel às normas morais de cientista e médico no quadro da tendência empresarial e comercial da ciência e da medicina?

# Seminário C

## Ética e Investigação clínica: Diversos contextos

Moderador

*Dr. João Oliveira*

Estudos Observacionais

*Professor Doutor Henrique de Barros*

Investigadores enquanto Promotores

*Dra. Fátima Vaz*

Ensaio Clínicos e Instituições Académicas

*Professora Doutora Emília Monteiro*

Ensaio Clínicos Promovidos pela Indústria Farmacêutica

*Dra. Isabel Fonseca Santos*

Auditório



4



# Ética e Investigação Clínica: vários contextos

*Dr. João Oliveira*



De acordo com os imperativos modernos, os procedimentos usados na prática clínica devem fundamentar-se na verificação experimental de hipóteses.

As hipóteses, por seu turno, deverão ter sido geradas na busca de solução para problemas pertinentes dos conhecimentos médicos, directa ou indirectamente aplicáveis ao homem, são ou doente.

Portanto, a investigação clínica destina-se a resolver problemas.

Também na definição dada na primeira metade do século vinte por um dos seus pioneiros, Sir Austin Bradford Hill, “os ensaios clínicos são experiências, cuidadosa e eticamente desenhadas, com o fim de responder a perguntas concretas previamente formuladas”.

Consequentemente, a realização de ensaios clínicos adquire a legitimidade e a pertinência no desiderato de melhorar as prestações de cuidados de saúde.

Convirá, assim, examinar as incidências éticas da participação de voluntários (muitas vezes doentes) em acções de investigação clínica, o relacionamento entre os diferentes tipos de objectivos da investigação, as formas que esta reveste, as metodologias que emprega e como chega às instituições que prestam cuidados de saúde.

Seguindo as reflexões de investigadores académicos e de clínicos independentes que se sentem vinculados ao progresso do conhecimento e ao aperfeiçoamento dos métodos a colocar ao serviço dos seus doentes, será inevitável questionar anfractuosidades do normativo legal em que se tem procurado corporizar padrões éticos e científicos.

Estarão maximamente protegidos a segurança, o arbítrio e a dignidade dos voluntários que se sujeitam a experiências clínicas? As normas facilitarão ou dificultarão a criatividade e a agilidade da investigação?

Aceitando-se o primado da demonstração experimental para a aceitação das tecnologias terapêuticas, cria-se um sistema que tende a excluir qualquer instrumento cuja natureza não se preste à experimentação clínica nos moldes actualmente praticados. Só são retidos os métodos diagnósticos e tratamentos susceptíveis de passarem pelo crivo do ensaio clínico. Estarão a ser deixados de fora alguns métodos com utilidade clínica mas sem feitio para submissão à prova do ensaio clínico?

A obtenção das “evidências” de eficácia e de segurança necessárias à aprovação de novos medicamentos pelas autoridades regulamentares adaptou-se optimamente à metodologia dos ensaios clínicos. A tal ponto que, na prática, grande parte da capacidade global de investigação clínica (mormente da realização de ensaios clínicos) se encontra permanentemente ocupada pelas solicitações de companhias farmacêuticas competindo pelo registo de novos medicamentos.

Assim, verifica-se que o sistema de investigação clínica responde geralmente a iniciativas da indústria, determinadas pelas prioridades definidas pelas firmas, com escassa participação das instituições onde as investigações se realizam no escrutínio da relevância dessas investigações para objectivos de saúde pública. Atractivos vários, contribuem para essa situação, incluindo os valores atingidos actualmente pelos honorários pagos pelos promotores



industriais aos investigadores e respectivas instituições.

Invocando a urgência na tradução dos recentes progressos da biologia e da tecnologia em progressos clínicos para doenças graves (e menos graves) a indústria tem vindo a pressionar a todos os níveis para uma aceleração das fases clínicas de desenvolvimento de medicamentos.

Esta pressão cria óbvios problemas na apreciação ética e no escrutínio que, desejavelmente, deveria ocorrer nas instituições prestadoras de cuidados de saúde que se candidatam à realização de ensaios clínicos. As hipóteses em teste e os objectivos dos ensaios propostos estarão sempre alinhados com as missões institucionais? Que capacidade de investigação é dedicada à pesquisa de soluções para problemas menos interessantes do ponto de vista comercial mas, ainda assim, decisivas na melhoria dos cuidados assistenciais? Qual o papel das metodologias observacionais na avaliação de resultados e no teste de formas de organização dos serviços e

de desenvolvimento de processos? Qual a disponibilidade dos profissionais e dos estabelecimentos de saúde para porem em prática as metodologias observacionais?

Nesta diversidade de contextos, parece sensato que se procure uma convivência de objectivos e de práticas, que harmonize as necessidades de validação de hipóteses científicas de nível comercial e as exigências operacionais de serviços que respondem pela saúde pública.

Seria legítima a criação de disposições em que a introdução de novos ensaios clínicos, e mesmo a aprovação de novos medicamentos, pudessem ser negociadas em função das contribuições dos respectivos promotores para a pesquisa de outros medicamentos ou outras indicações menos atractivas para finalidades comerciais mas que estivessem seguramente de acordo com as prioridades da saúde pública?

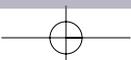
# Resumos das Comunicações

*Professor Doutor Henrique de Barros*

*Dra. Fátima Vaz*

*Professora Doutora Emília Monteiro*

*Dra. Isabel Fonseca Santos*



# Estudos Observacionais

*Professor Doutor Henrique de Barros*



# Investigadores enquanto Promotores

*Dra. Fátima Vaz*



A participação num ensaio clínico como Investigador e Promotor pode ser uma experiência muito gratificante para os médicos. No entanto, a qualidade dessa investigação e os princípios éticos e a segurança dos sujeitos de ensaio não podem ser comprometidos. Por este motivo, além do interesse científico que pode motivar a investigação, é necessário assegurar os meios e a logística para que a experiência seja gratificante e produtiva.

As razões que levam os investigadores a promover a investigação clínica com medicamentos são, principalmente, as seguintes: interesse específico num fármaco, a oportunidade de contribuir para o conhecimento científico e o potencial de publicar os resultados obtidos. No entanto, até 40% deste tipo de investigação acaba por não ser publicada. Isso deve-se a questões logísticas não previstas, a falta de fundos, a insuficientes equipas de investigação e à não clarificação dos direitos de publicação quando estão envolvidos fundos da indústria.

Idealmente, as instituições, sejam académicas, hospitalares, ou outras adequadas à investigação clínica, devem possuir gabinetes de apoio adequados. Estas estruturas devem colaborar com o investigador na preparação do protocolo de estudo, na obtenção de seguros, elaboração de CRFs, contactos com os vários intervenientes indispensáveis à formação da equipa de investigação, e recolha de toda a documentação

necessária para a submissão às Autoridades Regulamentares e Comissão de Ética. A disponibilização de fundos pode ser variada: fundos de investigação institucionais, participação da indústria, bolsas específicas ou fundos de outros projectos em que a investigação em curso possa ser incluída.

A definição da equipa de investigação é crucial, com definição de funções, formação em Boas Práticas Clínicas e disponibilidade de tempo para a investigação em curso. A motivação da equipa ao longo de todo o processo é essencial para a conclusão do ensaio.

As questões relativas à obtenção do medicamento experimental podem ser mais ou menos complexas, dependendo de se estar a investigar uma indicação nova, ou uma dose diferente ou a testar o fármaco numa população diferente da do RCM.

Embora pareça complexo, o não assegurar dos requisitos mínimos para a segurança dos sujeitos de ensaio e para a garantia de qualidade do estudo, leva a que sejam desperdiçados tempo e recursos, além da *expertise* dos investigadores. Além da formação dos investigadores e das equipas de investigação, há necessidade de sensibilizar os Conselhos de Administração para a flexibilização de estruturas e procedimentos de apoio à investigação clínica.

# Ensaio Clínicos e Instituições Académicas

*Professora Doutora Emília Monteiro*



As Universidades são instituições que por missão estão mais vocacionadas para a investigação científica e particularmente para a formação em investigação do que as unidades prestadoras de cuidados de saúde ou a indústria farmacêutica.

As unidades orgânicas, na área da saúde, (eg. Faculdades de Medicina, Ciências Farmacêuticas, Institutos de Investigação, etc.) reúnem os recursos humanos com maior potencial de inovação e desenvolvimento quer na investigação em novos alvos terapêuticos quer na investigação clínica. Este contexto, aparentemente tão favorável, contrasta com a realidade: o papel da academia na promoção de ensaios clínicos e na criação de condições para a sua implementação, é particularmente insignificante em Portugal.

Neste seminário abordar-se-ão diversos factores subjacentes a esta discrepância, no contexto português. A relação academia-unidades de saúde, a legislação, a formação das equipas de investigação, os conflitos de interesse e o financiamento da investigação clínica e da instituição universitária, serão alguns dos tópicos a aprofundar. Os exemplos da academia, como motor de desenvolvimento da inovação em ensaios clínicos, em instituições como o Johns Hopkins University, Northeastern University, Universidade de Barcelona e até da Universidade Nova de Lisboa serão referidos como estímulo à criatividade na procura de soluções novas e inovadoras.



# Ensaio Clínicos Promovidos pela Indústria Farmacêutica

*Dra. Isabel Fonseca Santos*



A transparência e a ética são uma exigência da sociedade em múltiplas áreas de actividade.

Os ensaios clínicos promovidos pela Indústria Farmacêutica (IF) regem-se por extensa legislação e regulamentação interna (*Standard Operational Procedures*), para além de que o relacionamento entre IF e médicos se encontra enquadrado por diversos códigos deontológicos.

As auditorias internas e inspecções pelas Autoridades Regulamentares são a norma neste ramo de actividade. O investimento da IF, em pessoal e tecnologia, é substancial e crescente, na busca da qualidade e fiabilidade dos dados.

Os estudos são discutidos e acordados previamente com as Autoridades Regulamentares e encontram-se publicados em *sites* internacionais, promovendo uma total transparência e informando os doentes sobre possibilidades de participação em ensaios.

A investigação e desenvolvimento de novos medicamentos é uma actividade cada vez mais exigente não só pelo investimento envolvido (de todo o in-

vestimento em I&D cerca de 30% destina-se a ensaios clínicos de fase I, II e III) mas também pelas questões regulamentares, científicas e éticas que se colocam. Há uma obrigatoriedade de publicação dos resultados, quaisquer que estes sejam.

Através da IFPMA/*International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations*, a IF (incluindo sector de biotecnologia e vacinas) constitui uma ONG sem fins lucrativos para, em diversas parcerias público-privadas, contribuir para dar resposta aos principais desafios de saúde nos países em vias de desenvolvimento (*Health Related Millenium Development Goals / United Nations*).

É absolutamente essencial que a veracidade dos dados de investigação clínica não seja posta em causa, o que exige à IF, aos Médicos e às Autoridades uma enorme atenção na preparação dos protocolos de investigação e na ética do seu relacionamento.

# Conferência

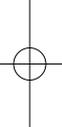
## Avaliação Ética e Metodológica de Ensaio Clínicos

*Professora Doutora Inés Galende*

Auditório



# 5



# Avaliação Ética e Metodológica de Ensaio Clínicos

*Professora Doutora Inés Galende*



La evaluación de los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos por parte de los Comités de Ética en Investigación Clínica (CEIC), es el paso previo para valorar los aspectos éticos, ya que como es sabido ***“lo que no es correcto desde un punto de vista metodológico, es éticamente inaceptable”***.

Esta premisa exige que las personas que forman parte de los CEIC estén formadas y familiarizadas, por un lado, con los diferentes diseños de los ensayos clínicos, aplicables a cada situación concreta, en función -entre otras- de la patología en estudio, el objetivo de cada ensayo clínico y la hipótesis establecida *“a priori”*.

Una vez establecida la corrección metodológica, es necesario valorar si se cumplen los principios éticos básicos definidos en el Informe Belmont. Los CEIC, deben valorar como se aplican estos principios, principalmente mediante la evaluación de la información que se va a proporcionar a las personas, de forma previa a la solicitud de su consentimiento, y cuál va a ser el procedimiento para su obtención por parte del investigador responsable del ensayo o proyecto de investigación.

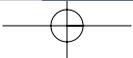
Además, se debe hacer la valoración de los riesgos previsible y los beneficios esperados, principalmente para los participantes, pero también para todas las demás personas que tengan una condición (enfermedad) similar a la estudiada.

Finalmente es preciso considerar si la selección de los pacientes es justa.

En todo proyecto, es muy importante tener en cuenta, las posibles consecuencias tanto si se realiza el estudio, como de no hacerlo, para los participantes y para el resto de la sociedad.

En la ponencia se hablará de todos estos aspectos, y se propondrán métodos de evaluación y análisis basados en listas guías y/o algoritmos, que intentan facilitar la labor de los CEIC.





# Seminário D

## Investigação em Pediatria

Moderadora

*Mestre Maria do Carmo Vale*

Ensaio Clínicos em Pediatria

*Professor Doutor Filipe Almeida*

Desafios na Comunicação com Pais e Crianças

*Dra. Teresa Lobato Faria*

Redes de Investigação em Pediatria

*Professora Doutora Henedina Antunes*

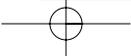
Aspectos Ético-Legais

*Professor Doutor Guilherme de Oliveira*

Sala A



6



# Ensaio Clínicos em Crianças

*Maria do Carmo Vale*



**Artigo 5º da Declaração de Helsínquia** - *Medical progress is based on research that ultimately must include studies involving human subjects.*

**Populations that are underrepresented in medical research should be provided appropriate access to participation in research**<sup>1</sup>.

*Declaração de Helsínquia*  
59th WMA General Assembly,  
Seoul, October 2008

A discussão sobre a normatividade da Investigação Clínica com medicamentos de uso humano tem, tal como no ordenamento jurídico português, de diferenciar entre os sujeitos de investigação maiores e menores de idade.

Assim, são considerados cidadãos autónomos e de pleno direito, todos os indivíduos de idade igual ou superior aos 18 anos e conseqüentemente, de acordo com o artigo 1º da Convenção dos Direitos da Criança “criança é todo o ser humano com menos de 18 anos, salvo se nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo”<sup>2</sup>.

Por seu lado o artigo 3º refere que “Todas as decisões relativas a crianças, adoptadas por instituições públicas ou privadas de protecção social, por tribunais, autoridades administrativas ou órgãos legislativos, terão primacialmente em conta o interesse superior da criança.”<sup>2</sup>.

Ainda, o artigo 12º - alínea 1 da Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança, aprovada em 1989 pela Assembleia Geral das Nações Unidas e ratificada pela Assembleia da República Portuguesa a 21 de Setembro de 1990, refere o seguinte: “Os Estados Parte garantem à criança, com capacidade de discernimento, o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre questões que lhe

respeitem, sendo devidamente tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturidade”<sup>2</sup>.

Também o artigo IV da Carta da Criança Hospitalizada (Leiden 1988) ratificado pela legislação portuguesa por Despacho DGH/310-72 de 6 de Maio de 1987, consagra o direito de hospitalização em serviços pediátricos até à idade de 14 anos e 364 dias, e expressamente refere que “as crianças e os pais têm direito a receber informação sobre a doença e os tratamentos adequados à idade e à compreensão, a fim de poderem participar nas decisões que lhe dizem respeito, sendo de evitar qualquer exame ou tratamento não indispensável. Deve tentar reduzir-se ao mínimo as agressões físicas ou emocionais e a dor”<sup>3</sup>.

Relativamente ao exercício de autonomia, os considerados anteriores levam-nos a concluir haver um reconhecimento implícito desse direito à criança que, independentemente da idade, possua desenvolvimento cognitivo, emocional e capacidade de discernimento para compreender e decidir em relação à própria saúde. No ordenamento jurídico português, o consentimento informado aplica-se a doentes que completem a maioridade (> 18 anos), com excepção dos incapazes<sup>4</sup>.



**Porém, casos há, que não estando contemplados no parágrafo anterior são, por lei, considerados menores emancipados, com direitos iguais aos restantes:**

- todo o menor economicamente independente e que não vive com a família;
- menores casados, grávidas ou pais;
- militares;
- menores declarados emancipados pelo tribunal<sup>4</sup>.

Trata-se de determinar da prevalência do direito de decisão parental ou da criança sobre determinada matéria de saúde que a ela diz respeito, uma vez que se tem presumido, com base legal, que os menores, devido à sua presumível imaturidade, não são competentes para se pronunciarem sobre questões médicas, responsabilidade até há pouco exclusivamente reconhecida aos pais.

Nos EUA poucos estados possuem legislação sobre menores maduros, mas mesmo na sua ausência o pediatra pode basear-se na tese do menor maduro para providenciar serviços com base exclusiva no seu consentimento.

**Em caso de litígio este posicionamento tem ainda maior aceitação entre os tribunais, existindo risco mínimo de sanção, por exemplo, quando o pediatra trata a criança sem autorização parental desde que:**

- o adolescente compreenda perfeitamente os riscos e benefícios dos cuidados propostos, e tenha dado o seu consentimento;
- a terapêutica ou procedimento proposto tenha indicação e benefício reconhecido para o doente de acordo com a “*leges artis*”.
- a terapêutica proposta não represente risco relevante para a vida da criança ou adolescente.

A protecção especial a que a criança tem direito é ainda reconhecida noutras instâncias, designadamente pelo Código Deontológico da Ordem dos Médicos, merecendo atenção especial o artigo 38º que refere na sua alínea 2 “No caso de crianças ou incapazes, o médico procurará respeitar, na medida do possível, as opções do doente, de acordo com as capacidades de discernimento que lhes reconhece, actuando sempre em consciência na defesa dos

interesses do doente”, bem como o artigo 39º que impõe a obtenção de consentimento informado prévio à aplicação de métodos diagnósticos ou terapêuticos que acarretem risco para o doente<sup>5</sup>.

Também o artigo 133º do Código Civil, referindo-se ao consentimento, especifica as exigências de quem consente: “tenha mais de 14 anos e possua discernimento necessário para avaliar o sentido e alcance do consentimento no momento em que o presta”.

Mas, para além disso, é garantido “à criança com capacidade de discernimento o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre questões que lhe respeitem, sendo devidamente tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturação”<sup>6</sup>.

Apesar da alínea 2 do artigo 1878, bem como a alínea 2 do artigo 24º da Convenção dos Direitos da Criança, serem omissos em relação ao primado da autonomia, no sentido ético do termo, contemplam contudo o direito a ser ouvida em tudo o que a si própria diz respeito, o que transposto para a saúde pode ser aplicado em situações e decisões desde as mais simples às mais complexas, dependendo do contexto situacional e grau maturativo da criança<sup>7-14</sup>.

Ainda assim, nas questões de saúde em pediatria, a sociedade tende a concentrar autoridade no médico e pais, diminuindo o estatuto moral da criança.

No entanto, nas duas últimas décadas vários factores contribuíram para desfazer ideias pré-concebidas acerca da imaturidade da criança, abrindo espaço ao seu protagonismo em várias áreas, no sentido de assumirem progressivamente papel activo nas decisões que directamente as afectam, designadamente em termos de saúde.

O processo de tomada de decisão envolvendo crianças em idade pré-escolar, escolar e adolescentes, deve incluir o assentimento do doente a par da participação dos pais e médico, entendendo-se por assentimento a falta de capacidade ou autoridade decisora do doente que, desta maneira, dá o seu acordo à intervenção médica proposta.

Ou seja, em pediatria o processo de tomada de decisão contempla simultaneamente a permissão parental e o assentimento da criança.

Para melhor definir assentimento em populações pediátricas, William Bartholome, defensor dos direitos das crianças, enquanto doentes e/ou potenciais sujeitos de investigação, sublinhou quatro elementos fundamentais relativos ao assentimento em pediatria:

- desenvolvimento cognitivo adequado à compreensão da natureza e condição sob escrutínio;
- explanação da natureza da intervenção proposta e potenciais repercussões;
- avaliação da compreensão da criança acerca da informação prestada e das suas implicações;
- expressão formal do desejo de aceitar a intervenção ou estudo/investigação.

A questão é a de saber da real capacidade da criança para efectuar decisões de crescente importância (assentimento, consentimento), dado que nem todas as crianças se desenvolvem da mesma maneira e com a mesma rapidez, nem as patologias de que sofrem são idênticas.

Alguns autores defendem que crianças com doença grave e crónica, por exemplo do foro oncológico, apresentam capacidade cognitiva e decisora superiores às saudáveis, considerando imoral a sua exclusão dos processos decisores importantes, sobretudo em situações limite que implicam relação custo/benefício elevada e em que os próprios profissionais e família duvidam da real vantagem de determinado procedimento terapêutico<sup>15-17</sup>.

Por outro lado, Broome estudou crianças com diabetes e doenças hemato-oncológicas como participantes de investigação e verificou ser a compreensão da informação prestada, inferior nas crianças com doença oncológica, comparativamente às crianças com diabetes. Concluiu por isso, que as crianças com doença grave apresentavam menor compreensão do seu estado de saúde, provavelmente devido a factores fisiológicos e psico-afectivos de defesa, ansiedade, autocontrolo e protecção familiar, apesar de incluídas em protocolos de investigação mais complexos, comparativamente às crianças com diabetes<sup>18</sup>.

Esta é portanto uma área de intensa polémica, plena de incertezas e desassossegos a que a *American Association of Pediatrics* (AAP) procurou responder, considerando que as crianças de idade inferior aos 7 anos não têm capacidade de assentimento (e consequentemente de dissensão), e o consentimento informado deverá ser da exclusiva responsabilidade dos pais.

A AAP refere ainda que muitos estudos apontam para o facto dos adolescentes, sobretudo os de idade inferior aos 14 anos, terem capacidade de decisão idêntica à dos adultos, o que vem ao encontro da legislação nacional, (e alguma legislação internacional) ao considerar a sua imputabilidade, em termos de Código Penal<sup>15,16</sup>. À medida que a criança cresce, deve progressivamente tornar-se a guardiã da sua própria saúde pessoal, substituindo-se a pouco e pouco aos pais no assumir de responsabilidades.

Por outro lado, o reconhecimento da capacidade de assentimento significa respeitar e aceitar a dissensão.

Para as crianças, tal como para os adultos, a competência refere-se a uma decisão específica e naturalmente evolui com o processo de crescimento e desenvolvimento, em que a decisão será subtraída progressivamente ao condicionamento familiar e social, para se tornar predominantemente uma decisão ponderada e baseada na convicção plena dos próprios valores.

Área polémica e de difícil normalização, atendendo à subjectividade da questão do desenvolvimento cognitivo da criança, relativismo cultural e eventual precedência do princípio da autonomia sobre o princípio da beneficência em Pediatria, terá de ser resolvida, quanto a nós, no interior da relação triangular pais, médico e criança.

Em conclusão, a criança ou adolescente, pode não ter capacidade de auto-determinação, mas terá sempre direito a uma opinião e à sua manifestação na intimidade da relação triangular pais-criança-médico e não deve ser excluída no processo de tomada de decisão, no que à própria saúde se refere, sempre que as circunstâncias o permitam.



Parece-nos portanto evidente que, *sempre que o sujeito de investigação seja menor, terão de ser considerados os seguintes aspectos:*

- relação riscos/benefícios, atendendo a que em investigação, designadamente na área dos ensaios clínicos, existem sempre riscos;
- consentimento informado parental (*in loco parentis* -Freedman&Fuks 1993) e assentimento da criança em que a dissensão à participação num ensaio é vinculativa e sobrepõe-se ao consentimento informado parental;
- a investigação não pode ser igualmente bem realizada em adultos;
- os objectivos visam conhecimentos relevantes para a saúde das crianças<sup>19</sup>.

### Importância dos Ensaios Clínicos em pediatria

A investigação em pediatria é essencial para o progresso da saúde e bem-estar infantil.

**A transposição, ou adaptação dos dados obtidos em ensaios com populações adultas, para a criança, não é científica nem ética, pelos seguintes motivos:**

- as crianças não são adultos pequenos e a população pediátrica é muito heterogénea – o recém-nascido de termo difere do pré-termo, do de baixo-peso ou do de muito baixo peso; de igual modo o lactente difere da criança em idade pré-escolar e escolar;
- a patologia infantil difere da dos adultos (existindo mesmo algumas doenças muito raras - doenças órfãs), e a farmacocinética de muitos medicamentos varia com a idade da criança.

As terapêuticas especificamente dirigidas à população pediátrica devem ir ao encontro das suas necessidades, reconhecer especificidades de posologia eficaz, vias de administração electivas, sabor e consistência adequadas e prioritariamente o evitamento de efeitos adversos (o uso de fórmulas de adultos é inadequada ao seu metabolismo específico).

A investigação em pediatria pode ajudar a compreender muita da patologia do adulto, permitindo

a sua prevenção; é necessário conhecer as repercussões do medicamento experimental (ME) no crescimento e desenvolvimento da criança.

A responsabilidade de proteger a criança dos malefícios e efeitos adversos dos ensaios clínicos, não significa privá-las dos seus benefícios, impedindo a sua participação em ensaios que abrem perspectivas de aceder a medicamentos especificamente desenvolvidos para elas<sup>20</sup>.

### A Diferença entre Crianças e Adultos

As crianças são diferentes dos adultos porque não conseguem ingerir medicamentos da mesma maneira que o adulto: antes dos seis anos não degludem comprimidos ou cápsulas de forma segura; necessitam de fórmulas farmacêuticas líquidas ou sólidas (sob a forma de granulado) com sabor atractivo (embora não exageradamente atractivo).

As fórmulas injectáveis devem ter menor concentração, visando um mais fácil e acurado doseamento. A administração intramuscular é dolorosa e apresenta o risco de necrose tissular ou lesão do nervo ciático. Os aerossóis para as crianças com asma não podem ser utilizados de forma fidedigna antes dos oito anos, e crianças mais novas necessitam de dispositivos especiais.

As crianças são também diferentes do adulto porque a farmacocinética e farmacodinâmica é diferente. A eliminação de medicamentos do organismo das crianças depende do grau de maturação hepático e renal, podendo ser mais lenta, como por exemplo os recém-nascidos que necessitam de doses mais baixas, comparativamente ao adulto, correndo o risco de sobredosagem, ou o lactente que necessita de doses mais altas relativamente ao peso, porque são capazes de eliminar mais rapidamente os medicamentos, e se não forem efectuadas as devidas adaptações correm o risco de serem submedicados.

Outro aspecto, não despiciente, é o de que as doenças pediátricas podem ser diferentes das do adulto, e muitas delas são exclusivas da idade pediátrica: doença da membrana hialina do recém-nascido pré-termo e de termo, a persistência do canal arterial, o nanismo hipofisário, (falta de hormona de crescimento) ou o raquitismo por falta de vitamina D.

Outros exemplos, característicos ou mais frequentes em idades pediátricas são as doenças infecciosas como as otites, as infecções bronco-pulmonares, as meningites, cujos agentes etiológicos são completamente diferentes e variam com a idade da criança.

**Ou seja, a justificação dos Ensaios Clínicos em Pediatria fundamenta-se em reconhecer:**

- a necessidade de conhecer a especificidade da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos pediátricos;
- a importância da especificidade das dosagens em pediatria;
- a existência de doenças raras e raríssimas em crianças;
- a importância da investigação em Pediatria para a compreensão da patologia do adulto.

**Por sua vez a fundamentação dos ensaios clínicos em Pediatria passam pela compreensão da necessidade de investigação em Pediatria ao:**

- Identificar e ultrapassar os desafios da planificação e implementação dos ensaios pediátricos;
- Ponderar as preocupações e cuidados acrescidos inerentes à investigação pediátrica;
- Reconhecer a importância do desenho adequado ao objectivo específico do ensaio clínico;
- Compreender as legítimas preocupações dos pais das crianças envolvidas em investigação e reconhecer as implicações éticas e legais.

**Tão ou mais importante é a informação a prestar aos pais e crianças, que deve:**

- Contemplar técnicas de comunicação adequadas à informação a prestar a crianças e família;
- Reconhecer a necessidade de adequar a informação a pais e crianças, independentemente dos objectivos e desenho do ensaio;
- Esclarecer o desenho e requisitos do ensaio durante a informação a prestar à criança e pais;

- Descrever modalidades de investigação e disponibilizar informação escrita visando o mais amplo esclarecimento aos pais e informação adequada ao grupo etário da criança;
- Disponibilizar folheto informativo específico para o estudo pediátrico em causa;
- Reconhecer o impacto no estudo das diferentes abordagens ao doente.

**Em resumo, para realizar investigação com medicamentos de uso humano em Pediatria é necessário:**

- Possuir conhecimento profundo da farmacologia pediátrica, designadamente, aprofundar o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos nos diferentes grupos etários pediátricos;
- Compreender a farmacogenómica e farmacogenética dos medicamentos pediátricos;
- Compreender a matéria em apreciação, designadamente, a dificuldade de obter formulações pediátricas adequadas (sabor, consistência);
- Conhecer a regulamentação pela qual se rege a investigação pediátrica<sup>20,21</sup>.

### **Regulamento Europeu sobre medicamentos Pediátricos**

A finalidade do regulamento é melhorar a saúde das crianças na União Europeia.

**Os objectivos incluem:**

- Implementar o desenvolvimento de medicamentos para crianças;
- Assegurar a investigação de qualidade;
- Assegurar a utilização de medicamentos devidamente autorizados para as crianças;
- Melhorar a informação disponível para a utilização de medicamentos pediátricos;
- Atingir os objectivos anteriores sem expor desnecessariamente crianças a ensaios clínicos com medicamentos de uso humano<sup>22,23</sup>.



O Plano Pediátrico de Investigação (*Pediatric Investigation Plan* - PIP) deve conter os objectivos (primários e secundários) necessários ao suporte da utilização pediátrica de determinado medicamento e deverá cobrir todos os grupos pediátricos e todas as formulações adequadas.

Nalguns casos será possível adiar o início da investigação dos estudos relativamente ao desenvolvimento do medicamento no adulto. Neste caso os dados pediátricos serão providenciados após AIM.

Noutros casos, o requerimento pode ser dispensado, para toda, ou parte da população pediátrica, quando por exemplo não existe a terapêutica pediátrica ou quando a utilização do produto não tiver adequado suporte científico. Mas, a menos que haja adiamento ou dispensa de AIM, devem ser providenciados dados pediátricos em todos os pedidos de autorização de novos produtos médicos. Por sua vez, estes pedidos de autorização são extensivos a novas indicações, formulações farmacêuticas ou vias de administração para medicamentos sob patente autorizada.

O regulamento também inclui incentivos para os promotores ou companhias farmacêuticas que desenvolvam medicamentos para crianças.

Quando um PIP é levado a cabo, e toda a informação adquirida submetida às autoridades regulamentares, esse medicamento terá uma autorização exclusiva de comercialização durante 6 meses (através da extensão da duração do Certificado de Protecção Suplementar – *Supplementary Protection Certificate* (SPC), desde que seja autorizado pelos estados membros e tenha havido informação relevante dos estudos pediátricos, devidamente introduzida no sumário das características do medicamento (quer seja positiva ou negativa). A extensão será garantida quer os resultados suportem ou não a indicação pediátrica. O incentivo só será aplicável se o produto tiver um SPC activo, não existam incentivos financeiros nos casos em que não existe SPC, ou quando o SPC expirou e não exista qualquer outro mecanismo para aumentar a duração do período da patente.

Para os medicamentos destinados a doenças órfãs, o incentivo estende-se por um período extra de dois anos de exclusividade de comercialização, para além dos dez anos de exclusividade inerente ao AIM de qualquer medicamento órfão.

O regulamento também contempla um pedido de autorização no mercado (AIM) denominado autorização de comercialização para uso pediátrico – *Pediatric Use Marketing Authorization* (PUMA), que visa estimular o desenvolvimento de produtos não patenteados para utilização exclusiva em pediatria.

Ou seja, somente medicamentos que sejam única e expressamente utilizados em pediatria poderão usufruir do PUMA<sup>22</sup>.

### Plano de Investigação Pediátrico (PIP)

O PIP é o delineamento de um programa de investigação que visa garantir resultados que permitam (ou não) determinar as condições de autorização, para a população pediátrica, de um determinado medicamento.

**O PIP é necessário sempre que estejamos perante:**

- Novo medicamento;
- Nova indicação;
- Nova fórmula farmacêutica;
- Nova via de administração.

O plano deve ainda especificar o tempo, medidas propostas para avaliar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento em todos os subgrupos pediátricos.

O PIP deve ainda ser submetido à comissão pediátrica, precocemente, e nunca depois de terem sido completados os estudos farmacocinéticos em adultos, assegurando desta forma a investigação precoce de medicamentos nos grupos pediátricos<sup>22</sup>.

### Comissão Pediátrica

**Tem como funções:**

- Apreciação do PIP e emissão de pareceres;
- Pareceres sobre adiamentos (*deferrals*) ou recusa (*waiver*) de PIP;

Apreciação de AIM de PIP, a segurança, qualidade e eficácia do medicamento para uso pediátrico;

- Inventariar as necessidades específicas pediátricas de medicamentos de uso humano, prestar apoio

científico no desenvolvimento de documentos relacionados com o cumprimento dos objectivos da regulamentação;

- Aconselhar a EMEA relativamente a medicamentos de uso pediátrico<sup>22</sup>.

### Redes de Investigação Pediátrica

O objectivo das redes de investigação pediátrica visa facilitar a condução de estudos aleatorizados e outros estudos bem delineados de medicamentos para as crianças, designadamente na prevenção, diagnóstico e tratamento da patologia pediátrica.

Assim sendo, esse desiderato passa necessariamente por melhorar:

- O tratamento das crianças e respectivas famílias;
- A coordenação da investigação;
- A rapidez da exequibilidade da investigação;
- A qualidade da investigação;
- A integração da investigação;
- E alargar a participação de todos na investigação.

### Estratégia Global de Investigação em Pediatria

Criação de redes nacionais e europeias de investigação pediátrica, de que são exemplo no presente momento:

Existem exemplos de redes de investigação pediátricas europeias, designadamente:

- Medicines for Children Research Network (MCRN-UK)<sup>24</sup>;
- The Teddy Project<sup>25</sup>;
- Reseau d'Investigation Pediatric des Produits de Santé (RIPPS)<sup>26</sup>;
- PRIOMEDCHILD – Priority Medicines for Children<sup>27</sup>;
- PENTA foundation<sup>28</sup>.

A NHIR MCRN tem como principal objectivo desenvolver e providenciar medicamentos, que sejam simultaneamente seguros e eficazes no tratamento

das crianças. Visa implementar a liderança e enquadramento facilitador para a condução de ensaios clínicos de medicamentos para crianças, em toda a rede de saúde do Reino Unido e inclui o envolvimento activo das crianças.

A MCRN deseja desta forma beneficiar a população pediátrica através do conhecimento obtido por uma investigação de excelência e, desta forma, melhorar os cuidados de saúde prestados às crianças. A estratégia passa por ir ao encontro dos desafios inerentes a um portfolio investigacional que:

- Seja relevante em todos os aspectos da agenda de medicamentos pediátricos;
- Seja ambiciosa e faça a diferença na saúde e vida das crianças;
- Seja integrada por investigadores de um largo leque de subespecialidades;
- Tenha o seu principal foco nos ensaios clínicos, mas inclua também outros desenhos de estudos relevantes de forma a cumprir o objectivo principal;
- Esteja a par das opiniões e perspectivas das crianças e famílias.

Podem participar todos os serviços de pediatria, unidades académicas relevantes constituindo as Redes de Investigação Local (RIL) que providenciarão a organização e articulação dos diferentes intervenientes, designadamente, investigadores, serviços farmacêuticos, equipas de enfermagem, serviços administrativos de suporte a estudos multicêntricos, promotores, etc.<sup>24</sup>.

### Teddy Network of Excellence

O programa Teddy (*Task Force in Europe for Drug Development for the Young*) é uma rede fundada durante o 6º programa da União Europeia para a Investigação e Desenvolvimento Tecnológico. Iniciado em 2005, terá o seu termo em 2010 e envolve 17 parceiros de 9 países da União Europeia, Roménia e Israel. O principal objectivo é promover a disponibilização de medicamentos seguros e eficazes para as crianças europeias, integrando a experiência acumulada e as boas práticas a par da capacidade inovadora, estimulando a investigação nesta área.



Em simultâneo com os outros grupos de doentes devem as crianças beneficiar do conhecimento adquirido na farmacogenómica, biotecnologia, farmacologia e terapêutica.

O programa TEDDY visa, deste modo, otimizar a utilização das drogas de uso corrente em Pediatria e promover o desenvolvimento de novas drogas, sublinhar a importância da aplicação da farmacogenética e partilhar orientações que conduzem a melhores práticas. Implementa também a existência de bases de dados harmonizadas relativas a reacções adversas, de optimização de dosagens, bem como de variantes farmacogenéticas.

É seu objectivo dialogar e articular com organizações científicas médicas e pediátricas, de doenças raras e raríssimas, indústria farmacêutica, universidades, investigadores, eticistas e especialistas de diferentes áreas (pediatria, farmacologia, genética, grupos de pais, sociedade civil em geral, etc.)<sup>25</sup>.

### ***Réseau d'Investigation Pédiatrique des Produits de Santé (RIPPS)***

Foi criada em 2005, sob a égide da INSERM (Instituto Nacional para a Investigação em Saúde e Medicina) e a Sociedade Pediátrica Francesa, para facilitar a implementação dos testes clínicos pediátricos na comunidade, serviços e hospitais pediátricos em França e para garantir a respectiva qualidade.

A sua missão é a de facilitador da implementação de estudos biomédicos na comunidade e hospitais, nomeadamente no que concerne aos medicamentos pediátricos. Com essa finalidade a RIPPS oferece um campo atractivo, caracterizado pela qualidade e exequibilidade, aos promotores e indústria farmacêutica, bem como aos investigadores interessados na área e está prioritariamente orientada para a obtenção de resultados.

O principal objectivo é o de facilitar a emergência de novas intervenções terapêuticas com base em redes de conhecimento e saberes multidisciplinares de jovens profissionais. É portanto desejável disponibilizar informação e treino necessário na metodologia de condução de ensaios clínicos, de acordo com as orientações da directiva.

A RIPPS tem-se organizado segundo as leis e orientações nesta matéria no espaço europeu, dialogando com membros de outras redes, integrando a rede europeia planificada pelos regulamentos referentes a medicamentos pediátricos, com a supervisão da EMEA (*European Medicines Agency*)<sup>26</sup>.

**PRIOMEDCHILD – Priority Medicines for Children** – engloba 10 países (Alemanha, Estónia, França, Finlândia, Espanha, Holanda, Letónia, Polónia, Reino Unido, Suécia - ) e visa contribuir para a implementação de uma rede europeia coesa, regida por políticas e programas bem definidos na área da investigação médica, priorizando programas inovadores de investigação e a aplicação dos resultados no *Priority Medicines for Children*.

Este objectivo assenta no facto de que mais de 50% dos medicamentos usados em crianças, não foram estudados especificamente para elas, o que significa que na população dos 0 aos 18 anos existem medicamentos que são utilizados sem a adequada informação sobre a dose, toxicidade potencial, evidência de eficácia, segurança e dosagens recomendadas<sup>27</sup>.

### **O plano para envolver parceiros estratégicos contempla articulação com:**

- CPME Standing Committee of European Doctors;
- CESP Confederation of European Specialist in Paediatrics;
- EFGCP European Forum of Good Clinical Practice;
- EFPIA European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations;
- EGAN European Genetic Alliances' Network;
- EMA European Medical Association;
- EMEA European Medicines Agency (PEDCO);
- EOM European Institute of Medicine;
- EPHA European Public Health Alliance;
- EPPOSI European Platform for Patients' Organisations, Science and Industry;
- ESDP European Society for Developmental of Perinatal and Pediatric Pharmacology;
- ESPNIC European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care;
- ESPR European Society Paediatric Research;

- EuropaBio European Association for Bioindustries;
- EAP European Academy of Paediatrics;
- ESPID European Society for paediatric infectious disease;
- EURORDIS European Organisation for Rare Disorders;
- HOPE Standing Committee of the Hospitals of the European Union;
- IMI Innovative medicines Initiative.

O projecto terá a duração de três anos e está contemplado e enquadrado no 7º Programa da Comunidade Europeia.

### Fundação Penta

É uma das redes especializadas, vocacionada para o tratamento e cuidado de crianças com VIH<sup>28</sup>.

Estes são alguns dos exemplos de redes de investigação pediátrica existentes no espaço europeu e que já possuem experiência relevante nesta área, designadamente em ensaios clínicos pediátricos, e que sugerem estratégias para atingir os padrões e critérios de qualidade que permitam constituir uma rede que futuramente integre a rede europeia liderada pela EMEA.

Será o conhecimento aportado por estas redes que poderá de alguma forma inspirar a Pediatria em Portugal a constituir a sua própria rede<sup>29</sup>.

### O Futuro em Portugal da Investigação com Medicamentos em Pediatria

A composição da Rede Nacional deve ser flexível, contemplar as diferentes realidades regionais, quer a nível nacional, quer a nível europeu e orientar-se de acordo com a organização da prestação de cuidados médicos à população pediátrica.

Como é óbvio, deverá ser aproveitada toda a experiência de investigação pediátrica existente no terreno, quer a nível nacional, quer a nível europeu.

**Esse desiderato poderá ser idealmente cumprido com alguns instrumentos que se passam a designar:**

- Criação de Comissões de Ética para a Saúde Pediátricas (CESP) nos centros de ensaio de maior di-

menção e potencialidade de recrutamento de doentes pediátricos, garante da aplicabilidade prática dos princípios éticos que subjazem à defesa intransigente de populações pediátricas recrutadas para os diversos ensaios clínicos (consentimento informado em pediatria, recrutamento de doentes em ensaios pediátricos na área da urgência-emergência, etc.);

- Nos centros de ensaio de menor dimensão e menor capacidade de recrutamento, na impossibilidade da existência de uma Comissão de Ética exclusivamente pediátrica, a CES local integraria, pelo menos, um elemento com formação básica em Pediatria e formação específica em Ética Pediátrica;
- Implementação do diálogo com associações de pais, investigadores, serviços e hospitais pediátricos, Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), Comissão Nacional de Saúde da Criança e do Adolescente (CNSCA), Infarmed em articulação com a EMEA, Academia Europeia de Pediatria e redes de investigação europeias com medicamentos pediátricos, poderão desempenhar papel proactivo relevante, recomendando ou designando centros a nível nacional para investigação farmacológica em populações pediátricas, de medicamentos já aprovados e estudados para adultos, potencialmente interessantes em pediatria;
- Articulação com as redes de investigação clínica existentes (Projecto DAIP-CIP, Notificação da Unidade de Vigilância Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (UVP-SPP) e com outras especialidades.

Na prática, e por exemplo no caso do Hospital de Dona Estefânia, poderia ser estabelecida uma parceria específica nesta área com a Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa, investimento público e/ou indústria farmacêutica, o serviço de Pediatria do Hospital de Santa Maria com a Faculdade de Medicina de Lisboa, investimento público e/ou indústria farmacêutica; o Hospital Pediátrico de Coimbra com a Universidade de Coimbra, investimento público e/ou indústria farmacêutica; os serviços de Pediatria do Hospital de São João, Maria Pia, Santo António, Braga poderiam estabelecer uma parceria com a



Universidade do Porto ou Instituto de Ciências Médicas Abel Salazar, Instituto de Ciências da Vida e da Saúde, Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Minho, investimento público e/ou indústria farmacêutica; etc.

**A rede nacional integraria membros dos Serviços de Pediatria e nas subespecialidades de:**

- Neonatologia;
- Cardiologia Pediátrica;
- Neuropediatria;
- Hemato-Oncologia;
- Imunoalergologia;
- Pneumologia;
- Doenças metabólicas (d. raras e raríssimas);
- Endocrinologia;
- Gastrenterologia, Hepatologia e Nutrição;
- Nefrologia entre outras.

Qualquer que seja a estratégia ou exemplo a seguir no nosso país, urge acelerar a investigação com medicamentos em pediatria, imperativo ético inadiável a implementar de acordo com as reais necessidades sentidas na prática clínica diária em Portugal.

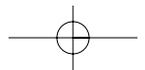
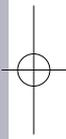
A bem de todas as crianças<sup>30</sup>.

## Bibliografia

- 1 - Declaração de Helsínquia (versão 2008). <http://www.objectodignidade.wordpress.com.2009/8/31.declaracao-de-helsinque/>.
- 2 - Convenção dos Direitos da Criança. Adoptada pela Assembleia Geral nas Nações Unidas em 20 de Novembro de 1989 e ratificada por Portugal em 21 de Setembro de 1990. [http://www.unicef.pt/dcs/pdf\\_publicações](http://www.unicef.pt/dcs/pdf_publicações). Acedido a 30/11/2009.
- 3 - Carta da Criança Hospitalizada. Publicação do Instituto de Apoio à Criança.
- 4 - Oliveira G, Pereira AD. Consentimento Informado. Centro de Direito Biomédico. Publicação do centro de Direito Biomédico. Universidade de Coimbra 2006.
- 5 - Código Deontológico da Ordem dos Médicos. <http://www.ordemdosmedicos.pt/ie/institucional/cne/b5.htm> Acesso 25/11/2001.
- 6 - Código Civil Português actualizado. <http://www.Confap.pt/docs/codcivil>. Acedido a 10/1/2010.
- 7 - King NMP, Cross AW. Children as decision makers: Guidelines for pediatricians. *J Pediatr* 1989;115:10-16.
- 8 - Espinosa AG, Lucas CR, Ortiz G. Consentimento informado en pediatria. La autonomia del niño en discusión. *Rev Mex Pediatr* 2001;68:108-11.
- 9 - Sigman GS, O'Connor C. Exploration for Physicians of the mature minor doctrine. *J Pediatr* 1991;119:520-5.
- 10 - Alderson P. In the genes or in the stars? Children's competence to consent. *Journal of medical ethics*, 1992;18:119-24.
- 11 - Holder AR. Minor's rights to consent to medical care. *JAMA* 1987;195(24):400-2.
- 12 - Moreno JD. Treating the adolescent patient: an ethical analysis. *Journal of the Adolescent Health Care* 1989;10:454-9.

- 13** - Lantos JD, Miles SH. Autonomy in adolescent medicine. *Journal of Adolescent Health Care* 1989;10:460-6.
- 14** - English A. Treating Adolescents: Legal and ethical considerations. *Medical Clinics of North America* 1990;74(5):1097-112.
- 15** - American Academy of Pediatrics. Informed consent, parental permission and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95(2):314-7.
- 16** - American Academy of Pediatrics. Committee on Pediatric Emergency Medicine. Consent for emergency medical services for children and adolescents. *Pediatrics* 2003;111(3):703-6.
- 17** - American Society of Anesthesiologists. Committee on Ethics. Informed Consent. <http://www.asahq.org/wim>. Acesso 12/3/2003.
- 18** - Broome ME. Children in Research: The Experience of Ill Children and Adolescents. *Journal of Family Nursing*, Vol. 7, No. 1, 32-49 (2001).
- 19** - Freedman B, Fuks A. In Loco Parentis: Minimal Risk as an Ethical Treshold for Research Upon Children. *Hastings Center Report*. 1993.Vol 23(2):13-19.
- 20** - European Medicines Agency. ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population <http://www.ema.europa.eu>. Acedido a 2/12/2004.
- 21** - 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-4.
- 22** - Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with the Pediatric Population. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 18. October 31, 2002.[www.nejm.org](http://www.nejm.org). The New England Journal of Medicine. Downloaded from [www.nejm.org](http://www.nejm.org) at INFARMED BIBLIOTECA on August 18, 2006 .
- 23** - Ethical Considerations for Clinical Trials Performed in Children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. The EFGCP Children's Medicines Working Party 2nd Annual Conference. European Forum for Good Clinical Practice. Bruxelas. 4-5 de Outubro de 2006.
- 24** - Medicines for Children Research Network (MCRN-UK). <http://www.mcrn.org.uk>. Acedido a 2/1/2010.
- 25** - The Teddy Project. <http://research.utu.fi/dipp/index>. Acedido a 10/1/2010.
- 26** - Réseau d'Investigation Pediatric des Produits de Santé (RIPPS). <http://www.ripps.eu/site/default>. Acedido a 10/1/2010.
- 27** - PRIOMEDCHILD – Priority Medicines for Children. Coordination of research on priority medicines for children. <http://cordis.europa.eu/fetch?> Acedido a 2/1/2010.
- 28** - PENTA foundation. <http://www.pentatrials.org>. Acedido a 10/1/2010.
- 29** - Donnelly F. New Paediatric Research Initiatives in the European Union. <ftp://ftp.cordis.europa.eu/fp7/health docs>. Acedido a 10/1/2010.
- 30** - Vale. MC. Medicamentos para as crianças: Um Imperativo Ético. *Acta Pediátr. Port.* 2006;37:231-7.





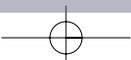
# Resumos das Comunicações

*Professor Doutor Filipe Almeida*

*Dra. Teresa Lobato Faria*

*Professora Doutora Henedina Antunes*

*Professor Doutor Guilherme de Oliveira*



# Ensaio Clínicos em Pediatria

*Professor Doutor Filipe Almeida*



A realização de ensaios clínicos recolhe hoje um consenso que lhes é universalmente favorável, quer numa abordagem científica, quer no patamar da cogitação ética que lhes é necessariamente dedicada.

Foram, aliás, os ensaios clínicos objecto primeiro do interesse da reflexão bioética quando, nos meados do passado século, irromperam na Alemanha nazi as bem conhecidas atrocidades cometidas sobre seres humanos.

Aos ensaios clínicos foram aduzidas balizas éticas conducentes ao refrear de entusiasmos desmedidos, quantas vezes silenciadores de intoleráveis desrespeitos humanos. Valorizou-se a autonomia, reclamou-se o consentimento informado, esclarecido e livre como chave ética indispensável para neles tornar lícita a participação de seres humanos. Exigiu-se o respeito por uma principiologia bioética onde a beneficência e a não-maleficência marcaram importantes pontos na construção de um novo arquétipo para a investigação em seres humanos.

O absolutismo desta visão bioética ergueu gradas dificuldades para a fundamentação dos ensaios clínicos nos indivíduos condicionados na capacidade de exercício da sua autonomia. É assim que a investigação em crianças conheceu progressivas barreiras

ao seu desenvolvimento. Em nome de uma feroz protecção que lhes foi dedicada, dificultou-se quicá a procura de soluções para um incontornável dilema: compatibilizar esta necessária protecção ética com a existência de doenças graves necessitadas de específicas e adequadas estratégias terapêuticas, exigindo por tal investigação, justa mas não intransigentemente proibida. Sendo impossível acautelarem em simultâneo ambas as perspectivas, impõe-se agora encontrar uma resposta ética prudente que, não desnudando a inteira dignidade das crianças, lhes outorgue uma merecida protecção sanitária.

É neste quiasma que sabiamente se posicionou a mais recente das emendas da Declaração de Helsínquia.

Urge reflectir a liberdade e os direitos humanos no confronto com os dialogais deveres e responsabilidade, em cujo patamar se entende a razão da solidariedade.

Compreender o alcance da investigação em pediatria, não no domínio estrito e redutor de um mero conhecimento científico mas na esteira de uma exigente procura de um bem maior para as crianças, é tarefa ingente de quantos agem nos delicados terrenos da ética pediátrica.



# Desafios na Comunicação com Pais e Crianças

*Dra. Teresa Lobato Faria*



Na evolução das metodologias de investigação encontramos uma mudança na ênfase da investigação “em crianças” para investigação “com crianças”. Na realidade, assiste-se a uma mudança no discurso dos estudos, passando de uma imagem das crianças como objectos de investigação para uma visão que enfatiza a sua competência e acção, muitas vezes como co-participantes no processo de investigação (Christiansen & Prout, 2002).

Por lei, antes dos 18 anos não existe poder legal para tomar decisões, sendo este acto exercido pelos pais ou representantes legais que, em princípio, se confia actuarem sempre no interesse das crianças. No entanto, através desta dependência, a criança é colocada numa situação vulnerável (Rew *et al* 2000). Esta sua vulnerabilidade é demais evidente na má conduta verificada na investigação com crianças através dos tempos. Contribuindo para esta vulnerabilidade temos para além da ausência de poder legal, a exigência de respeito pelos adultos, incluindo os pais e investigadores, e um estatuto na sociedade que poderá ser agravado pelo seu nível socio-económico. As questões relacionadas com o desenvolvimento cognitivo, tais como “inteligência, racionalidade, maturidade, e desenvolvimento da linguagem” (Hirtz and Fitzsimmons 2002), são também pontos que fragilizam esta população.

Confirmando este facto, em Julho de 74, a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*, cuja tarefa constituía “estabelecer os princípios éticos básicos que regulariam a investigação envolvendo sujeitos humanos, incluindo crianças, e desenvolver as di-

rectrizes de conduta na investigação (Hirtz and Fitzsimmons 2002), identificou 3 factores responsáveis pela vulnerabilidade nas crianças em situação de investigação, são eles:

- Incapacidade legal de dar consentimento;
- Falta de autonomia e auto-determinação;
- Capacidades cognitivas imaturas que não permitem compreender o conceito de risco/benefício na investigação.

Embora as exigências legais difiram entre países, o consentimento informado dos sujeitos elegíveis para um dado ensaio ou investigação, é universalmente necessário tanto para proteger os direitos do paciente, como para proteger os investigadores no caso de litígio. Obter o consentimento informado dos participantes, numa investigação, é avaliado como uma prática central para o valor ético de uma investigação. Neste processo, os potenciais participantes são informados sobre os procedimentos da investigação, os riscos que podem enfrentar se participarem, os possíveis benefícios da sua participação, o direito a desistir de participar sem ser penalizado, quaisquer limites de confidencialidade que podem ocorrer, os incentivos para participar, e ainda sobre o contacto para obter informações no caso de surgirem preocupações relacionadas com o estudo.

Devem ser tomadas medidas para assegurar que a criança é educada em relação ao que significa participar na investigação e oferecidas orientações educacionais para que possam verbalizar o seu direito a

desistir. A tónica no consentimento é crucial para salvaguardar os interesses das crianças, elas devem saber e compreender o objectivo da investigação. Quando lidamos com crianças, sabemos que muitas vezes a idade cronológica e a competência não coincidem, e podem diferir de forma muito variável. Assim, os investigadores que trabalham com crianças e adolescentes devem dar particular atenção à adequação e forma de todas as informações dadas sobre o projecto de investigação e devem procurar desenvolver, por vezes em colaboração com os próprios participantes, uma concepção da investigação adequada a crianças e adolescentes, tal como a inclusão de métodos visuais, desenhos, histórias como instrumentos da investigação, ou optar por fazer entrevistas de grupo. Estas estratégias podem ser vistas como uma forma de persuasão, e Jenkins's (1986) criticou-as como sendo práticas de manipulação. No entanto, o processo de consentimento salvaguarda não só que os participantes têm o direito de desistir em qualquer altura, mas também que esse consentimento constitui um processo sempre em aberto, podendo ser renegociado a qualquer momento. Isto significa que as crianças e os adolescentes necessitam sentir a possibilidade de exercer algum grau de controle sobre o seu envolvimento na investigação, embora na prática seja provável que se sintam desconfortáveis no exercer de esse direito, devido à desigualdade de poder face aos investigadores.

Devem ser efectuados esforços para compensar o desequilíbrio de poder entre crianças e adultos utilizando várias técnicas como o ajudar a criança a tornar-se um membro da equipa de investigação, o validar as razões da criança para participar, o permitir à criança participar em sessões de grupo com outras crianças, o monitorizar o desejo da criança para continuar no estudo através da atenção a pistas verbais ou não verbais, o ensaiar com a criança como afastar-se ou desistir, e o oferecer à criança uma sensação de controlo (Kirk 2007).

As questões, tais como o consentimento informado, o poder e a confidencialidade são centrais a qualquer investigação, mas tomam um significado completamente diferente na investigação com crianças e adolescentes.

*A National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* publicou o Relatório Belmont, onde identifica 3 princípios éticos na investigação (Hirtz and Fitzsimmons 2002):

- Respeito pelas pessoas;
- Beneficência;
- Justiça.

O respeito pelas pessoas pode ser interpretado tanto como o respeitar da autonomia de uma população, como o proteger de uma população vulnerável. Assim, devem ser feitos esforços para proteger de serem exploradas as crianças de um estatuto socio-económico mais fraco e para oferecer privacidade e respeito pela criança como um indivíduo. A confiança da criança não deve ser traída. O consentimento das crianças deve ser dado de forma livre, ninguém deve exercer persuasão indevida sobre uma criança ou adolescente para tomar parte numa investigação, especialmente se detém uma posição de poder sobre os menores (Masson 2000).

A beneficência assegura o bem-estar do sujeito na investigação, tomando especial atenção ao “equilíbrio de riscos e benefícios” e procurando proteger a criança de qualquer dano (Hirtz and Fitzsimmons 2002). O mais importante será minimizar os riscos para a criança, sendo as investigações escrutinadas de forma a avaliar até que ponto o risco implicado é absolutamente necessário.

Na justiça encontramos o equilíbrio entre duas escalas, a protecção, onde as crianças não devem ser usadas por disponibilidade, conveniência ou vulnerabilidade, e a inclusão, que permite adquirir conhecimento para uma população específica (Hirtz and Fitzsimmons 2002). Sendo as crianças uma população vulnerável, uma consequência negativa será a tendência para a sobre protecção. Quando isto acontece, a população em causa pode muitas vezes não receber os benefícios que a participação na investigação pode trazer. Esta sobre protecção das crianças pode assim resultar em menos terapias inovadoras, o que será negativo para esta população. Ao impedir a sua participação em certos estudos de investigação, impede-se que a generalidade



das crianças beneficie dos avanços científicos que a investigação nos pode oferecer.

Apesar dos avanços tecnológicos, a qualidade da comunicação permanece um determinante fundamental na satisfação do paciente e na sua aceitação e participação em planos terapêuticos. A comunicação tem como função o estabelecer da relação e confiança, o reduzir a ansiedade e a incerteza, o educar, o dar apoio, e o ajudar a estabelecer um plano de tratamento. A forma como esta é realizada pode modificar a natureza das relações para sempre. Uma comunicação eficaz é fundamental no possibilitar aos pacientes e às suas famílias a sensação de poder, o envolvimento e a tomada de decisões informadas em relação aos seus tratamentos. É importante salientar que a maioria da comunicação é não verbal (70%). Isto sugere que quando comunicamos com um paciente e suas famílias, devemos tomar atenção ao tom de voz, às expressões faciais, aos gestos das mãos, à postura de despreocupação, e ainda mais atenção ao espaço e ao toque físico. Mesmo que todas as respostas verbais estejam correctas, a comunicação não verbal reflectindo uma disponibilidade limitada, pode ser suficiente para derrotar uma relação terapêutica.

**Adaptando o protocolo SPIKES, criado por Baile, Buckman, Lenzi, Glober, Beale, e Kudelka, (2000), que pressupõe seis passos para a comunicação adequada de más notícias, podemos encontrar os vários desafios de uma comunicação eficaz com pais e crianças, ou adolescentes, em situação de possível inclusão num projecto de investigação:**

**S de *Setting* (contexto):** Deve assegurar-se um ambiente de privacidade e conforto, com a presença das pessoas adequadas ao contexto. Os pais devem estar ambos presentes e receber a informação em simultâneo. A presença, ou não, da criança ou adolescente deve ser avaliada com cuidado, tomando em consideração o seu desenvolvimento cognitivo e o seu equilíbrio emocional. A apresentação da investigação deve idealmente ser feita pelo médico responsável, ou seja, quem tem mantido contacto com o paciente e que continuará a segui-lo. Os pais terão mais probabilidade de consentir que o seu filho participe num projecto de investigação quando o projecto é apresentado por um profissio-

nal da sua confiança. O tempo estimado para esta situação não deve ser limitado de forma rígida.

**P de *Perception* (Percepção):** Deve determinar-se a percepção do paciente e da sua família em relação à situação. Poderá haver alguma noção da proposta que lhes irão apresentar, ou não existir a mínima pista. Este esclarecimento irá proporcionar um bom ponto de partida ao investigador. O estabelecimento de um consentimento informado deve incluir um processo de exploração dos valores, expectativas e necessidades dos possíveis participantes. A informação que irão receber pode ser afectada pela sua cultura, etnia, crenças religiosas e contexto social. Sempre que existirem diferenças na linguagem, deve recorrer-se a um intérprete especializado em saúde.

**I de *Invitation* (solicitação):** O investigador terá de obter permissão da parte do paciente ou da sua família para apresentar a informação sobre o projecto de investigação. O facto dos pais e crianças serem convidados a conhecer o investigador e o seu projecto antes da apresentação formal do consentimento informado, pode ajudar a construir uma atmosfera de confiança e descontração. Este conhecimento prévio poderá ser efectuado através de encontros em grupo activos e interactivos, utilizando jogos, bonecos e desenhos, incluindo sempre a colocação de questões. Não se pode ignorar o poder que os adultos têm sobre as crianças e, assim, nestas sessões, será desejável convidar as crianças, ou adolescentes a ajudar na compreensão da infância, deixando-as liderar algumas das actividades.

**K de *Knowledge* (conhecimento):** O conhecimento é adquirido através de uma informação honesta, exacta e fiável, apresentada numa linguagem simples e concisa, evitando termos demasiado técnicos ou eufemismos. É necessário que o paciente compreenda bem todos os passos do projecto de investigação, assim como todas as opções e implicações. O facto de apresentar apenas um documento escrito, pode levar a que uma linguagem demasiado formal induza os participantes de uma investigação a pensar que assinaram um documento que protege o investigador, e que os irá impedir de o processar se algo correr mal. Uma investigação que se inicia com uma informação cara a cara, dá oportu-

nidade ao investigador de descrever oralmente o projecto de investigação, com os seus procedimentos, incentivos, riscos e salvaguardas. Este método permite também apresentar a informação necessária que prepara os participantes para tomar decisões informadas sobre a participação, avaliar se os potenciais participantes compreendem a informação, e determinar se concordou em participar de forma voluntária. Este tipo de comunicação oral pode também aumentar a compreensão do documento de consentimento informado e do que o participante está efectivamente a consentir (Wogalter *et al.*, 1999). O fornecimento de informação deve ser um processo que ocorre em várias sessões, pois a necessidade de informação inicial é mutável. Nesta linha, deve marcar-se uma nova sessão para responder a perguntas e preocupações.

Os participantes sugerem que um consentimento informado sucinto e simples, com especial atenção à formatação do texto, pode influenciar o cuidado com que lêem a informação. A presença de títulos pode orientar a atenção para os diferentes componentes do documento. Da mesma forma, o uso de cores e outras possibilidades de formatação de texto, como o negrito para distinguir os diferentes componentes do documento, podem encorajar a leitura. O médico de família, ou outro médico responsável, deverá ser informado de forma imediata sobre as intenções de incluir o participante num projecto de investigação.

**E de *Emotion* (emoção):** Deve responder-se a manifestações emocionais com empatia, clarificando, explorando e validando os sentimentos e preocupações dos pacientes e/ou das famílias. Utilize pistas não verbais para transmitir compreensão, simpatia, encorajamento, ou segurança ao paciente e/ou sua família. Na maioria das culturas isto envolve manter o contacto ocular ao nível do paciente e não em uma posição mais elevada, não interromper o paciente e/ou familiar quando falam, acenar de forma encorajadora, utilizar um tom de voz descontraído e agradável, e oferecer uma atenção total. Será muito desagradável se o paciente e/ou a sua família sentem que o investigador não tem tempo para falar ou ouvir. Em alguns casos, o toque pode ser muito securizante para o paciente e/ou suas famílias, mas

em outros pode não ser apreciado. Esta decisão terá de ser tomada caso a caso. Encoraje os pacientes e/ou familiares a expressar sentimentos de forma livre. Isto ajuda os pacientes e/ou suas famílias a sentirem-se aceites e aumenta a probabilidade de apresentarem as suas preocupações.

**S de *Summary* (sumário):** Reveja a informação para estabelecer uma estratégia mais resumida. Responda a questões, discuta opções e forneça informação. Fischman (2000) sugeriu a elaboração de um procedimento para assegurar a compreensão da informação contida no consentimento informado, incluindo a avaliação de conhecimentos através de medidas objectivas ou o requisitar aos participantes e/ou suas famílias o parafraseamento da informação.

Investigar numa população vulnerável, como sejam as crianças e os adolescentes, é imprescindível para alcançar o conhecimento necessário à sua melhor protecção. Cabe aos investigadores encontrar a astúcia e o engenho para respeitar as crianças e adolescentes, ganhar a confiança das famílias e atingir os seus objectivos científicos em prol da diminuição dessa mesma vulnerabilidade.



# Redes de Investigação em Pediatria

*Professora Doutora Henedina Antunes*



Actualmente, mais de 50% dos medicamentos utilizados nas crianças, na Europa, não foram testados nem autorizados para esse fim, são usados “*off-label*”. A Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) de acordo com a lei 46/2004 trata de ensaios clínicos de medicamentos para uso humano.

O regulamento da Comunidade Europeia (CE) 1901/2006<sup>1</sup> determinou que até 26 de Janeiro de 2009 todos os Estados-Membros deviam recolher os dados disponíveis sobre todos os usos existentes dos medicamentos na população pediátrica e pretendeu modificar esta situação, o que vai aumentar o nº de ensaios clínicos em pediatria. O art. 44º determina que a agência europeia do medicamento (EMA), com o apoio do Comité Pediátrico, crie uma “rede europeia de redes nacionais e europeias, investigadores e centros”<sup>1</sup>.

As crianças devem ser defendidas de investigação não necessária, mas a investigação em crianças, nomeadamente com medicamentos a serem introduzidos para o uso em humanos, medicamentos já usados em humanos mas ainda sem ensaios em crianças, ou novas indicações terapêuticas, ou novas formulações ou vias de administração, provocam a necessidade de serem ensaiados em crianças, antes de se determinar o seu uso em larga escala, como acontece com os medicamentos em adultos.

Os ensaios clínicos pediátricos têm particularidades, porque são humanos que não têm capacidade de darem o seu consentimento informado e este é mediado pelo responsável legal, habitualmente os pais, que permitem mais do que consentem (assenti-

mento)<sup>2</sup>. Há a obrigação conforme a idade, habitualmente a partir dos 3 anos, de se considerar que a criança já tem algum grau de entendimento de forma a deverem-lhe ser explicados os procedimentos e, a partir dos 7 anos<sup>3</sup> já entenda mas, não tenha desenvolvimento para compreender na globalidade as implicações do ensaio clínico. Os adolescentes devem assinar também a autorização e após os 16 anos eles próprios darem o consentimento<sup>2</sup>.

Porque é que os ensaios clínicos em pediatria são um direito e não apenas um processo necessário? Porque as crianças que todos dizem defender têm direitos que nem todos defendem. A investigação clínica que protege a criança, não a fazendo entrar em ensaios clínicos, é a mesma investigação que não investe em nichos de mercado não tão atractivos como o mercado do medicamento em adultos. Daí que a CE tenha tido que legislar e criar incentivos para o ensaio clínico em crianças. Um fármaco só deve passar a ser usado em humanos depois da demonstração da sua eficácia e segurança em animais. O ensaio clínico deve começar em adultos, a não ser que seja para doença apenas pediátrica e nas crianças deve ser testado em crianças maiores, antes de ser usado em crianças mais pequenas, excepto se o seu uso indicar o contrário (ex: vacina do rotavírus). O ensaio clínico deve implicar o menos possível de manuseamento do doente e deve preferir ser usado em crianças doentes que possam beneficiar com o fármaco do que em crianças saudáveis, excepto em ensaios clínicos de sabor dos fármacos. Deve manter, tal como no adulto, o respeito pelo indivíduo, a beneficência (o princípio de fazer bem) e a justiça, no sentido da proporcionalidade<sup>2,3</sup>. Não pode haver in-

centivos aos pais pela criança participar no ensaio, excepto compensação do trabalho perdido e despesas de deslocação.

A EMEA pretende implantar redes nacionais e europeias de investigação pediátrica para que a investigação e, nomeadamente, a investigação em medicamentos para uso em crianças seja uniformizada<sup>3</sup> e não se façam ensaios clínicos já efectuados em outras partes do mundo<sup>2,4</sup> e, por isso, a um ensaio clínico deve ser atribuído um nº e ficar em rede (EUDRACT Database 2004)<sup>4,5,6</sup>.

A autorização de ensaio clínico em estudos multicêntricos nacionais deve ser apresentada à CEIC, e às Comissões de Ética locais, e os dados devem ser publicados quaisquer que sejam os resultados. No pedido de autorização já deve constar a data provável e o tipo de publicação.

Para a realização de investigação ou de ensaios clínicos em Portugal, alguns *sites* são conhecidos em publicações de referência internacional<sup>4</sup>, mas muito ainda há a fazer, sobretudo no que concerne a centros de investigação clínica e a redes de investigação pediátrica. A realidade actual sobre ensaios clínicos em Pediatria em Portugal é escassa e mesmo ensaios clínicos em adultos. Cinco ensaios estão a decorrer em Portugal este ano. A realidade nos restantes países da CE, como os *Projectos Teddy, Medicines for Children Research Network* e experiência de hospitais e serviços de pediatria com departamentos de ensaios clínicos, etc., tem de ser alargada a Portugal.

Este seminário deve determinar uma rede de referenciação nacional com o envolvimento da Sociedade Portuguesa de Pediatria e/ou o Ministério da Saúde numa rede de investigação pediátrica de hospitais, ou outros centros de ensaios e investigadores portugueses, que participem e criem uma dinâmica organizacional para que o ensaio clínico em pediatria seja uma realidade entre nós. As bases de dados de doentes raros (ex: uvp-spp; eurowilson; eurodis), de doenças frequentes (ex: doença inflamatória intestinal) ajudam a determinar, pelo comité pediátrico da EMEA, as necessidades, mas é essencial que a complexa burocracia associada ao ensaio clínico seja, no meu ponto de vista, profissio-

nalizada, mas que os dados sejam da responsabilidade do investigador responsável, bem como a sua análise, para não poderem ser manipulados, podendo ter ajuda de peritos de estatística independentes. Também as contrapartidas financeiras para os hospitais e/ou investigadores têm de ser transparentes e devem ficar logo acordadas no projecto para a CEIC. A proposta é que a organização dos processos, marcações, lista de pontos a referir, telefonemas, fossem da responsabilidade de secretariado ou idealmente de enfermeira que ganhe/tenha experiência em ensaios clínicos, que a verificação dos efeitos laterais fosse exaustiva, e que o investigador ou secretariado seja o elo de ligação que relembra a inclusão dos doentes e datas-chave do ensaio clínico, mantendo sempre a confidencialidade. As seguradoras Portuguesas têm de estar especializadas neste assunto, porque os ensaios clínicos em crianças cobrem um maior risco dado a necessidade, por vezes, de seguimento a mais longo prazo. Esta preocupação foi recentemente discutida na tentativa de construir *Standards for Research in Child Health (StaR Child Health)*. A exigência de um Plano de Investigação Pediátrico' na investigação e comercialização de um medicamento, é um contributo essencial para que as crianças não sejam tratadas no séc. XXI, com os medicamentos, como já foram com os pijamas nos hospitais (séc. XIX e metade do séc. XX), vestiam-nas com um dos pares das calças de pijama de adultos.

## Bibliografia

- 1 - REGULAMENTO (CE) N.º 1901/2006 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 12 de Dezembro de 2006, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) N.º 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) N.º 726/2004. *Jornal Oficial da União Europeia*. 27.12.2006 L 378:1-19.
- 2 - ETHICAL CONSIDERATIONS FOR CLINICAL TRIALS ON MEDICINAL PRODUCTS CONDUCTED WITH THE PEDIATRIC POPULATION. Recommendations of the ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to



good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. European Commission 2008:2-34.

- 3 - The national commission for the protection of humans subjects of biomedical and behavioural research. Report and Recommendations. Research involving children. DHEW Publication N°. (OS) 77-0004. Superintendent of documents, U.S. Government Printing Office. Washington, D.C. 20402. Stock N°. 052-003-00431-3.
- 4 - The Network of Paediatric Networks at the EMEA Implementing Strategy. European Medicines Agency. Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Doc. Ref. EMEA/412943/2007.
- 5 - International Compilation of Human Subject Research Protections. Office for Human Research Protections, U.S. Department of Health and Human Services. 2007 Edition. Pág.1-58.
- 6 - Royal College of Paediatrics and Child Health: Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. Arch Dis Child 2000;82:177-182.

# Aspectos Ético-Legais

*Professor Doutor Guilherme de Oliveira*



O Direito tem evoluído para acompanhar as necessidades técnicas.

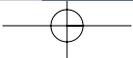
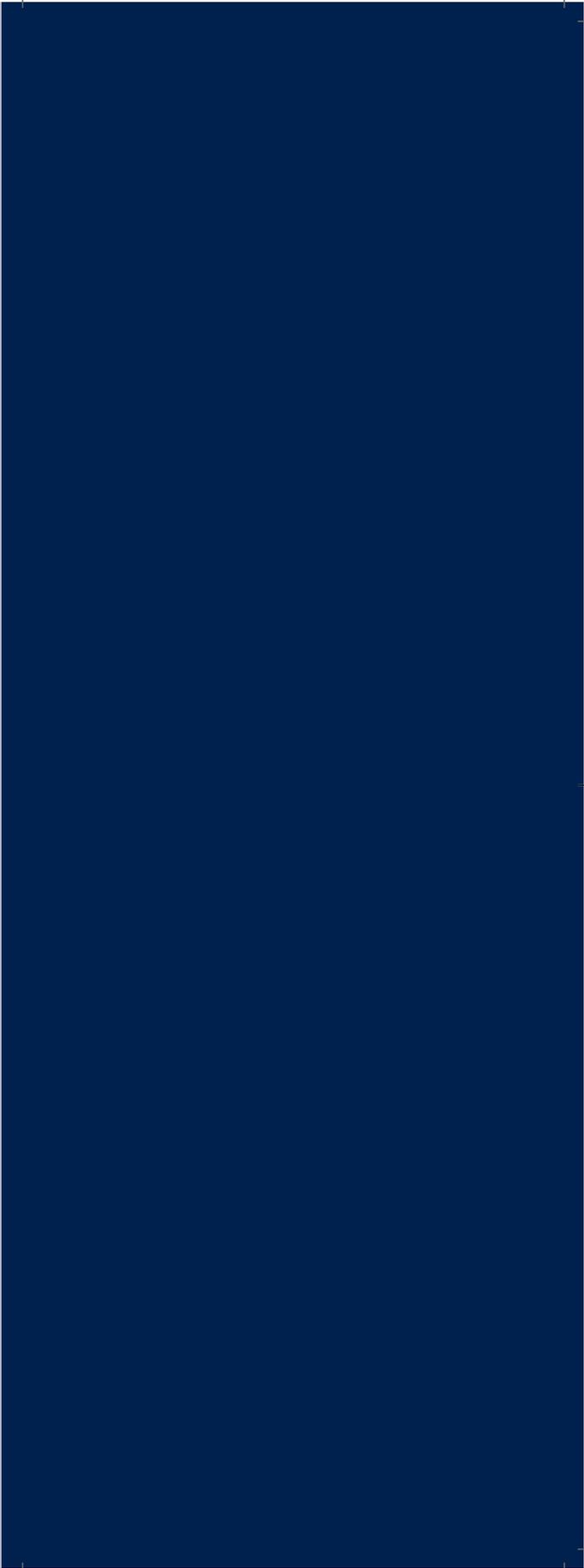
Há quinze anos, a lei dos ensaios clínicos portuguesa ainda não admitia a realização de ensaios em crianças e jovens que não tivessem um “benefício directo” para eles; pelo contrário, as normas actuais permitem a realização de ensaios apenas com um “benefício indirecto”. Impõe-se, no entanto, tornar mais claro o texto da Directiva europeia e da lei portuguesa de 2004.

Esta evolução exigiu um novo entendimento do exercício das responsabilidades parentais, e da noção de “interesse do filho”.

A participação de crianças e de jovens impôs o estabelecimento de limites novos e apertados - a noção de “risco mínimo”, que a prática tem de desenvolver.

Simultaneamente, assistiu-se ao reconhecimento generalizado da “autonomia progressiva” dos jovens, que tem reflexos na disciplina da investigação.





# Seminário E

O Centro de Ensaio:  
ética e contexto

Moderador

*Dr. António Melo Gouveia*

Acordos Financeiros

*Dr. António Moreira*

Seguros

*Mestre Maria Manuel Veloso*

Circuito do Medicamento Experimental

*Dra. Francisca Figueira*

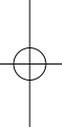
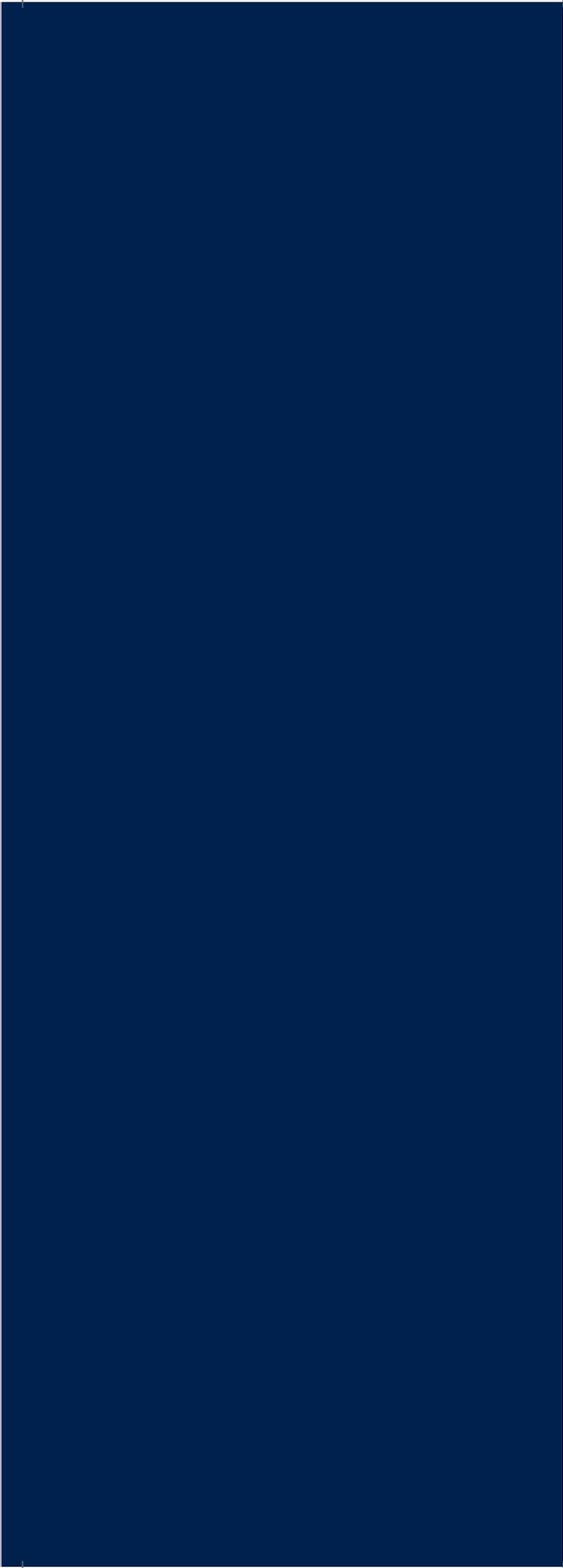
Acessibilidade ao Medicamento Experimental

*Dra. Paula Almeida*

Sala B



7



# O Centro de Ensaio: ética e contexto

*Dr. António Melo Gouveia*



## Introdução Global

Na investigação clínica actual é indispensável, não só uma equipa de investigação competente e motivada, mas também uma infra-estrutura de suporte adequada, com padrões técnicos e éticos elevados, que muitas vezes também funciona como plataforma de acesso aos sujeitos de ensaio. De facto, os doentes existem onde são tratados, e a complexidade de muitas patologias, assim como os riscos subjacentes a alguns tratamentos, exigem que este tratamento se efectue em centros diferenciados, muitas vezes de natureza hospitalar. E é de entre estes doentes que poderão ser recrutados os sujeitos de ensaio, nomeadamente para as fases finais de desenvolvimento dos medicamentos. Por isso os centros de ensaio não podem, nem devem, ser dissociados de todo o processo, na medida em que enquadram os doentes, os profissionais e os meios. Mais do que isso, cada centro representa uma metodologia própria de abordar os doentes e as doenças, com os seus conceitos éticos, humanos e terapêuticos próprios.

**Neste seminário procurar-se-á abordar 4 aspectos, directa ou indirectamente ligados ao centro de ensaio, a saber:**

- Acordos Financeiros;
- Seguros;
- Circuito do Medicamento Experimental;
- Acessibilidade Medicamento Experimental.

## Acordos Financeiros

### « Introdução ao documento

O acordo financeiro é o documento que dá substância ao acordo entre o promotor e o centro de ensaio, no qual se enquadra a equipa de investigação. Com o objectivo último de garantir a protecção dos sujeitos de ensaio e a qualidade dos dados obtidos, é este acordo que garante a existência do enquadramento adequado, em termos éticos, técnicos e de recursos, para a realização do ensaio. Por isso se considera relevante a sua discussão neste âmbito.

### « Problemática em discussão

Pretende-se discutir aspectos de conteúdo e processuais, assumindo como premissa que a ética e os direitos dos sujeitos de ensaio não admitem diferenças entre estruturas de direito público ou privado.

No que diz respeito ao conteúdo, pretende-se abordar o âmbito do acordo financeiro, a metodologia que leva aos valores envolvidos, eventuais questões éticas relacionadas com esses valores, opções de distribuição dos valores nos centros de ensaio, e quais são as responsabilidades específicas de investigadores, centros de ensaio e promotores.

Quanto aos aspectos processuais, o que está em causa é o circuito de aprovação dos ensaios clínicos no centro de ensaio: partes envolvidas, papel dos investigadores, serviços, Comissões de Ética para a Saúde dos centros e Conselhos de Administração.



### « Ponto de situação em Portugal

A experiência da CEIC aponta para uma normalização de modelos, embora com diferentes abordagens dos centros de ensaio. Significa isto que os centros de ensaio tendem a seguir determinados modelos de negociação do acordo financeiro, embora existam vários modelos possíveis. Na prática emergem dois padrões: com ou sem remuneração directa aos membros da equipa de investigação. Por outro lado, surgem por vezes questões na integração entre os centros e prestadores de serviços envolvidos no ensaio, sejam eles elementos externos que apoiam os processos, ou entidades clínicas diferenciadas em áreas como o diagnóstico. Uma questão recorrente tem a ver com a ligação entre entidades privadas que agem como centro de ensaio, mas que têm uma integração por vezes mal compreendida com entidades públicas que as apoiam.

É também relevante a salvaguarda dos direitos dos sujeitos de ensaio e do SNS em caso de reacções adversas agudas, que exijam intervenção hospitalar de emergência e/ou internamento.

Finalmente, tem sido apontada, por algumas partes, a questão da demora processual até assinatura do acordo financeiro em alguns centros. Será importante debater as causas subjacentes a tais demoras.

### « Possíveis soluções

Poderá considerar-se vantajosa a definição de um conjunto de princípios, consensualizados entre investigadores, promotores, centros de ensaio e autoridades, que incluam, entre outros aspectos, o que se poderia chamar de “ética dos custos e remunerações”, minimizando assim os riscos de indução de pressões económicas inadequadas sobre o processo de recrutamento para os ensaios clínicos. Sem passar pela rigidez de um modelo único, que não poderia englobar as especificidades dos ensaios e dos centros, a definição e o esclarecimento de aspectos fundamentais seria uma ferramenta para aumentar a confiança dos vários agentes, agilizando processos e aumentando a protecção dos sujeitos de ensaio.

## Seguros

### « Introdução ao documento

O seguro do ensaio é fundamental para a efectiva protecção dos direitos dos sujeitos de ensaio. Por outro, é uma peça relevante na relação entre a equipa de investigação, o promotor e o centro de ensaio: cada uma destas partes tem a obrigações específicas para com o sujeito de ensaio, e deve ser claro para todas as partes quais são as exigências que podem ser feitas e quais os limites do seguro do ensaio.

Um exemplo do que pode suceder é ilustrado pelo caso do TeGenero AG's TGN1412, um medicamento em ensaio de fase I no Reino Unido, que causou problemas de saúde muito graves a seis sujeitos de ensaio. Das conclusões da investigação da Agência do Medicamento do Reino Unido (MHRA) consta a falha na verificação do seguro. Na prática, as vítimas, algumas com sequelas permanentes, receberam uma compensação inicial de 10 000 Libras. O montante total do seguro era de 2 milhões de Libras Esterlinas, e a gravidade do incidente levou a companhia promotora a iniciar um processo de falência, uma vez que se prevê que o montante do seguro não cobrirá as indemnizações que poderá ser condenada a pagar. Assim as vítimas poderão ficar sem compensação adequada, pondo-se também a questão de que poderão processar as próprias autoridades por terem permitido o início do ensaio sem exigir um seguro adequado.

### « Problemática em discussão

Âmbito do seguro do ensaio, quais as coberturas expectáveis, o que deve ser exigido pelas várias partes e pelas autoridades.

### « Ponto de situação em Portugal

A questão tem sido abordada pelas partes de forma casuística e empírica. Não tem sido assumido como uma questão problemática, mas tal pode apenas significar que não têm sucedido problemas graves que ponham em causa o seguro. Frequentemente os seguros dos grandes ensaios multicêntricos de fase II e III são negociados pelos promotores a nível

global, reduzindo a margem de manobra dos representantes locais do promotor, e pondo um maior peso na responsabilidade das autoridades.

### « Possíveis soluções

Procurar definir um conjunto de conceitos essenciais à compreensão do seguro do ensaio, e utilizar estes conceitos para definir parâmetros de intervenção para os investigadores, centros de ensaio e autoridades. No limite poderá falar-se de um sistema padronizado de apólices de seguro para os ensaios, sustentados pela implementação por via legislativa de valores mínimos, à semelhança do que já sucede com outras áreas de actividade.

Dever-se-ia desde já assumir que entidades como a CEIC deveriam ter acesso integral ao contrato /apólice de seguro.

## Circuito do Medicamento Experimental

### « Introdução ao documento

No âmbito da realização dos ensaios clínicos, o rigor e a adequação do circuito do medicamento experimental nos centros de ensaio, são relevantes para a garantia, quer da segurança e bem-estar dos sujeitos de investigação, quer da credibilidade dos dados a obter e, portanto, para a validade científica dos ensaios.

**A investigação efectuada de forma ética pressupõe rigor ao longo de todo o processo; no que se refere à utilização do medicamento experimental exige-se:**

- um circuito dedicado: o circuito do medicamento experimental;
- equipas de investigação constituídas por profissionais reconhecidamente habilitados para os actos a praticar e adequadas ao desenho do ensaio;
- centros de ensaio dotados com as infra-estruturas e as condições técnicas e ambientais adequadas.

Torna-se assim relevante definir um conjunto de as-

pectos no sentido de garantir que este circuito serve os objectivos de protecção dos sujeitos de ensaio e qualidade dos dados obtidos.

### « Problemática em discussão

Pretende-se apresentar e debater uma proposta da CEIC sobre como deve ser organizado o circuito do medicamento experimental no centro de ensaio, e quem deve intervir no mesmo.

### « Ponto de situação em Portugal

Nos termos do artigo 41 da Lei 46/2004 (Regime jurídico aplicável à realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano) é responsabilidade técnica e logística dos serviços farmacêuticos hospitalares dos estabelecimentos integrados no Serviço Nacional de Saúde, a armazenagem e dispensa dos “medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização de ensaios”, e os “registos e confirmação do armazenamento da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios”.

**O Decreto-Lei 102/2007 “complementa a Lei nº 46/2004 (...) e estabelece:**

- Os princípios e directrizes de boas práticas clínicas aplicáveis à concepção, realização e notificação de ensaios clínicos em seres humanos que envolvam medicamentos experimentais”; determinando no nº. 1 do artigo 5º. “o investigador e os membros da sua equipa envolvidos na realização de ensaios, devem dispor de qualificações académicas e profissionais e de experiência consentâneas, com o desenvolvimento das respectivas tarefas”.

O Decreto-Lei 288/2001 (Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos) integra no acto farmacêutico a responsabilidade pelas actividades de armazenamento, preparação e dispensa de medicamentos. Este diploma permite enquadrar e clarificar a aplicação em Portugal das normas orientadoras de Boas Práticas Clínicas<sup>2</sup> adoptadas pelo CPMP e publicadas pela EMEA. Na definição de responsabilidades e, concretamente, no que se refere à alocação de funções re-



lacionadas com o medicamento experimental, pelo investigador à equipa de investigação, as actividades de armazenagem, preparação e dispensa do medicamento experimental são da responsabilidade do farmacêutico.

### « Possíveis soluções

Considerando o contexto acima descrito, a CEIC constituiu um grupo de trabalho multidisciplinar (GT) do circuito do medicamento experimental, o qual considera que no âmbito da organização do processo de pedido de parecer à CEIC e sem prejuízo das referências adequadas no protocolo, deve ser instituído um documento denominado "Circuito do medicamento" que exponha o plano previsto para o circuito do medicamento nos centros de ensaio propostos.

O GT propõe, ainda, um conjunto de orientações para o circuito do medicamento experimental que visam contribuir para a defesa da segurança dos sujeitos de investigação, para a qualidade científica dos ensaios e, assegurar o cumprimento da legislação nacional e das normas europeias, em estruturas com e sem serviço farmacêutico, integradas ou não no Serviço Nacional de Saúde.

## Propostas de Recomendações para discussão

### I - Ensaio clínico em centros de ensaio integrados em estruturas de saúde com serviço farmacêutico

#### 1. Elementos a inserir no pedido de parecer à CEIC referentes ao circuito do medicamento

1.1. Documento "circuito do medicamento"

1.2. Declaração do director do serviço farmacêutico do centro de ensaio, em que este:

- assume ter tomado conhecimento do protocolo do estudo e da brochura do investigador,
- declara que o serviço farmacêutico possui as condições técnicas, infra-estruturas e recursos humanos para assegurar o circuito do medicamento experimental;
- identifica o farmacêutico responsável pelo circuito do medicamento experimental e o farmacêutico que o substitui em caso de impedimento<sup>1</sup>.

1.3. *Modelos (impressos) a utilizar para a prescrição e registos associados à recepção, armazenagem, preparação (quando aplicável), dispensa, administração, devoluções e inutilizações*

### 2. Orientações para o Circuito do Medicamento Experimental

#### 2.1. Recepção

Deve ser claro que os medicamentos do estudo (incluindo placebo e medicação concomitante) só podem ser entregues no Serviço Farmacêutico do centro, ao farmacêutico responsável pelo ensaio clínico ou ao farmacêutico que o substitui.

#### 2.2. Armazenamento e Dispensa do Medicamento Experimental

O acesso ao medicamento experimental armazenado só pode ser feito pelo farmacêutico responsável ou pelo farmacêutico designado para o substituir. O investigador pode aceder ao medicamento experimental armazenado, apenas para controlo da execução do protocolo.

A dispensa do medicamento experimental é responsabilidade do farmacêutico. A dispensa é individual, efectuada directamente ao sujeito de investigação ou, indirectamente, através de outro elemento da equipa de investigação, concretamente, investigador ou enfermeiro.

Excepcionalmente, para medicamentos de administração em situação de emergência poderá ser aceite a criação de "stocks" avançados no serviço clínico onde decorre o ensaio, sob supervisão do Serviço Farmacêutico<sup>1</sup>.

### 2.3. *Preparação do Medicamento Experimental*

Para medicamentos que necessitem procedimentos de preparação (citotóxicos, anti-infecciosos, nutrição, etc.) o serviço farmacêutico deve recorrer aos seus próprios meios, cumprindo os requisitos técnicos aplicáveis.

### 2.4. *Administração do Medicamento Experimental*

Deve seguir as normas técnicas aplicáveis.

### 2.5. *Devoluções e Inutilizações*

Devem estar descritos os procedimentos aplicáveis em conformidade com a legislação em vigor.

As embalagens vazias e os medicamentos não utilizados devem ser entregues ao farmacêutico. Deve ficar clara a obrigatoriedade de recolha, pelo promotor, das embalagens vazias e medicamentos não utilizados, ou a autorização e responsabilização pelos custos de destruição dos mesmos, no prazo estabelecido com o centro de ensaio.

### 2.6. *Brochura do Investigador, Protocolo e Autorizações*

Antes do início do ensaio devem estar disponíveis no Serviço Farmacêutico a brochura do investigador e o protocolo actualizados, assim como cópia das autorizações para início do mesmo (CEIC, Infarmed e, quando aplicável, do CA da estrutura em que se integra o centro de ensaio, incluindo contrato financeiro).

## II – Ensaio clínicos em estruturas de saúde sem serviço farmacêutico

A Lei 46/2004 apenas refere o circuito do medicamento experimental em estabelecimentos de saúde integrados no Serviço Nacional de Saúde, sendo totalmente omissa relativamente às estruturas que não possuem serviço farmacêutico.

O GT considera indispensável para a protecção dos sujeitos de investigação, para a qualidade científica dos ensaios e, ainda, para o cumprimento do DL 288/2001, que as equipas de investigação tenham composição multidisciplinar tecnicamente adequada ao desenho do ensaio, incluindo nomeadamente: Médico / Enfermeiro / Farmacêutico / Outros profissionais (técnicos de imagiologia, electrocardiografia, etc.).

## 1. Elementos a inserir no Pedido à CEIC referentes ao circuito do medicamento

### 1.1. *Documento “circuito do medicamento”*

### 1.2. *Declaração do farmacêutico responsável pelo circuito do medicamento, em que este:*

- assume ter tomado conhecimento do protocolo do estudo e da brochura do investigador;
- identifica o farmacêutico que o substituiu;
- responsabiliza-se pela adequação das condições técnicas, ambientais e de segurança relativamente à recepção, armazenagem e dispensa do medicamento experimental;
- responsabiliza-se por auditar e validar os registos da dispensa no caso de não ser o farmacêutico a efectua-la.

### 1.3. *Modelos (impressos) a utilizar para a prescrição e registos associados à recepção, armazenagem, preparação (quando aplicável), dispensa, administração, devoluções e inutilizações*

## 2. Orientações para o Circuito do Medicamento Experimental

### 2.1. *Recepção/Armazenamento do Medicamento Experimental*

A recepção / armazenamento é responsabilidade do farmacêutico<sup>1</sup>.

### 2.2. *Preparação do Medicamento Experimental*

Os medicamentos que necessitem procedimentos de preparação (nomeadamente suspensões orais, pós para solução/suspensão injectável ou oftálmica) devem ser preparados por uma farmácia ou serviço farmacêutico cumprindo os requisitos técnicos aplicáveis.

### 2.3. *Dispensa do Medicamento Experimental*

A dispensa é responsabilidade do farmacêutico<sup>1</sup>.

Os medicamentos do estudo podem ser dispensados por uma farmácia ou serviço farmacêutico, cumprindo as normas legais em vigor para os medicamentos<sup>1</sup>. A dispensa individual é efectuada directamente ao sujeito de investigação ou, indirectamente, através de outro elemento da equipa de investigação, concretamente, investigador ou enfermeiro.



#### 2.4. *Administração do Medicamento Experimental*

Quando a administração do medicamento experimental incluir um acto médico ou um acto de enfermagem, os profissionais adequados devem estar discriminados na equipa de investigação.

#### 2.5. *Devoluções e Inutilizações*

Devem estar descritos os procedimentos aplicáveis em conformidade com a legislação em vigor.

As embalagens vazias e os medicamentos não utilizados devem ser entregues ao farmacêutico. Deve ficar clara a obrigatoriedade de recolha, pelo promotor, das embalagens vazias e medicamentos não utilizados, ou a autorização e responsabilização pelos custos de destruição dos mesmos, no prazo estabelecido com o centro de ensaio.

#### 2.6. *Brochura do Investigador, Protocolo e Autorizações*

Antes do início do ensaio o farmacêutico responsável pelo circuito do medicamento experimental deve ter acesso à brochura do investigador e ao protocolo actualizados, assim como às cópias das autorizações para início do mesmo (CEIC, Infarmed).

### III - Referências e Notas:

#### 1 - Decreto-Lei 288/2001 - “Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos”:

Artº 76º“(…) O Acto Farmacêutico é da exclusiva competência e responsabilidade dos farmacêuticos”.

Artº 77º “Integram o conteúdo de acto farmacêutico as seguintes actividades:

(…) alínea e)Preparação (….) armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano;

(…) em farmácias abertas ao público, serviços farmacêuticos hospitalares e serviços farmacêuticos privativos de quaisquer outras entidades públicas ou privadas”.

#### 2 - NfG on Good Clinical Practice CPMP/ICH/135/95

Ponto 4.6. “Investigational Product”

Ponto 4.6.2. “Where allowed/required, the investigator/institution may/should assign some or all of the investigator’s/institution’s duties for investigational product(s) accountability at the trial site(s) to an appropriate pharmacist (….)”.

## A Acessibilidade ao Medicamento Experimental

### « Introdução ao documento

Porque tem sido área de dúvidas frequentes, entendeu a CEIC debater os limites de responsabilidade de promotores, serviços de saúde e dos próprios sujeitos de ensaio sobre o que se considera adequado para proteger o direito dos últimos a continuar a beneficiar de medicamentos para cuja investigação contribuíram substancialmente, voluntariando-se para ser alvo de experiências com o objectivo último de aumentar o conhecimento.

### « Problemática em discussão

A acessibilidade aos medicamentos experimentais, quer durante o ensaio clínico (EC), quer após a sua conclusão, está condicionada por vários factores, dependentes do promotor, do centro de ensaio e do sistema de saúde, que é necessário identificar e ultrapassar, tendo como objectivo proteger os doentes e assegurar o valor científico da informação recolhida.

### « Ponto de situação em Portugal

O Decreto-Lei 46/04 de 19 de Agosto determina que para a realização dos EC, são encargo do promotor, não só o medicamento experimental, mas também os dispositivos utilizados para a sua administração e outros medicamentos, já autorizados, eventualmente necessários à realização do ensaio.

Em muitos EC o medicamento experimental é adicionado à terapêutica de base do doente. Acontece que muitas vezes, a terapêutica de base, definida no protocolo do ensaio, não coincide com os protocolos seguidos no centro de ensaio, onde há utilização de similares terapêuticos ou marcas diferentes, com cinéticas muito diferentes. Nestes casos a terapêutica base tem de ser assegurada pelo promotor.

Após finalizar o EC a acessibilidade ao Medicamento Experimental é um direito que tem de ser assegurado aos doentes que nele participaram, sempre

que o Investigador considere que os resultados terapêuticos têm vantagens, relativamente às terapêuticas anteriormente utilizadas.

O Decreto-Lei 46/04 de 19 de Agosto, determina que o promotor assegure a continuidade da terapêutica até concessão de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), no entanto esta situação está desajustada da realidade do SNS, principalmente após publicação do Decreto-Lei 195/2006 de 3 de Outubro.

Este Decreto-Lei proíbe os Conselhos de Administração dos Hospitais do SNS de adquirirem medicamentos que não tenham avaliação positiva da Comissão de Avaliação Económica do INFARMED, só autorizando individualmente os casos de “utilização especial”. Acresce que, após esta avaliação económica, o medicamento ainda é avaliado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e autorizado pelo Conselho de Administração de cada Hospital. Entre a concessão de AIM e a autorização de compra pelos Conselhos de Administração dos Hospitais, pode decorrer bastante tempo.

No caso dos medicamentos utilizados em Ambulatório, após a concessão de AIM o medicamento aguarda aprovação do PVP e comparticipação. Até à concessão de comparticipação o doente não tem acesso ao medicamento nas mesmas condições dos outros doentes com a mesma patologia, que fazem as terapêuticas já comparticipadas.

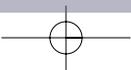
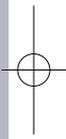
### « Possíveis Soluções

As situações acima mencionadas têm de ser consideradas, assegurando aos Sujeitos do Ensaio os direitos que lhes são devidos, sem encargos acrescidos para o SNS e/ou para os sujeitos de ensaio, não penalizando o promotor em vão, e mantendo esta área de trabalho científico em Portugal.

Além do uso compassivo, devemos encontrar formas de assegurar a acessibilidade do doente à terapêutica, com recolha sistemática de informação de eficácia e segurança, que irá certamente apoiar tomadas de decisão futuras, pois aumentará muito a informação disponível sobre o novo medicamento.

**É este o desafio que nos é colocado.**





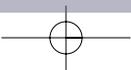
# Resumos das Comunicações

*Dr. António Moreira*

*Mestre Maria Manuel Veloso*

*Dra. Francisca Figueira*

*Dra. Paula Almeida*



# Acordos Financeiros

*Dr. António Moreira*



# Seguros

Mestre Maria Manuel Veloso



A exigência legal de, no âmbito das competências da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, haver uma referência, no parecer a emitir pela CEIC subsequente ao pedido de realização de um ensaio clínico em Portugal, a “todos os seguros destinados a cobrir a responsabilidade do investigador e do promotor” coloca em evidência dois níveis problemáticos. O primeiro diz respeito ao poder-dever de uma Comissão de Ética de controlar alguns aspectos supostamente neutrais em termos éticos (ou bioéticos, se preferirmos), tal como em primeira linha parece ser a efectiva subscrição de um contrato de seguro. O segundo aspecto dilemático reporta-se à própria exigência do seguro *qua tale*, à relevância deste e aos diversos enquadramentos legais possíveis à luz da Directiva sobre ensaios clínicos e de soluções plasmadas em convenções ou documentos de cariz internacional.

A extensão do poder-dever da Comissão molda-se em função do sentido último atribuído à sua intervenção, convocando-se, a este propósito, almejando discuti-los, os pensamentos centrais das teses da “medicina como estratégia bio-política” (FOUCAULT) ou do reconhecimento da “falência da auto-regulação profissional” (CASCAIS). O sentido da resposta possível, ou titubeante a esta questão basilar, pode não condicionar de forma irremediável e/ou total o contorno das funções atribuídas às Comissões de Ética (WOLF/FLETCHER). Ora, a premência no controle da efectivação de um seguro não é senão um reflexo da importância atribuída à protecção da vítima em caso de danos decorrentes de um ensaio clínico, danos a compensar à luz de regras gerais do regime

da responsabilidade civil ou do regime *ad hoc* que a legislação portuguesa consagra, caracterizado essencialmente por se prescindir da culpa do promotor e do investigador. Ainda que a protecção da vítima, participante do ensaio (ou terceiro?), não esgote o escopo da obrigatoriedade do seguro, é o seu fulcro, aparecendo igualmente de forma incisiva como fundamento (ou um dos fundamentos) da responsabilidade objectiva geralmente equacionada a par de um seguro dessa natureza (CHILDRESS).

Face aos resultados preliminares obtidos quanto, por um lado, ao papel da Comissão de Ética e, por outro, quanto ao fundamento da responsabilidade em causa, cumpre de seguida sublinhar as principais linhas de interacção entre o sistema de responsabilidade civil e o seguro de responsabilidade (BAKER/SCHWARTZ), porquanto só perante essa pré-compreensão se podem delinear algumas conclusões sobre a dupla veste com que o seguro de responsabilidade civil aqui se apresenta (enquanto requisito de concessão de parecer favorável ao ensaio, e como meio de assegurar uma efectiva protecção a nível indemnizatório das vítimas).

O regime legal português, diferentemente de outras soluções além-fronteiras (FAURE/KOZIOL), não circunscreveu o âmbito do seguro aos danos causados sem culpa, nem tão-pouco estabeleceu de forma detalhada qual o tipo de controlo a efectuar pela Comissão. De um “controlo documental” (em que a exigência de controlar “todos os seguros...” se bastaria com a apresentação de um certificado ou comprovativo da subscrição de um contrato de seguro)

para um “controlo substancial” (visando a apreciação de aspectos relativos aos danos cobertos/excluídos, à vigência temporal, à protecção de sujeitos para além do participante, ou a cobertura de danos imputáveis a outros sujeitos que não o promotor ou o investigador, como pode ser o próprio centro de ensaio) existe mais do que uma diferença de grau de intensidade da intervenção da Comissão de Ética responsável. Só este último, parece-nos, é consentâneo com a função da Comissão nesta sede, e se adequa à preocupação legislativa de erigir o sistema de compensação como um meio de protecção dos participantes do ensaio.

Resta assim definir apenas aspectos práticos, quanto às indagações desejáveis sobre o tipo de seguro subscrito e o seu conteúdo (quicá mesmo sobre as

garantias profissional e financeira da companhia seguradora em causa). Na ausência de regulamentação ou de cristalização de práticas no sector (como ocorre, de forma, paradigmática nos regimes suíço e alemão, SCHOTT), incumbe à Comissão, de forma aliás, a precaver-se face a demandas contra si própria na eventualidade de aprovação de ensaios sem coberturas financeiras adequadas, perscrutar internamente o clausulado do contrato do seguro, sem prejuízo de legítimas pressões a nível externo dirigidas às entidades legiferantes/reguladoras no sentido de emitirem directrizes mais precisas (v. g. através da criação de uma Apólice Uniforme, a cargo do Instituto de Seguros de Portugal, ou da imposição, por via legislativa, de montantes máximos de compensação ou mesmo de regras sobre “conteúdo mínimo do contrato”).



# Circuito do Medicamento Experimental

*Dra. Francisca Figueira*



No âmbito da realização dos ensaios clínicos, o rigor no circuito do medicamento experimental, nos centros de ensaio, é relevante para a garantia, quer da segurança dos participantes, quer da qualidade científica dos ensaios.

Neste contexto, e tendo em consideração a legislação nacional e as normas europeias, apresenta-se um conjunto de orientações para o circuito do medicamento experimental nos centros de ensaio, propostas pelo Grupo de Trabalho do Circuito do Medicamento Experimental.

# Acessibilidade ao Medicamento Experimental

*Dra. Paula Almeida*



A acessibilidade aos medicamentos experimentais, quer durante o ensaio clínico (EC), quer após a sua conclusão, está condicionada por vários factores, dependentes do promotor, do centro de ensaio e do sistema de saúde, que é necessário identificar e ultrapassar, tendo como objectivo proteger os doentes e assegurar o valor científico da informação recolhida.

O Decreto-Lei 46/04 de 19 de Agosto determina que para a realização dos EC, são encargo do promotor, não só o medicamento experimental, mas também os dispositivos utilizados para a sua administração e outros medicamentos, já autorizados, eventualmente necessários à realização do ensaio.

Em muitos EC o medicamento experimental é adicionado à terapêutica de base do doente. Acontece que muitas vezes, a terapêutica de base, definida no protocolo do ensaio, não coincide com os protocolos seguidos no centro de ensaio, onde há utilização de similares terapêuticos ou marcas diferentes, com cinéticas muito diferentes. Nestes casos a terapêutica base tem de ser assegurada pelo promotor.

Após finalizar o EC, a acessibilidade ao Medicamento Experimental é um direito que tem de ser assegurado aos doentes que nele participaram, sempre que o Investigador considere que os resultados terapêuticos têm vantagens, relativamente às terapêuticas anteriormente utilizadas.

O Decreto-Lei 46/04 de 19 de Agosto, determina que o promotor assegure a continuidade da terapêutica até concessão de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), no entanto esta situação está desajustada da realidade do SNS, principalmente após publicação do Decreto-Lei 195/2006 de 3 de Outubro.

Este Decreto-Lei proíbe os Conselhos de Administração dos Hospitais do SNS de adquirirem medicamentos que não tenham avaliação positiva da Comissão de Avaliação Económica do INFARMED, só autorizando individualmente os casos de “utilização especial”. Acresce que, após esta avaliação económica, o medicamento ainda é avaliado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica e autorizado pelo Conselho de Administração de cada Hospital. Entre a concessão de AIM e a autorização de compra pelos Conselhos de Administração dos Hospitais pode decorrer bastante tempo.

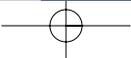
No caso dos medicamentos utilizados em ambulatório, após a concessão de AIM, o medicamento aguarda aprovação do PVP e comparticipação. Até à concessão de comparticipação, o doente não tem acesso ao medicamento nas mesmas condições dos outros doentes com a mesma patologia, que fazem as terapêuticas já comparticipadas.

Estas situações têm de ser alteradas, assegurando aos Sujeitos do Ensaio os direitos que lhes são devidos, sem encargos acrescidos para o SNS, não penalizando o promotor em vão e mantendo esta área de trabalho científico em Portugal.

Além do uso compassivo, devemos encontrar formas de assegurar a acessibilidade do doente à terapêutica, com recolha sistemática de informação de eficácia e segurança, que irá certamente apoiar tomadas de decisão futuras, pois aumentará muito a informação disponível sobre o novo medicamento.

**É este o desafio que nos é colocado.**





# Seminário F

## Metodologia em Ensaio Clínicos

Moderador

*Professor Doutor António Gouveia de Oliveira*

Uso do Placebo

*Professor Doutor Alexandre Mendonça*

Ensaio de Desenho Flexível

*Professora Doutora Cristina Sampaio*

Ensaio de Futilidade e não Inferioridade

*Professora Doutora Yuko Y. Palesch*

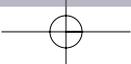
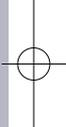
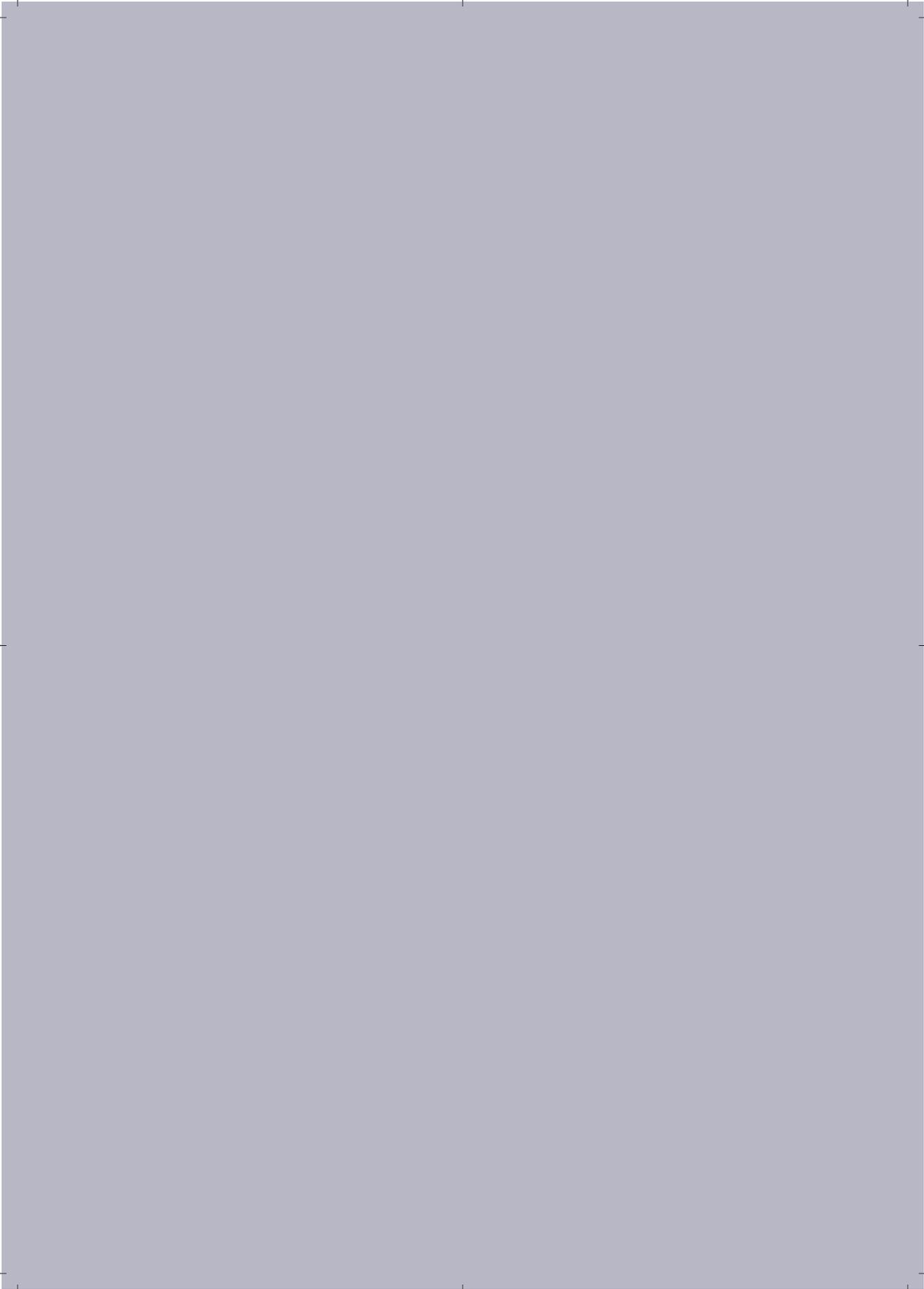
Estudos de Primeira Administração Humana  
(*First in Human*)

*Professora Doutora Beatriz Lima*

Auditório



8



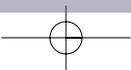
# Resumos das Comunicações

*Professor Doutor Alexandre Mendonça*

*Professora Doutora Cristina Sampaio*

*Professora Doutora Yuko Y. Palesch*

*Professora Doutora Beatriz Lima*



# Uso do Placebo

*Professor Doutor Alexandre Mendonça*



# Ensaio de Desenho Flexível

*Professora Doutora Cristina Sampaio*



ECA(F) é um ensaio que utiliza os dados acumulados no próprio ensaio para decidir como alterar o protocolo do ensaio à medida que ele prossegue, **sem diminuir a validade ou prejudicar a integridade do estudo.**

Um princípio ético, fundamental no planeamento da investigação clínica, é a maximização da eficiência dos ensaios, isto é, a obtenção de respostas clinicamente adequadas expondo o mínimo possível de doentes às opções de tratamento inferiores, durante o tempo mais curto possível. Como os ensaios são realizados para resolver incertezas há, como é habitual nestes enquadramentos, um dilema cuja solução nunca é ideal, mas sempre uma aproximação.

Os ECA(F) nas variadíssimas formas que podem assumir (aleatorização adaptativa, ensaios sequenciais,

recalculo da amostra, abandono dos perdedores, definição-de-dose adaptativa, adaptação à resposta de biomarcadores, alternância de tratamento, adaptação das hipóteses, e ensaios telescópicos fase II e III), são uma das respostas interessantes, nalgumas circunstâncias, ao dilema mencionado.

Como nos últimos anos, os ECA(F), que são conhecidos desde pelo menos 1970, passaram a ser sistematicamente aceites pelas autoridades regulamentares (EMA e FDA), embora com algumas restrições, como suporte para o licenciamento de medicamentos, a sua popularidade aumentou significativamente.

A discussão das implicações práticas, no domínio das discussões de uma comissão de ética, deste tipo de desenhos, é assim muito pertinente.

# Ensaios de Futilidade e não Inferioridade

*Professora Doutora Yuko Y. Palesch*



Like any clinical trial, non-inferiority (NI) and futility designs are subject to scrutiny of ethical conduct, including the existence of clinical equipoise. The major ethical issue regarding these designs is the choice of concurrent control group(s): placebo, active treatment, or none. The appropriate choice would depend on the purpose of the trial, including whether the study is a pilot (Phase II) or to definitively assess the NI or the futility of the new treatment (Phase III).

In a Phase II trial, the purpose is to determine whether the new treatment shows sufficient signs of efficacy, enough to move its development into the Phase III stage. Such a trial should be done within a relatively short (3-5 years) time window; however, like any ethical clinical research, it should have sound statistical foundation for inference from the study. One alternative design is a single-arm futility design whereby the rejection of the null hypothesis would indicate that it would be futile to move forward to Phase III with the new treatment.

Failure to reject the null hypothesis does not equate to treatment efficacy but only to the notion that the treatment exhibits some signs of efficacy and that to evaluate it definitively in Phase III is worthwhile. The ethics of this design as well as its variations and limitations are discussed in the presentation.

Much literature exists regarding the design, implementation and analysis issues that affect the ethics of Phase III NI trials. The topics include: the choice of concurrent controls (placebo, active, or both); existence or lack of assay sensitivity; the choice of NI margin; the effect of protocol violations on the intent-to-treat versus per protocol analyses; and recruitment issues (e.g., acceptability of placebo versus active control by potential study subjects). A relatively new but controversial topic of adaptive design has received less attention as yet. The presentation summarizes the issues of NI trials in general and elicits the ethical issues arising in adaptive designs for NI trials.



# Estudos de Primeira Administração Humana (*First in Human*)

Professora Doutora Beatriz Lima



É um facto bem conhecido que a investigação de novos medicamentos aparece associada a uma elevada proporção de insucesso que inclui a interrupção da investigação clínica precoce ou tardia (em fase III) e implica uma perda importante de recursos humanos e financeiros, e prejuízos no acesso a medicamentos inovadores.

Esta taxa elevada de insucesso é uma óbvia preocupação que tem despoletado numerosas iniciativas para melhorar os processos de selecção das novas moléculas como candidatas a medicamentos.

A revisão das estratégias de desenvolvimento tem envolvido uma reavaliação permanente dos requisitos não clínicos, nomeadamente o valor preditivo dos estudos animais, a procura de marcadores/indicadores de eficácia e segurança, sempre com o objectivo de prever tão cedo quanto possível o papel que a nova molécula poderá desempenhar no armamentário terapêutico, incluindo os benefícios e os potenciais problemas de segurança.

É igualmente um facto que o desenvolvimento de medicamentos designados de biofármacos, moléculas humanas ou desenhadas para modular especificamente alvos humanos, tem gerado a necessidade de adaptação de estratégias de investigação não humana, dada a dificuldade de encontrar espécies animais que possam responder adequadamente àquelas moléculas.

Tal como os estudos não clínicos, também os estudos clínicos têm sido questionados e encontram-se em permanente avaliação no sentido de serem encontradas estratégias metodológicas que permitam reduzir os níveis de insucesso na investigação clínica. Uma das estratégias recentemente introduzida, diz

respeito à introdução precoce dos estudos clínicos na fase de selecção de novas moléculas candidatas.

A informação pré-clínica/não clínica necessária para suportar a segurança dos ensaios clínicos de diferentes fases, encontra-se descrita na *guideline* criada no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização (ICH-M3 *guideline on nonclinical studies needed to support human clinical trials*). Este documento foi recentemente actualizado em sede de ICH, e a nova versão inclui o novo tipo de estudos clínicos, os ensaios clínicos exploratórios, os quais reconhece serem dedicados a contribuir para a selecção de novas moléculas candidatas. São descritas várias categorias destes ensaios, incluindo ensaios de microdose, ou estudos utilizando doses sub-farmacológicas. Estes estudos não têm como objectivo estimar a Máxima Dose Tolerada clinicamente, e são obviamente englobados na classificação de fase I).

Um aspecto que detém particular relevância e no qual a informação não clínica tem um papel fundamental, é o cálculo da primeira dose a administrar em ensaios clínicos de primeira vez, independentemente do seu objectivo. Tanto a FDA como a EMEA produziram *guidelines* com o objectivo de orientar os cientistas da Indústria e Reguladores no cálculo da primeira dose humana. A relevância relativa dos dados farmacológicos e toxicológicos para esta determinação, pode variar com o tipo de molécula e com o seu modo de acção.

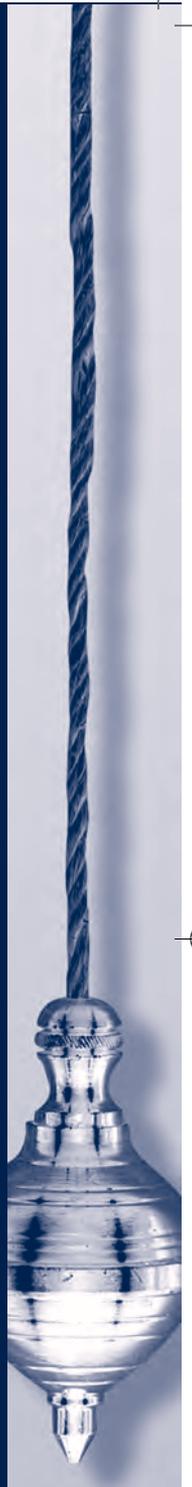
Procuraremos abordar de forma sucinta os aspectos mais recentes respeitantes aos ensaios clínicos de primeira vez, incluindo o seu desenho, suporte pré-clínico necessário e cálculo da primeira dose, utilizando o conceito do MABEL ou NOAEL.

# Conferência

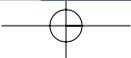
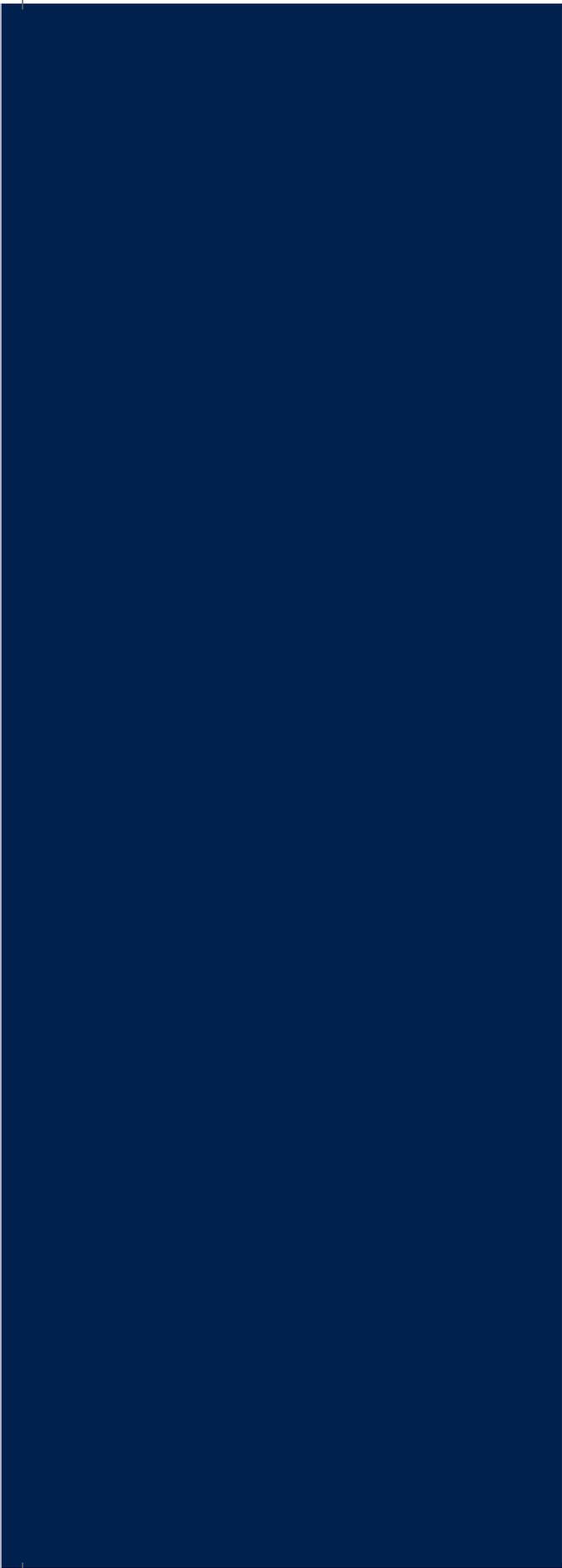
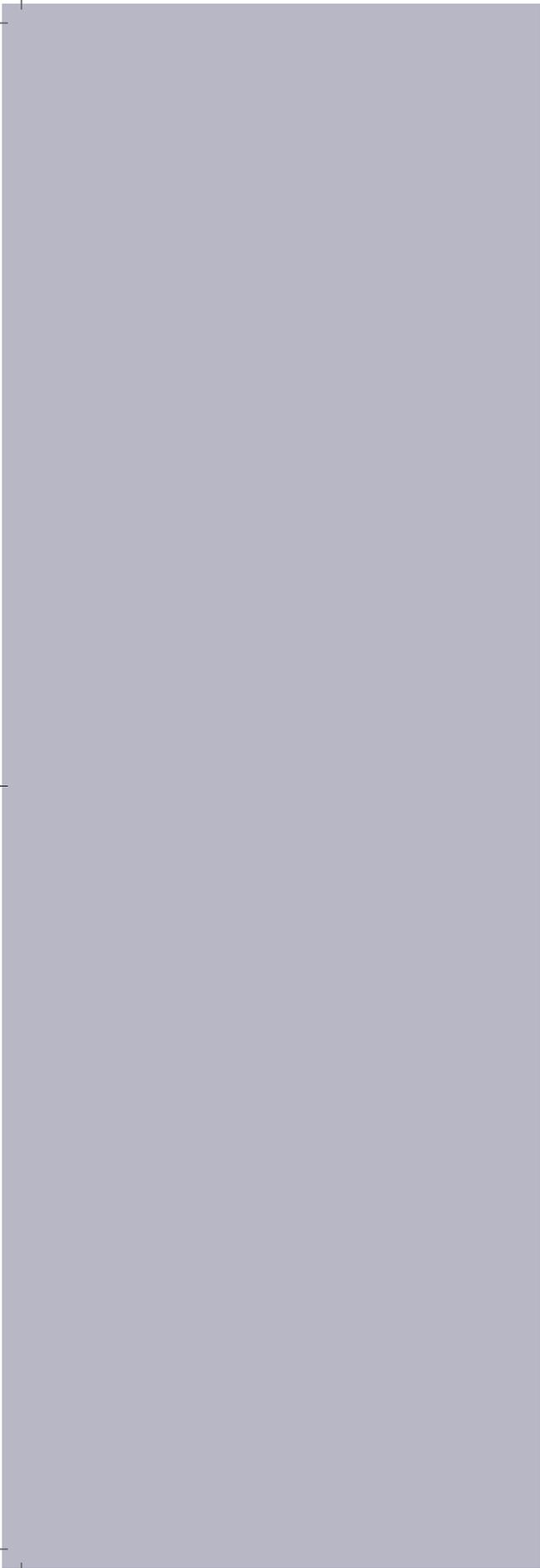
Investigação ou Terapêutica?

*Dr. João Oliveira*

Auditório



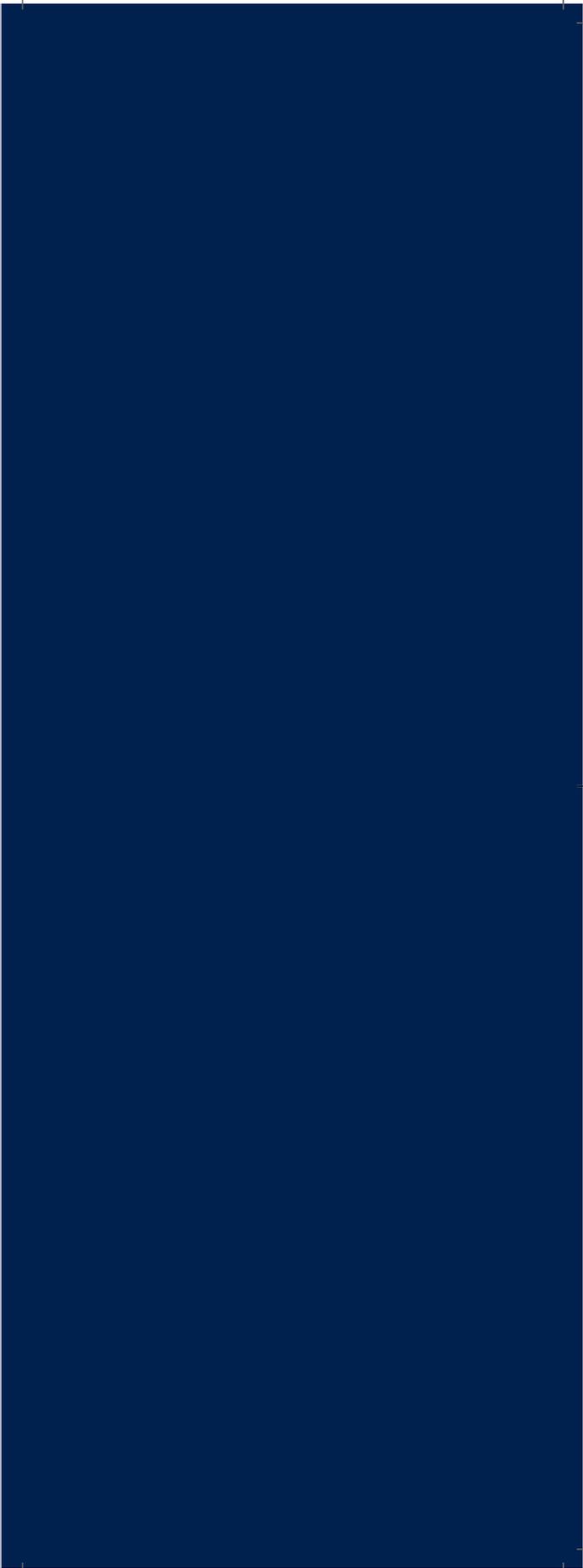
# 9



# Investigação ou Terapêutica

*Dr. João Oliveira*





# Conclusões dos Seminários

Moderador

*Dr. António Barros Veloso*

*Mestre António Faria Vaz*

*Dr. António Lourenço*

*Dr. João Oliveira*

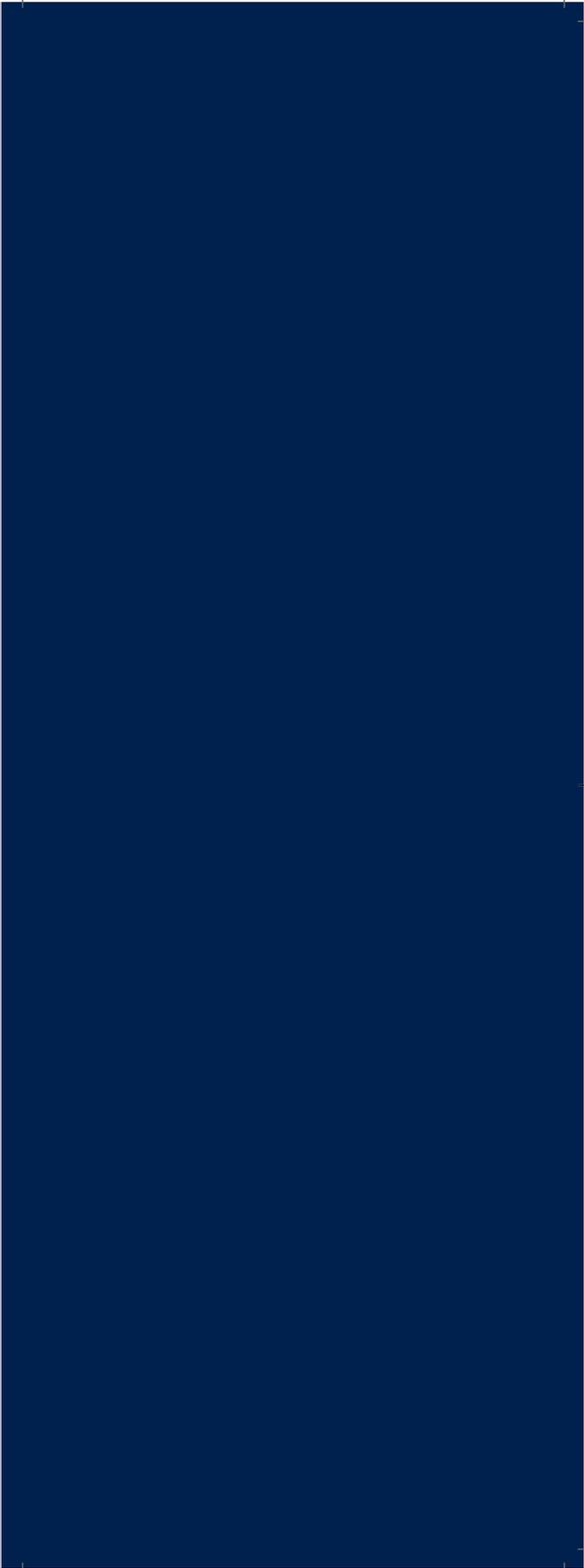
*Mestre Maria do Carmo Vale*

*Dr. António Melo Gouveia*

*Professor Doutor António Gouveia de Oliveira*



10



# Conferência

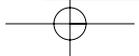
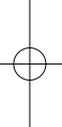
Consentimento InFormado

*Professora Doutora Maria do Céu Patrão Neves*

Auditório



1  
1



# Consentimento InFormado

*Professora Doutora Maria do Céu Patrão Neves*

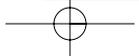
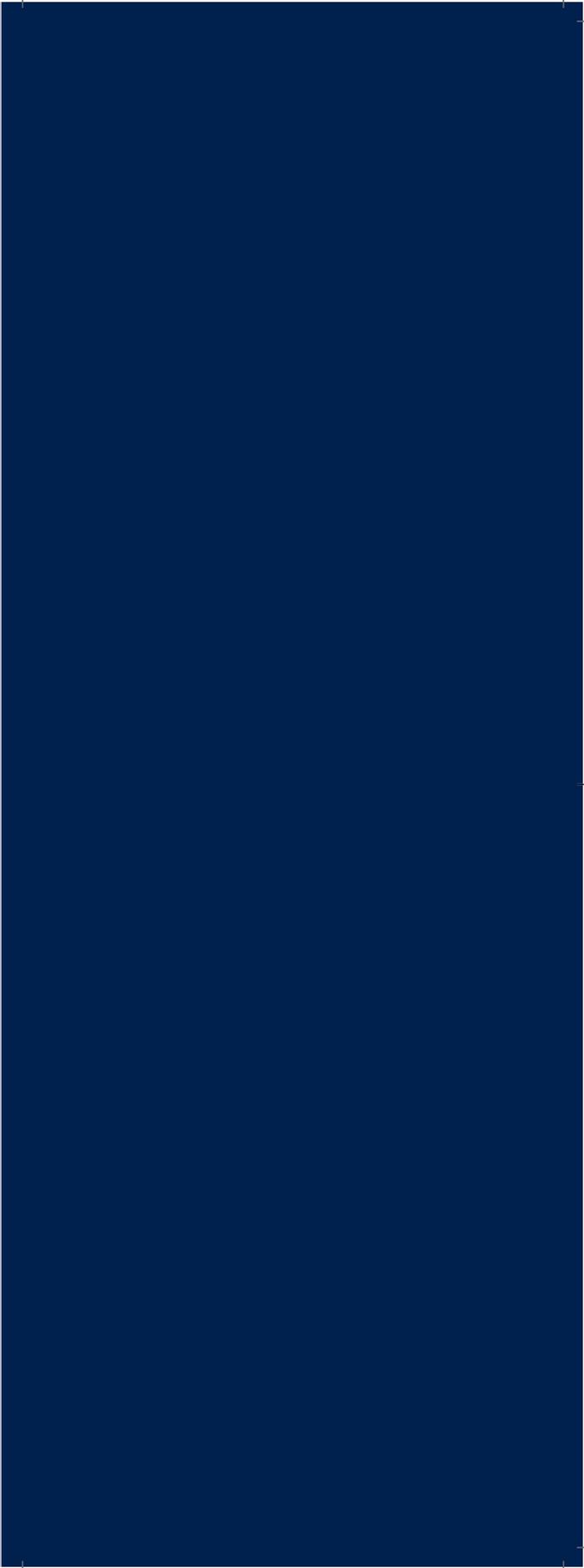
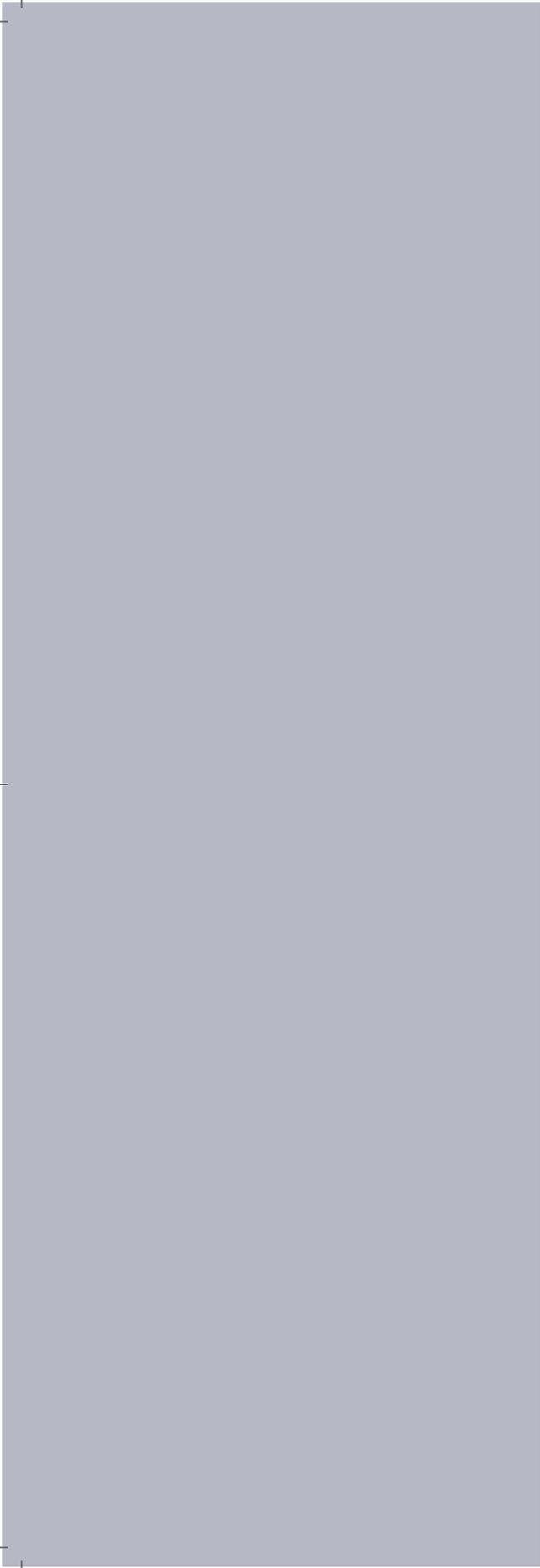


O tema do Consentimento, sendo um dos originários da bioética e também um dos mais estudados ao longo das últimas décadas, mantém-se, não obstante, actual e pertinente, suscitando ainda novas questões que exigem a nossa reflexão.

Neste âmbito temporal alargado, considero aconselhável proceder primeiramente a uma visão retrospectiva de sentido prospectivo do Consentimento. Importa então traçar a doutrina geral do consentimento, na identificação dos aspectos que reconhecida e consensualmente a constituem, normalizados hoje em quase todos os documentos ético-jurídicos de natureza bioética, e interpretar o sentido da sua evolução, tendo em atenção que a doutrina estabelecida constitui o padrão de reflexão e o contexto de actuação para todo o processo actual de obtenção de consentimento.

Num segundo momento, e adoptando então uma visão mais restrita centrada no plano da investigação clínica, identificarei algumas questões recentes que neste âmbito se têm colocado com crescente acuidade, traçando e justificando também o respectivo sentido de acção preconizado. Neste contexto incidirei sobretudo no impacto do movimento de inclusão na doutrina geral do consentimento e na mudança de paradigma a que convida: de um mal necessário que exige a protecção da vulnerabilidade dos participantes para um bem desejável que requer a defesa da integridade da investigação.





# Conferência

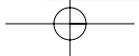
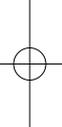
## Nova Medicina, nova Ética?

*Professor Doutor João Lobo Antunes*

Auditório



**1  
2**



# Nova Medicina, nova ética?

*Professor Doutor João Lobo Antunes*

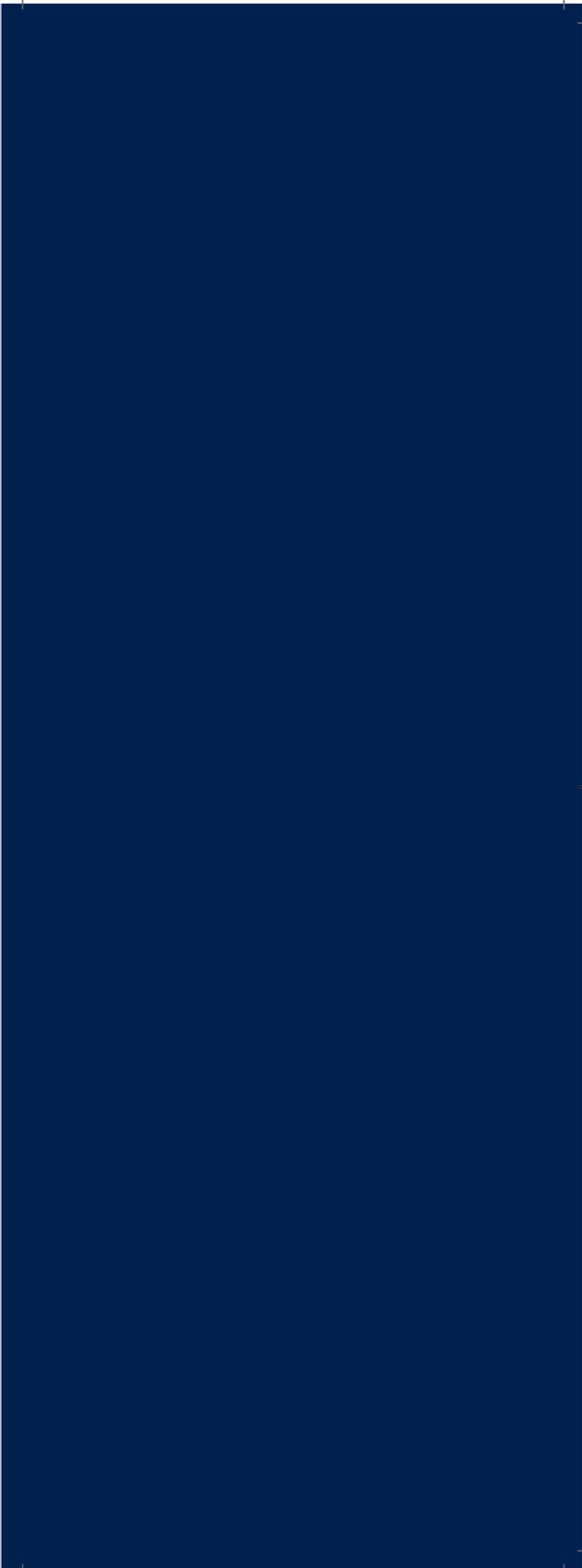


A evolução da prática médica contemporânea exige uma abordagem diferente das questões éticas que suscita, e que o modelo bioético prevalecente não parece já satisfazer. De facto, na sequência sobretudo da soberania de uma ética principialista, impôs-se um discurso ético normativo, dicotomizado, focado mais na moralidade e nos seus princípios, do que nos dilemas e virtudes da clínica. Consideram-se particularmente relevantes uma série de questões que são já os maiores desafios na área da bioética, como: a nova epidemiologia da morte; o envelhecimento; a diluição da figura do médico; os imperativos tecnológicos;

a globalização da saúde; a confidencialidade, a transplantação de órgãos, e a sua comercialização; a protecção dos indivíduos na investigação; a integridade em ciência e os conflitos de interesse.

Uma ética desejável será aquela que considera o contexto histórico; substancialmente interdisciplinar; mais filosófica e menos redutora; não concentrada só na dimensão académica; ligada a questões mais vastas de valores, e não ignorando os valores culturais; preocupada com a justiça social; mais voltada para a análise de situações éticas reais.



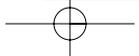
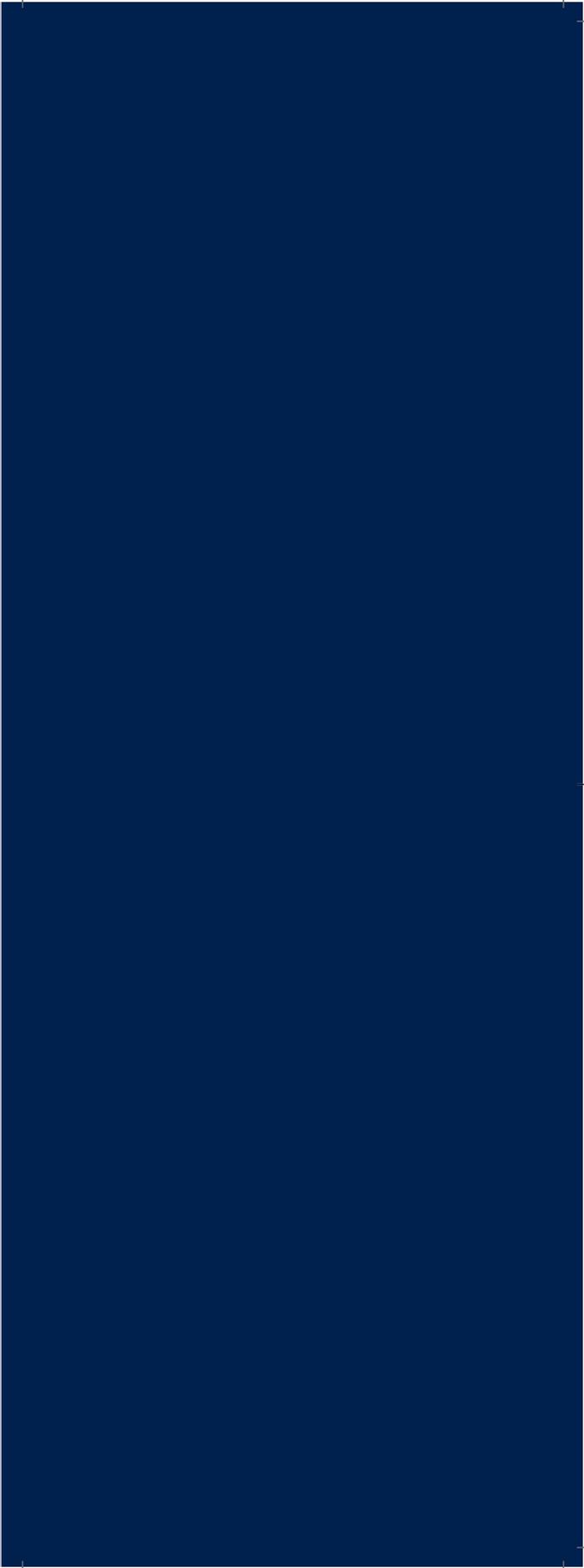


# Conclusões das I Jornadas da CEIC

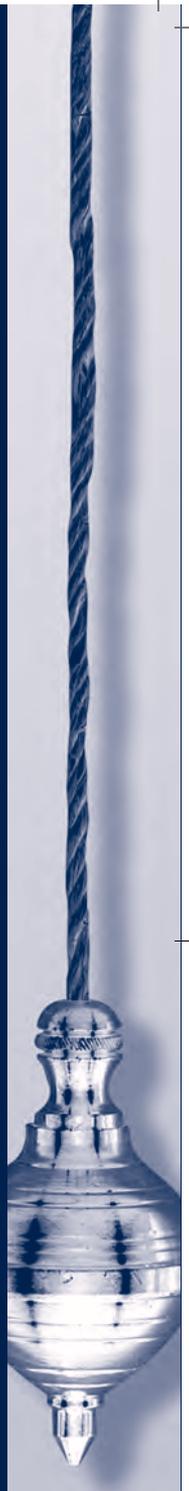
*Mestre António Faria Vaz*



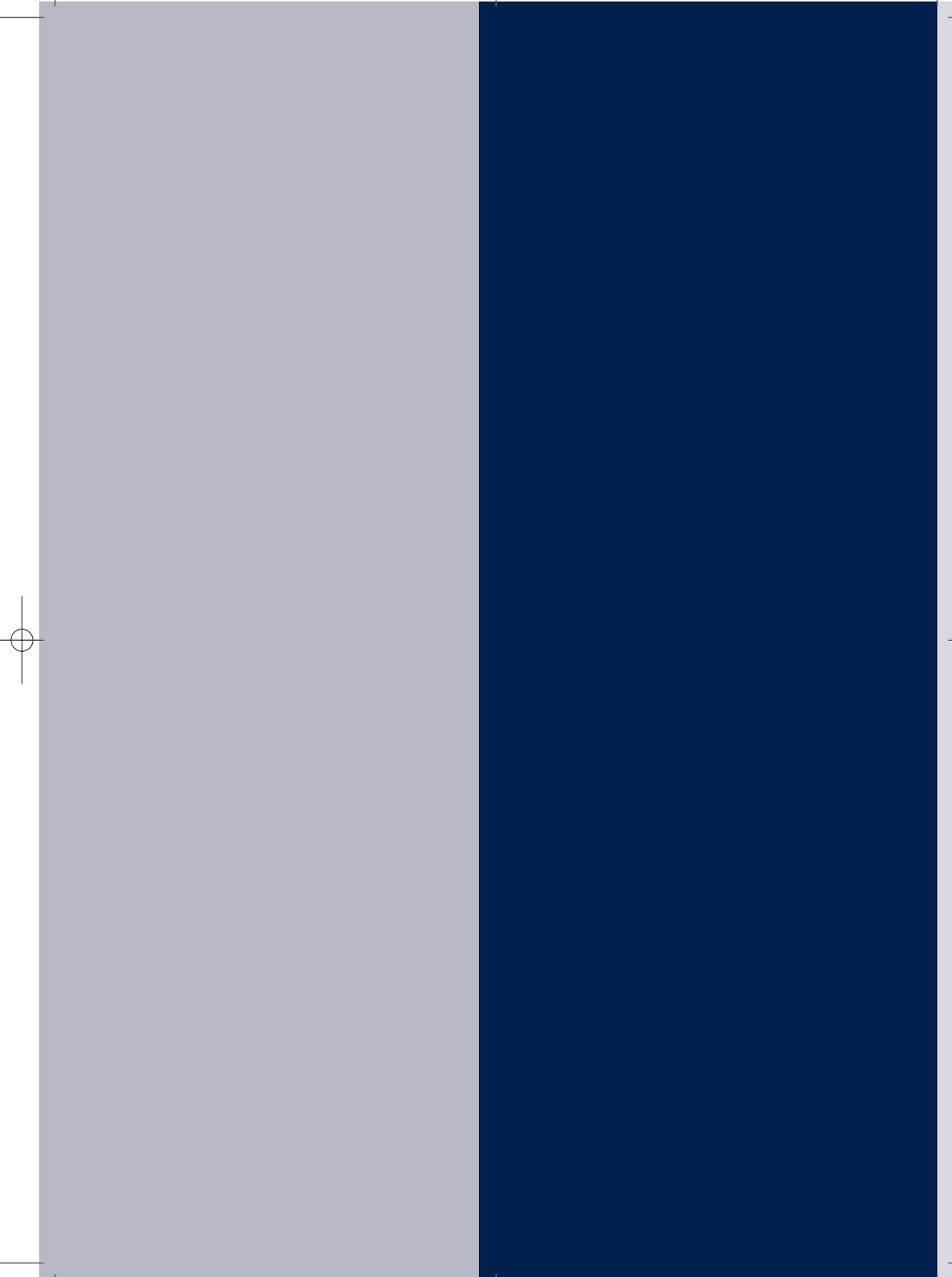
# 1 3



# *Curriculum Vitae e* **Resumos Curriculares**



**1  
4**



## Professor Doutor Alexandre Mendonça

Alexandre de Mendonça licenciou-se pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em 1982, obteve o grau de especialista em neurologia em 1991, o Doutoramento em Medicina (Neurologia) pela Universidade de Lisboa em 1995 e a Agregação em Medicina (Neurologia) pela Universidade de Lisboa em 2001. É presentemente Investigador Principal e responsável do Grupo de Demências na Faculdade de Medicina e Instituto de Medicina Molecular, Lisboa. As principais áreas de investigação são o declínio cognitivo associado ao envelhecimento e as bases neurofisiológicas da memória. Participou e coordenou projectos de neurociências básicas bem como estudos e ensaios clínicos na demência e defeito cognitivo ligeiro. É autor de cerca de 60 artigos publicados em revistas internacionais sujeitos a arbitragem por pares. O Prof. Alexandre de Mendonça é membro da Comissão Científica da Associação de Familiares e Amigos de Doentes de Alzheimer, Comissão Científica da Sociedade Portuguesa de Neurologia, Comissão de Ética para a Investigação Clínica, editor da revista Sinapse e o delegado de Portugal no *Dementia Panel of the European Federation of Neurological Societies*.



## Dr. António Augusto Lourenço Confraria Jorge e Silva

**Data nascimento:** 23/05/1958

### Habilitações Académicas

- » *Licenciatura em Medicina pela Faculdade de Medicina de Lisboa.*
- » *Mestrando de Bioética.*

### Especialidades Médicas

- » *Farmacologia Clínica.*
- » *Medicina Geral e Familiar.*

### Carreira Médica

- » Grau: Consultor de Clínica Geral.
- » Categoria: Chefe de Serviço de Clínica Geral.

## Actividades Actuais

- » Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e da sua Comissão Executiva.
- » Perito da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) na área da Farmacoeconomia.
- » Presidente do Conselho Clínico do Agrupamento de Centros de Saúde (ACES) Ribatejo.

## Outras Actividades

- » Assessor científico da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e do INFARMED na área da Farmacovigilância.
- » Director de Serviços de Saúde da Sub-Região de Saúde de Santarém.
- » Membro da Comissão Oncológica Regional da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P.
- » Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo.
- » Director do Centro de Saúde do Cartaxo.
- » Assessor da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, I.P.
- » Médico de Família no Centro de Saúde do Cartaxo e no Centro de Saúde de Santarém.
- » Orientador do Internato Complementar de Clínica Geral.

## Actividades nas Áreas da Docência e Investigação

- » Formador em Cursos na área da Farmacologia Clínica e Docente convidado em Cursos de Pós-Graduação e Mestrado nas Faculdades de Medicina e Farmácia da Universidade de Lisboa.
- » Assistente livre da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- » Monitor contratado da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- » Colaborador / Investigador do Laboratório de Estudos da Linguagem / Neurologia do Comportamento.

*Publicações: 31; Comunicações: 83; Citações em livros: 2.*

(Publicações e comunicações nas áreas da anatomia patológica, pneumologia, medicina interna, neurologia, medicina geral e familiar, medicina baseada na evidência e, farmacologia clínica).



## Professor Doutor António Barbosa

**António Barbosa** é Professor de Psiquiatria das Faculdades de Medicina e de Psicologia da Universidade de Lisboa. Co-coordenador do Departamento de Psiquiatria de Ligação do Hospital de Santa Maria. Director do Centro de Bioética e do Núcleo de Cuidados Paliativos da Faculdade de Medicina de Lisboa. Coordenador dos Conselhos de Mestrados dos Cursos de Mestrado em Cuidados Paliativos, em Ciências da Dor e em Bioética. Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e da Comissão de Humanização e Qualidade dos Serviços do Centro Hospitalar Lisboa Norte, E.P.E.



## Dr. António José de Barros Veloso

Licenciado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Coimbra em 1956.

Classificado em 1º lugar no concurso de provas públicas para Assistente dos H.C.L (actual Chefe de Serviço) em 1970.

Director do Serviço de Medicina do Hospital de Santo António dos Capuchos de 1986 a 2000.

### Especialidades pela Ordem dos Médicos

- » Medicina Interna e Oncologia Médica.

### Cargos e Funções Médicas Extra-hospitalares

- » Membro do Conselho Disciplinar da Ordem dos Médicos (1987-1989).
- » Membro da Direcção do Colégio de Medicina Interna da Ordem dos Médicos (1994-1998).
- » Membro do Conselho de Reflexão sobre a Saúde (CRES), criado por Resolução do Conselho de Ministros, de 24 de Janeiro de 1996.
- » Membro da Comissão de Avaliação Externa dos Cursos de Medicina (1998).
- » Presidente da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

### Intervenções Públicas

- » Presidente do II Congresso de Medicina Interna (1992).
- » Membro da Comissão Organizadora do 1º Congresso Científico dos H.C.L. (1992).
- » Presidente do 2º Congresso Científico dos H.C.L. (1995).
- » Presidente das Reuniões Multidisciplinares de Oncologia (1995- 1998).

## Sociedades Médicas

- » Presidente da Sociedade Médica dos HCL (1987-1989).
- » Presidente da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (1992-94).
- » Membro Fundador e Presidente da Sociedade Portuguesa para a Qualidade em Medicina (1993).
- » Membro Fundador da *European Federation of Internal Medicine* (1996).

## Actividade Editorial

- » Publicou 21 artigos científicos e 60 editoriais, artigos de opinião e de intervenção.
- » Autor do livro *Medicina. A Arte e o Ofício*. Gradiva (2000).
- » Coordenador e Co-autor do Livro *Medicina do Corpo, Medicina do Espírito: 50 anos de Medicina Interna*.
- » Director da Revista *Medicina Interna* (1994-1998).

## Actividades Fora do Âmbito da Medicina

### 1- História, arte e azulejos

- » Livros publicados: 4.
- » Artigos publicados em revistas nacionais e estrangeiras: 5.
- » Trabalhos de investigação: 1.
- » Prémios e menções honrosas da Câmara Municipal de Lisboa: 3.

### 2- Música de jazz

- » Autor de textos sobre jazz, publicados em jornais e em programas de concertos.
- » Autor de um vídeo sobre a Vida e obra de Charlie Parker produzido para a RTP (1982).
- » Presidente da Assembleia-geral do Hot-Club de Portugal (1996-2007).

## História e Filosofia das Ciências

- » Frequentou os dois primeiros anos do Curso de Filosofia da Faculdade de Filosofia de Lisboa e o primeiro ano do Mestrado de História e Medicina das Ciências da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.
- » Faz parte do Núcleo de Filosofia das Ciências da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.



# Professor Doutor António Manuel Gouveia de Oliveira

## Título Profissional e Afiliação

Professor Associado Convidado a 100%, Departamento de Bioestatística e Informática, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.

## Educação

- 1995 Doutoramento em Medicina, áreas de Bioestatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1993 Estágio de Investigação, Universität Ulm, Ulm, Alemanha.
- 1992 Provas de capacidade científica e aptidão pedagógica, áreas de Bioestatística e Informática Médica, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1992 Estágio de Investigação, Technischen Universität Munchen, Munique, Alemanha.
- 1986 Pós-graduação (Cértificats d'Etudes Supérieures) em Bioestatística e Métodos de investigação clínica, Universidade de Paris VII, França.
- 1985-86 Estágio clínico, Service d'Hépatogastroenterologie, Hôpital Antoine-Béclère, Clamart, França.
- 1982-87 Internato de Especialidade de Gastroenterologia, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
- 1977 Licenciatura em Medicina pela Faculdade de Medicina de Lisboa.

## Experiência Profissional

- 2009 Membro da Comissão Executiva da Comissão de Ética para a Investigação Científica (CEIC).
- 2005 Professor Associado Convidado, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa.
- 2003-06 Director-Geral, Datamédica Lda., Lisboa.
- 2001-02 Associate Professor, Department of Biometry and Epidemiology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA.
- 1996-01 Fundador, Sócio-Gerente e Director Científico, Datamédica Lda., Lisboa.
- 1995-01 Director do Laboratório de Biomatemática da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1995-01 Professor Auxiliar, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1994 Consultor de Informática, Ordem dos Médicos, Lisboa.
- 1993 Consultor de Informática Médica, Hospital dos SAMS, Lisboa.

156 › | Jornadas da Comissão Ética para a Investigação Clínica

- 1992-95 Assistente, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1991-98 Consultor de Bioestatística, Instituto Português de Oncologia.
- 1988-91 Assistente Estagiário, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1986-88 Assistente Convidado a 30%, Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1982-87 Médico do Internato de Especialidade de Gastrenterologia, Serviço de Medicina 2, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
- 1981-82 Médico Policlínico, Serviço de Medicina 2, Hospital de Santa Maria, Lisboa.
- 1980 Médico do Serviço Médico à Periferia, Hospital Concelhio de Odemira.
- 1978-79 Médico Policlínico, Hospital de Egas Moniz, Lisboa.

## Publicações

- » Autor ou co-autor de 103 artigos científicos.
- » Co-editor de um livro científico.
- » Autor de um livro técnico.



# Mestre António Manuel Núncio Faria Vaz

## Experiência Profissional

- 2008** Docente Convidado Universidade Autónoma de Lisboa. Master Economia e Gestão da Saúde.
- 2006** Docente Convidado da Faculdade de Farmácia de Lisboa da disciplina de ensaios clínicos e de módulos pedagógicos sobre ensaios clínicos – pós-graduações e mestrados.
- 2005 Vice-presidente da Comissão de Ética para a Investigação Clínica de Portugal. Assessor do CA da ARSLVT para a área do Medicamento e dos Sistemas de Informação.
- 2005** Responsável Pedagógico do Módulo Farmacovigilância do Mestrado em Cuidados Farmacêuticos da Universidade de Évora.
- 07/2002 Vice-Presidente do Conselho de Administração do INFARMED com responsabilidade de
- 07/2005 administração nas áreas da avaliação e vigilância de medicamentos e produtos de saúde.
- 01/2002 Médico, Assessor Clínico do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento. Assessor Clínico
- 07/2002 da Agência Europeia de Medicamentos em Inspeções de Boas Práticas Clínicas.

- 6/2001 Membro do Comité de Peritos de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica do Comité de Peritos em Questões Farmacêuticas, do Comité de Saúde Pública do Conselho da Europa.
- 10/2001 Membro do Grupo Ad Hoc para o desenvolvimento das linhas de orientação previstas na  
01/2002 Directiva 2001/20/CE de Boas Práticas Clínicas.
- 01/1997 Director de Serviços do Centro Nacional de Farmacovigilância do Instituto Nacional da  
01/2002 Farmácia e do Medicamento. Director do Boletim de Farmacovigilância. Membro do Grupo de Trabalho de Farmacovigilância do CPMP da Agência Europeia de Medicamentos. Membro da Comissão Nacional de Farmacovigilância.
- 1996 Membro da Comissão Técnica de Avaliação de Medicamentos do INFARMED.
- 1996 Assessor para a área do Medicamento da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo. Membro do Corpo redactorial do Boletim de Informação Terapêutica do INFARMED.
- 03/1995 Gestor da Equipa de Saúde da Pessoa, Nível 1, da Sub-Região de Saúde de Lisboa. Responsável  
12/1996 pela área de Planeamento e Avaliação dos Programas de Doenças Cardio-Cérebro Vasculares e Diabetes-Mellitus.
- 1994-97 Assistente Livre da Cadeira de Medicina Geral e Familiar da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- 1991-96 Médico Especialista de Medicina Geral e Familiar no Centro de Saúde da Ajuda. Responsável pelo Serviço de Documentação e Informação do Instituto de Clínica Geral da Zona Sul. Responsável Pedagógico e prelector do módulo Saúde do Idoso da Formação Específica em Exercício de médicos de Medicina Geral e Familiar no Instituto de Clínica Geral da Zona Sul. Coordenador do Internato Geral do Centro de Saúde da Ajuda. Orientador de Formação de Médicos de Clínica Geral na Formação Específica em Exercício.
- 1991-97 Organizador e Prelector em Diversos Cursos, Encontros e Sessões no âmbito da Medicina Geral e Familiar.
- 01/1988 Internato Complementar de Medicina Geral e Familiar.  
03/1990
- 01/1984 Interno do Internato Geral.  
01/1986

## Carreira Profissional

- » Consultor - Chefe de Serviço de Medicina Geral e Familiar do quadro da Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo – Centro de Saúde da Parede.
- » Especialista em Medicina Geral e Familiar pela Ordem dos Médicos.

## Formação Académica e Profissional

- 2005-06 *Master* de Ensaio Clínicos da Universidade de Sevilha.
- 2000-05 Mestre em Farmacoepidemiologia pelo Instituto Catalão de Farmacologia da Universidade Autónoma de Barcelona. Chefe de Serviço da Carreira Médica de Medicina Geral e Familiar.
- 2002 Pós-graduação de Epidemiologia e Bioestatística organizado pela OMS e pela Universidade Aberta da Catalunha.
- 1992-97 Prelector em Diversos Cursos no âmbito da Farmacovigilância incluindo alguns internacionais dirigidos a profissionais de saúde.
- 1995-97 Pós-graduação em Avaliação Económica de Medicamentos no Instituto Superior de Economia e Gestão.
- 1987-90 Especialista de Medicina Geral e Familiar.
- 1983 Licenciatura em Medicina pela Faculdade de Medicina de Lisboa.

## Conhecimentos Linguísticos

Primeira língua - Português.

Outras Línguas - Inglês, Francês e Espanhol.

## Outras Actividades

- 2008 Director da Revista Portuguesa de Médicos de Clínica Geral.
- 2008 *Editor da Revista Research Ethics Review de Association of Research Ethics Committees.*
- 2001-02 Membro do Grupo de Trabalho para o redimensionamento das embalagens de medicamentos tendo cooperado na coordenação do grupo dos medicamentos psicotrópicos.
- 1997-03 Visitas de trabalho e missões de cooperação na área do medicamento, África (Moçambique e Cabo Verde) e Ásia (Macau), tendo colaborado na elaboração de alguns dos protocolos de cooperação.
- 1999 Membro do Grupo de Trabalho de Questões Económicas do Conselho Europeu sobre a Proposta de Regulamento relativa aos medicamentos órfãos – Regulamento 847/2000/CE.
- 1991-02 Participação regular como docente em cursos em áreas do Medicamento, e palestrante em numerosas reuniões nas suas áreas de especialidade onde pós-graduações e mestrados organizados por Faculdades de Medicina, Farmácia do nosso País.

## Sociedades Profissionais.

- » Membro da Ordem dos Médicos
- » Membro da Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral
- » Membro do Sindicato dos Médicos da Zona Sul



## Dr. António Melo Gouveia

### Habilitações

- » Licenciatura em Ciências Farmacêuticas - Ramo C e Ramo A - Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- » Curso Pós Graduado de Assuntos Regulamentares - Faculdade de Farmácia – Universidade de Coimbra, em 1998.

### Farmácia Hospitalar

- » Farmácia do Hospital da Força Aérea, entre 11/88 e 9/89.
- » Serviço Farmacêutico do Hospital da Marinha desde 9/89 até 2/97, Chefe do Serviço desde 30/9/93 e de 9/01 até 12/03.
- » Título de Especialista em Farmácia Hospitalar desde 1998 (Ordem dos Farmacêuticos).
- » Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia – Lisboa, Director de Serviços, desde 09/02 até ao presente.

### INFARMED

- » Membro da Comissão Técnica de Medicamentos (Comissão de Avaliação de medicamentos) desde Junho de 1991.
- » Chefe da Divisão de Medicamentos desde Fevereiro 1997 até Maio 1999.
- » Director de Serviços da Direcção de Serviços de Medicamentos e Produtos Sanitários desde Maio de 99 até Setembro de 2001.
- » Membro do grupo *Notice to Applicants* (Instruções aos requerentes) desde 1997 até Setembro 2001.
- » Membro do grupo Mutual Recognition Facilitation Group (MRFG) desde Janeiro de 1999 até Setembro 2001, ao qual presidiu de Janeiro a Junho de 2000.
- » Presidente do *Telematics Implementation Group Database and Tracking*, União Europeia, desde Setembro de 2000 até Setembro de 2001.
- » Título de Especialista em Registos e Regulamentação Farmacêutica por mérito excepcional desde 31 de Maio de 2001 (Ordem dos Farmacêuticos)
- » Membro da Comissão para o Uso Racional do Medicamento (CURM) desde 2005.
- » Membro do Grupo de Trabalho do INFARMED sobre o Código Hospitalar Nacional do Medicamento desde 2005.
- » Membro do *Scientific Committee da European Association of Hospital Pharmacists* desde 2005.

### CEIC

Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), e da Comissão Executiva da CEIC, desde Outubro de 2005.



## Dr. António Moreira

Assistente de Oncologia Médica exercendo actividade clínica no serviço de Oncologia Médica do IPOLFG EPE. Exerce também funções de coordenador do Gabinete de Investigação Clínica do IPOLFG e neste âmbito é membro do Conselho de Investigação.

A nível académico é licenciado em Medicina pela Faculdade de Ciências Medicas da Universidade Nova de Lisboa onde participa no ensino da cadeira de Oncologia.

Fez parte da comissão de elaboração do programa funcional do novo IPO enquanto assessor do Coordenador Nacional para as Doenças Oncológicas.



## Professora Doutora Cristina Sampaio

**Profª Associada com Agregação FML**

**Especialista em Farmacologia Clínica**

Cristina Sampaio, nascida a 13 de Janeiro de 1963, fez o seu treino em Farmacologia Clínica e Ciências Neurológicas Clínicas na Faculdade de Medicina de Lisboa e Hospital de Santa Maria. Doutorou-se em 1997 e Agregou-se em 2003. Na Faculdade de Medicina lecciona Farmacologia Clínica e Terapêutica Geral e na Faculdade de Farmácia, na qualidade de Professora convidada, lecciona Ensaio Clínicos. É investigador principal do Instituto de Medicina Molecular onde coordena o grupo dedicado à investigação da Neurofarmacologia Clínica. É Presidente da Sociedade Portuguesa de Doenças do Movimento. Ocupa diversos cargos de prestígio Internacionais, de que se destaca ser o Editor coordenador do *Movement Disorders Cochrane review Group* e ser Membro do *Internacional Executive Board* da *Internacional Movement Disorders Society*. É Membro do Comité de Produtos Medicinais Humanos (CHMP) da Agência Europeia do Mediamento (EMA) e do Grupo de Trabalho de Aconselhamento científico (SAWP) dessa mesma agência (EMA). É arbitro/revisor em inúmeras revistas de especialidade internacionais. Tem 100 artigos publicados em extenso.

As áreas de investigação científica a que se dedica são as doenças neurodegenerativas e a metodologia da investigação clínica, desenho de ensaios clínicos, farmacovigilância, revisões sistemáticas.



## Professor Doutor Diego Gracia Guillén

**Nacido en Madrid el 21 de mayo de 1941. D.N.I.: 12.131.765 R.**

**Licenciado en Medicina y Cirugía (1970)**

**Premio Extraordinario de Licenciatura (1970)**

**Doctor en Medicina (1973)**

**Diplomado en Psicología Clínica (1968)**

**Especialista en Psiquiatría (1974)**

Colaborador Científico por oposición del CSIC (1974), en situación de excedencia voluntaria desde el año 1978; Profesor Agregado de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (1978); Catedrático de Historia de la Medicina de la Universidad Complutense de Madrid (1979); Director del Departamento de Historia de la Medicina (1978-1983); Director del Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia (1989-1994; 1998-2002; 2006-); Director del Master en Bioética de la Universidad Complutense de Madrid. (1988-); Director del Seminario X. Zubiri de la Fundación Banco Urquijo (1972-1988); Director de la Fundación Xavier Zubiri (1988-); Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina de Madrid (1989-); Académico de número de la Academia de Medicina de Santiago de Chile (2001-); Profesor honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (1997).

Miembro del Comité Directivo de la Asociación Internacional de Bioética (1992-1995); Miembro del Consejo Asesor de Sanidad del Ministerio de Sanidad y Consumo (1993-2000); Miembro del Patronato de la Fundación de Ciencias de la Salud (1990-2003) y Presidente del mismo (2003-); Miembro de la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Presidente de Comité de Bioética de Castilla y León, creado por Decreto 108/2002, de 12 de septiembre (BOCyL nº 181, de 18 de septiembre de 2002, p. 12121).

Consultor de la Oficina Panamericana de Salud (1997-2004).

Miembro del Comité Científico de la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción (2003); Premio Van Rensselaer Potter de la Federación Latinoamericana de Bioética (2003); Miembro de la World Commission on the Ethics of Scientific Knowledge and Technology (COMEST) de la Unesco (2004-2007); Miembro del International Bioethics Commission de la Unesco (2007-); Vocal del Consejo Rector del Centro Nacional de Trasplantes y Medicina Regenerativa (BOE jueves 15 abril 2004, pág. 15438); Profesor de Humanidades Médicas en la Universidad Carlos III de Madrid; Profesor del European Bioethics Course de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nimega (Holanda); Miembro del Core Group del European Master in Bioethics (1999-2000); Académico Correspondiente de la Real Academia Hispano Americana de Ciencias, Artes y Letras de Cádiz (30 de mayo de 2002); Doctor Honoris Causa de la Universidad de San Marcos de Lima (2003); Doctor Honoris Causa por la Universidad Nacional de Córdoba (Argentina) (2006).

## Libros:

- » *Persona y Enfermedad. Una contribución a la Historia y Teoría de la Antropología Médica*, Madrid, Universidad Complutense, 1973.
- » *Teología y Medicina en la obra de Miguel Servet*. Villanueva de Sijena, Instituto de Estudios Sijenenses Miguel Servet, 1981; 2ª ed., 2004.
- » *Ética de la calidad de vida*. Madrid, Fundación Santa María, 1984.
- » *Voluntad de Verdad: Para leer a Zubiri*, Barcelona, Editorial Labor, 1986; 2ª ed., Madrid, Triacastela, 2007.
- » *Fundamentos de Bioética*, Madrid, Eudema, 1989; trad. Italiana, Cinisello Balsamo, San Paolo, 1993; 2ª ed. Madrid, Triacastela, 2007; trad. Portuguesa, Coimbra, Gráfica de Coimbra 2, 2008.
- » *Primum non nocere: El principio de no-maleficencia como fundamento de la ética médica*, Madrid, Real Academia Nacional de Medicina, 1990.
- » *Introducción a la Bioética*. Bogotá, El Buho, 1991.
- » *Procedimientos de decisión en ética clínica*. Madrid, Eudema, 1991; 2ª ed. Madrid, Triacastela, 2007.
- » *Ética y vida: Estudios de bioética*. Vol. 1: *Fundamentación de la bioética*. Vol. 2: *Bioética clínica*. Vol. 3: *Ética de los confines de la vida*. Vol. 4: *Profesión, investigación, justicia sanitaria*. Bogotá, El Buho, 1998.
- » *Como arqueros al blanco: Estudios de bioética: 1998-2002*. Madrid, Triacastela, 2004.
- » *Voluntad de comprensión: La aventura intelectual de Pedro Laín Entralgo*. Madrid, Triacastela (en prensa).
- » *La deliberación moral*. Madrid, Triacastela (en preparación).

## Otras Publicaciones

Colaboración en más de cuarenta libros, de los cuales en varios he sido editor.

Ha publicado más de ciento cincuenta artículos en revistas especializadas.

Miembro del Consejo Editorial de las revistas:

- » *Theoretical Medicine*;
- » *Medical Humanities Review*;
- » *Medicine, Health Care and Philosophy*;
- » *NTM-Zeitschrift für Geschichte und Ethik der Naturwissenschaften, Technik und Medizin*;
- » *Medicina Clínica*;
- » *Revista Española de Salud Pública*;
- » Ha sido director de *Investigación Clínica y Bioética*.



# Professora Doutora Emília Monteiro

## Formação Académica e Graduações

- 2008 Agregação em Farmacologia e Terapêutica. Universidade NOVA de Lisboa.
- 1994 Doutoramento em Farmacologia. Universidade do Porto.
- 1989 Concessão da equivalência ao grau de Clínico Geral pelo Ministério da Saúde.
- 1984 Doutoramento em Fisiologia. Universidade de Navarra.
- 1982 Licenciatura em Medicina. Universidade de Navarra.

## Situação Profissional Actual

- Desde 2009 Subdirectora, com funções de Presidente do Conselho Pedagógico, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade NOVA de Lisboa.
- Desde 2009 Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).
- Desde 2009 Vogal da Direcção da Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa.
- Desde 2007 Coordenadora do Gabinete de Relações Internacionais da Faculdade de Ciências Médicas.
- Desde 2006 Membro da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas.
- Desde 2006 Vice-presidente da Sociedade Portuguesa de Farmacologia.
- Desde 2004 Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas.
- Desde 2003 Directora do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas.

## Actividade Científica Recente

- Desde 2009 Coordenador do grupo de Investigação Básica e Translacional do Centro de Estudos de Doenças Crónicas, unidade de I & D da Faculdade de Ciências Médicas financiada pela FCT (Coordenador: Prof. Miguel Seabra).
- 2008 Responsável pelo recrutamento de um *Clinical Research Manager* para o Centro de Estudos de Doenças Crónicas no âmbito do programa Ciência 2008.
- 2005-2007 Responsável pelo desencadear dos procedimentos de implementação do primeiro Ensaio Clínico promovido pela Faculdade de Ciências Médicas.
- 2009 Membro da Comissão organizadora do *International Joint Meeting: XXII Congress of the Spanish Society for Clinical Pharmacology and XXVII Portuguese Meeting of Clinical Pharmacology*. Badajoz/Elvas.
- 2006 Membro da Comissão Organizadora do 7<sup>th</sup> *International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. Lisboa.

Desde 2007 Orientação de doutoramentos: 2 finalizados, tendo sido um em co-tutela com a Universidade de Valladolid e financiado pela FCT; 4 em curso sendo 2 financiados pela FCT, e um em co-tutela com a Johns Hopkins University.

Nos últimos 4 anos, foi co-autor de 4 artigos na área da farmacologia clínica e 5 em farmacologia fundamental, em revistas de circulação internacional com arbitragem científica. O conjunto das suas publicações deu origem a mais de 160 citações em trabalhos em que não é autor ou co-autor.



## Professor Doutor Filipe Almeida

- » Licenciado em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, em 1979.
- » Professor Auxiliar de Pediatria da Faculdade de Medicina do Porto.
- » Director do Serviço de Humanização do Hospital de S. João – E.P.E.
- » Assistente Hospitalar Graduado de Pediatria do H. S. João.
- » Especialista em Pediatria e sub-especialista em Cuidados Intensivos Pediátricos pela Ordem dos Médicos.
- » Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital de S. João.
- » Membro da Comissão E.V.A. do Hospital de S. João.
- » Membro da CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica).
- » Membro da Direcção do Instituto de Bioética da Universidade Católica Portuguesa.
- » Membro da Direcção do Centro de Estudos de Bioética (CEB).
- » Integrado no corpo docente de Mestrados e Cursos de Pós-graduação organizados pelo Instituto de Bioética da Universidade Católica Portuguesa.



## Dra. Francisca Figueira

- » Licenciada em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- » Curso de Especialização em Biotecnologia, Psicologia e Saúde pelo Instituto de Bioética da Universidade Católica Portuguesa.
- » Farmacêutica hospitalar, especialista em Farmácia Hospitalar, assistente principal no Hospital de S. José.
- » Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica.



## François Chapuis MD, MPH, PhD

Doctor of Medicine, Master of Public Health, Doctor of Philosophy, Hospital Physician, Lyon tertiary teaching hospitals – Assistant Professor, Claude Bernard University Lyon, F Training in Clinical Medicine, Public Health, Clinical Epidemiology, and Health Economics Fellow, University of Pennsylvania, School of Medicine and Wharton School, Philadelphia, USA.

### Research

- » Chair (1995- ), Clinical Epidemiology Unit, Hospices Civils de Lyon, France
- » Member (1990- ), CNRS research unit UMR 5823 Méthodes d'Analyse des Systèmes de Santé
- » Member (2001- ), Experts group, Cell therapy, French regulatory agency for health products AFSSaPS

### Ethics

- » Former President (1998-2004) and Vice-Président for Europe (2004- ) - French National Confederation of Research Ethics Committees (REC = French CPP)
- » Former President (1998-2004) and Vice-Président (2004-2007) - Lyon Research Ethics Committees (CPP Sud-Est III)
- » Member, Institutional Ethics Committee (1998- ), Lyon tertiary teaching hospitals and University
- » Member of Ethics journal *Ethique et Santé* (French)

### International Boards

- » Member, Executive Board (1995- ), RECIF (Réseau d'Épidémiologie Clinique International Francophone)
- » Member, Board of Trustees (2000- ), INCLEN Trust (International Clinical Epidemiology Network)

### Teaching

- » Co-founder and co-Chair (1999- ), University Diploma in *Ethics*, Claude Bernard University Lyon
- » Co-founder and co-Chair (1997- ), University Degree in *Research Methodology*, C Bernard University Lyon
- » Co-founder and Chair (2004- ), Master of Sciences, *Clinical Research*, Claude Bernard University Lyon

## Other Societies

- » Member of the Board (1992- ), CUESP Collège Universitaire des Enseignants de Santé Publique, France.
- » Member (1990- ), SMDM Society for Medical Decision Making, USA.
- » Corresponding member for France (1993- ), ISPE International Society for Pharmaco-Epidemiology, USA.

## Address:

Département d'Information Médicale des Hospices Civils de Lyon  
Unité de Méthodologie en Recherche Clinique  
162, avenue Lacassagne  
Phone +33 472 11 57 07 / Fax +33 472 11 57 11  
F – 69424 Lyon Cedex 03, France  
Mail [francois.chapuis@chu-lyon.fr](mailto:francois.chapuis@chu-lyon.fr)



# Professor Doutor Guilherme de Oliveira

## Guilherme Freire Falcão de Oliveira

Coimbra, 11 de Novembro de 1947  
Nacionalidade Portuguesa  
Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra  
Telefone: 239.821043 Fax: 239.821043  
[goliv@fd.uc.pt](mailto:goliv@fd.uc.pt)

## Graus Académicos

- 1996 Foi aprovado por unanimidade nas provas para obtenção do título de *Agregado* do 4º grupo (Ciências Jurídicas) da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 1988 Foi aprovado no concurso documental para o provimento de uma vaga de *Professor Associado* do 4º Grupo (Ciências Jurídicas); tomou posse do respectivo cargo em Setembro do mesmo ano.
- 1984 Doutoramento em Direito Civil, tendo sido aprovado com distinção e louvor, por maioria.
- 1977-78 Curso de pós-graduação em Ciências Jurídicas, com a informação final de Muito Bom; este Curso veio a equivaler a um Curso de Mestrado, na Faculdade de Direito.
- 1972 Licenciatura em Direito com 18 valores, pela Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.

## Cargo Actual

1996 *Professor Catedrático* da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.

## Cargos Anteriores

- 1988 Foi aprovado no concurso documental para o provimento de uma vaga de *Professor Associado* do 4º Grupo (Ciências Jurídicas); tomou posse do respectivo cargo em Setembro do mesmo ano.
- 1984 Professor Auxiliar na Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 1973 Assistente eventual na Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.

## Outros Cargos

Membro fundador e investigador do *Centro de Direito Biomédico* da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, tendo sido encarregado, a partir de Janeiro de 1992, da direcção científica das actividades do Centro.

Membro fundador e investigador do *Centro de Direito da Família* da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, sendo encarregado da direcção científica das actividades do Centro, desde 1997.

Presidente da Comissão de Fiscalização do Instituto Nacional de Medicina Legal até 2007.

Membro da Comissão de Ética da Faculdade de Medicina.

Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) do Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED) até 2008.

Director do Observatório Permanente da Adopção.

**Principal área científica de investigação:** Direito da Família

**Outras áreas científicas de interesse:** Direito da Medicina

## Organização de Reuniões Científicas Internacionais

- 2004 *Direito da Infância, da Juventude e do Envelhecimento*, Centro de Direito da Família, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 2004 *Responsabilidade Civil dos Médicos*, Centro de Direito Biomédico, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 2004 *Acções de filiação (Workshop)*, Centro de Direito da Família, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 2001 *Intensiv Course of Medical Law (Erasmus/Socrates Programm)* Centro de Direito Biomédico, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.
- 1992 *Genome Analysis*, Centro de Direito Biomédico, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.

## Publicações

*Curso de Direito da Família, Vol. II, tomo I: Estabelecimento da Filiação. Adopção*, em co-autoria com Prof. Doutor Francisco Manuel Pereira Coelho, 1.ª edição, Coimbra, Coimbra Editora, 2006.

*Temas de Direito da Medicina*, 2.ª edição, Coimbra, Coimbra Editora, 2005.

*Erro Médico*. Recensão de José Fragata; Luís Martins - *O erro em medicina*. Coimbra, Almedina, 2004. «*Lex Medicinæ*» Revista Portuguesa de Direito da Saúde, ano II, n.º 3, Coimbra, Centro de Direito Biomédico/Coimbra Editora, 2005 (no prelo).

*Um caso de selecção de embriões*. «*Lex Medicinæ*» Revista Portuguesa de Direito da Saúde, ano I, n.º 1, Coimbra, Centro de Direito Biomédico/Coimbra Editora, 2004, p. 7-13.

*Transformações do Direito da Família*. In «Comemorações dos 35 anos do Código Civil e dos 25 anos da Reforma de 1977», vol. I, Direito da Família e das Sucessões, p. 763-779, Coimbra, Coimbra Editora, 2004.

*Caducidade das acções de investigação*. In «Comemorações dos 35 anos do Código Civil e dos 25 anos da Reforma de 1977», vol. I, Direito da Família e das Sucessões, p. 49-58, Coimbra, Coimbra Editora, 2004.

*Curso de Direito da Família, Vol. I: Introdução. Direito Matrimonial*, em co-autoria com Prof. Doutor Francisco Manuel Pereira Coelho, 3.ª edição, Coimbra, Coimbra Editora, 2003.

*Temas de Direito da Família*, 2.ª edição, Coimbra, Coimbra Editora, 2001.

*Crítério Jurídico da Paternidade*, reimpressão, Coimbra, Almedina, 2001.

*Estabelecimento da Filiação*, reimpressão, Coimbra, Almedina, 2001.

*Implicaciones jurídicas del genoma I e II*, «*Revista de Derecho y Genoma Humano*», 1997.

*Mãe há só ~~uma~~/duas!*, Coimbra, Coimbra Editora, 1992.

*Genome analysis*. In «Genome analysis. Legal rules - Practical application». Workshop under the auspices of the C.E.C.. Centro de Direito Biomédico da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra/Institut of Pharmaceutical and Medical Law of the University of Goettingen. Coimbra, 11-14 de Junho de 1992.



## Professora Doutora Henedina Antunes

- » Curso de Medicina na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- » Sub-especialista em Gastreenterologia pela Ordem dos Médicos.
- » Doutorada em Pediatria, pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.
- » Chefe de Serviço de Pediatria do Hospital de Braga.
- » Responsável pela Unidade de Adolescentes do Hospital de Braga.
- » Responsável pela Consulta Externa de Pediatria do Hospital de Braga.
- » Responsável pela Consulta de Gastreenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica do Hospital de Braga.
- » Coordenadora do Núcleo do Projecto de Apoio à Família e à Criança, actualmente com a designação de Núcleo Hospitalar de Apoio à Criança e Jovem em Risco (NHACJR) do Hospital de Braga.

- » Pertenceu à Comissão Científica e Pedagógica do Hospital de São Marcos (desde Setembro de 2009 designado H. de Braga).
- » Desde Agosto de 2008 trabalha no Instituto de Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho.
- » Foram-lhe atribuídas 15 bolsas de investigação, da *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN), da Fundação Calouste Gulbenkian, da Secção de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SGHNP), da Sociedade Portuguesa de Pediatria, da Fundação para a Ciência e Tecnologia, da Comissão de Fomento em Investigação em Cuidados de Saúde e da Comissão de Humanização em Cuidados de Saúde e da Fundação Astrazeneca.
- » Foram-lhe atribuídos 9 prémios por trabalhos realizados na área da Gastroenterologia (GEP) e da Nutrição e 3 em outras áreas de Pediatria.
- » Foi convidada para 91 palestras, conferências ou cursos.
- » Foi autora de 4 capítulos de livro, e foi coordenadora e co-autora de 4 livros de informação para pais e pacientes na área da GEP e da Nutrição.
- » Publicou 173 trabalhos científicos, na área da GEP e Nutrição, compreendendo artigos originais (12 em revistas internacionais), e cartas ao editor e resumos (a maioria em revistas estrangeiras ou internacionais).
- » Publicou 82 artigos originais, 21 indexados, 85 resumos em revistas internacionais, 6 cartas ao editor, 2 editoriais, e mais de 400 comunicações em congressos nacionais e internacionais.
- » Participou ou participa em 17 estudos multicêntricos portugueses (coordenadora de 6) e 5 internacionais.
- » É sócia da SPP, SGHNP, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva e ESPGHAN e *referee* da revista *Nascer e Crescer*, da *Acta Pediátrica Portuguesa* e do *International Journal of Infectious Diseases*.



## Professor Henrique de Barros

**Henrique Barros** nasceu em 1957 no Porto. Licenciou-se em Medicina em 1981 e é docente da Faculdade de Medicina do Porto (FMUP) desde 1979. Em 1991 adquiriu o título de assistente hospitalar de Gastroenterologia e doutorou-se com uma investigação sobre hepatites víricas. É Professor Catedrático de Epidemiologia desde 1999 e Director do Serviço de Higiene e Epidemiologia da FMUP, onde dirige o grupo mais prestigiado da Epidemiologia Portuguesa. É responsável pelos mestrados de Saúde Pública e Epidemiologia, bem como pelo programa de doutoramento em Saúde Pública da Universidade do Porto. Tem desenvolvido trabalho de investigação em projectos nacionais e internacionais, em áreas como a epidemiologia clínica e perinatal, as doenças cardiovasculares, infecciosas e o cancro, que resultou em mais de 100 publicações científicas em revistas internacionais. É director da revista *Arquivos de Medicina*, editor-associado do *European Journal of Epidemiology* e membro do conselho editorial das revistas *BMC Public Health* e *Cadernos de Saúde Pública*. É membro do Conselho Científico para as Ciências da Saúde da Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

Actualmente é o Coordenador Nacional para a Infecção VIH/Sida.



## Professora Doutora Inés Galende

*Jefe de Servicio*

*Área de Investigación y Estudios Sanitarios*

*Agencia Laín Entralgo*

*C/ Gran Vía, 27 - 7ª planta*

*28013 Madrid*

*Telf.: 91 308 95 08*

*Fax: 91 308 95 25*

[ines.galende@salud.madrid.org](mailto:ines.galende@salud.madrid.org)

### Formación Académica

- » Licenciada de Grado en Medicina y Cirugía General (Universidad de Salamanca, 1976-1982).
- » Especialista en Farmacología Clínica (HN Marqués de Valdecilla- Santander , 1985 -1988).
- » Magister en Bioética (Facultad de Medicina – UCM, [1990-1991] y [1991-1992]).
- » Doctora en Farmacología (Facultad de Medicina – UCM; 2005).

### Experiencia Profesional

- » Asesora Técnica de la Dirección General de Farmacia y PS (Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989-1993).
- » Responsable de la Unidad de Ensayos Clínicos – DG de Sanidad (Consejería de Sanidad de la CM, 1993-1998)
- » Jefe de Sección de Ensayos Clínicos - DG de Sanidad (Consejería de Sanidad de la CM, 1998-2000)
- » Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica, Regional de la CM (CEIC-R) desde su creación en 1995 hasta 2002.
- » Jefe de Servicio de Regulación Sanitaria y Responsable de la Unidad de Bioética (2001-2004 y 2006)
- » Coordinadora de la Oficina Técnica del CEIC-A1 del HGU Gregorio Marañón – Fundación de Investigación Biomédica H. Gregorio Marañón, 2005)
- » Jefe de Servicio – Área de Investigación y Estudios Sanitarios – Agencia Laín Entralgo (Consejería de Sanidad de la CM, 2007-2009).

## Experiencia Docente

Participación como profesora, y /o conferenciante en más de 150 actividades formativas organizadas tanto por instituciones públicas (Universidades, -comunidades Autónomas, Hospitales, CEIC, CEAS, entre otros) como privadas (Universidades, fundaciones de investigación, laboratorios farmacéuticos, etc.).

A DESTACAR las colaboraciones docentes, desde sus primeras ediciones, en el **Master de Bioética de la Universidad Complutense de Madrid** y de la **Universidad Pontificia de Comillas**. Coordinadora del **Modulo de Ética y Legislación** (21-30 horas) del **Master en Monitorización de Ensayos Clínicos del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid** (23 ediciones).

## Publicaciones

Autora y/o co-autora de más de 20 artículos en revistas internacionales; más de 45 en revistas nacionales y más de 35 capítulos de libros.

A DESTACAR la coordinación de las **Guías Operativas para CEIC: Evaluación de Ensayos Clínicos** (2006), **Guías Operativas para CEI-II: Evaluación de proyectos de Investigación Biomédica** (2007) y La ética en investigación clínica y los CEIC (2008), dos publicaciones del CEIC-R (**Memoria de Actividades** 1995-2000 y los **PNT del CEIC-R**, versión 2002) y una de la Fundación Biomédica del Hospital Gregorio Marañón (**PNT del CEIC-A1-HGU Gregorio Marañón**, versión 2005).



## Dra. Isabel Fonseca Santos

**Isabel Fonseca Santos**, é médica (Faculdade de Medicina de Lisboa, 1983), especialista em Pneumologia (Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, 1993).

É actualmente Directora Médica da Bayer Portugal (desde Abril de 2007), com percurso anterior noutras empresas farmacêuticas (Schering Lusitana Lda. e Smith Kline Beecham) desde 1994.

No Departamento Médico da Bayer tem em curso diversos ensaios clínicos com novos medicamentos nas áreas da cardiologia, pneumologia, oncologia e oftalmologia.

Enquanto pneumologista realizou investigação premiada sobre sarcoidose (prémio Thomé Villar da Sociedade Portuguesa de Pneumologia em 1992).

Tem diversos trabalhos publicados no âmbito da Pneumologia e colaborou no livro Farmacovigilância em Portugal (INFARMED, 2003). É membro de diversas Sociedades Científicas nacionais e internacionais.

Possui a Competência em Medicina Farmacêutica pela Ordem dos Médicos (OM) e é vogal da Direcção da AMPIF (Associação dos Médicos Portugueses da Indústria Farmacêutica).



## Professor Doutor João Lobo Antunes

- » Professor Catedrático da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- » Presidente do Instituto de Medicina Molecular.
- » Presidente da Academia Portuguesa de Medicina.
- » Presidente da Comissão de Ética do Hospital de Santa Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa.
- » Autor de cinco livros de ensaios.
- » Prémio Pessoa, 1996.



## Dr. João Manuel Lopes de Oliveira

**Data de Nascimento:** 20 de Janeiro de 1955.

**Nacionalidade:** Portuguesa.

### Qualificação Académica

**1978** Licenciado em Medicina pela Faculdade de Medicina de Lisboa.

### Qualificações Profissionais

**1989** Especialista de Hematologia Clínica (Hospitais Cívicos de Lisboa).

**1993** Especialista de Oncologia Médica (Ordem dos Médicos).

### Posições Actuais

**Desde 01/2007** Director do Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE.

**Desde 1996** Membro da Comissão de Avaliação de Medicamentos do INFARMED (Participação, como assessor para a parte clínica, na avaliação de numerosos processos nacionais e europeus - centralizados e de reconhecimento mútuo - de autorização de comercialização e de aconselhamento científico no âmbito da Agência Europeia de Medicamentos – EMEA).

**Desde 2005** Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica.

## Outras Posições

- 06/2001** Director Clínico do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (Lisboa).  
**12/2005**
- Desde 2001** Chefe de Serviço de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (Lisboa).
- 1991-01** Assistente e Assistente Graduado de Oncologia Médica do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (Lisboa).
- 1994-01** Coordenador do Gabinete de Estudos Clínicos do Instituto Português de Oncologia (Centro de Lisboa).
- 1989-91** Especialista de Hematologia Clínica - Unidade de Hematologia do Hospital de Sto. António dos Capuchos (Lisboa).
- 1998-01** Assessor do INFARMED para os ensaios clínicos (Participação, como membro da delegação portuguesa, no grupo de trabalho do Conselho da União Europeia para a discussão da proposta de Directiva sobre a Aplicação das Normas da Boa Prática Clínica e no grupo *ad-hoc* da Agência Europeia de Avaliação de Medicamentos sobre as inspecções da Boa Prática Clínica).

## Formação Profissional

- 1979-80 Internato de Policlínica, Hospitais Civis de Lisboa.
- 1981-86 Internato Complementar de Hematologia Clínica, Hospitais Civis de Lisboa.
- 1986-88 Residência em Oncologia Médica, Instituto Gustave Roussy (IGR) (Serviço Dr. Jean-Pierre Armand), Villejuif, França.

## Sociedades Científicas

- Desde 1988** Membro da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).
- Desde 1992** Membro da *European Society of Medical Oncology* (ESMO), tendo pertencido, de 2002 a 2008, à respectiva *task-force* para a elaboração de Recomendações Clínicas em Oncologia.
- Desde 1998** Membro da Sociedade Portuguesa de Oncologia.

## Grupos Cooperativos:

- Desde 2003** Membro do *Protocol Review Committee* da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC).
- 1992-02** Membro do *Clinical Screening Group* da Organização Europeia para a Investigação e Tratamento do Cancro (EORTC).
- 1992-02** Membro do *Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group* da EORTC.



## Professor Doutor Joaquim Ferreira

### Educação

- » Licenciatura em Medicina pela FML (1992).
- » Especialista em Neurologia pelo Hospital de Santa Maria (HSM) [2001].
- » Especialista em Farmacologia Clínica pela Ordem dos Médicos (2008).
- » Doutoramento em medicina (Neurologia), FML (2009).

### Actividade Assistencial

- » Membro do Grupo de Doenças do Movimento, Serviço de Neurologia, HSM, 1991 – .
- » Interno do Internato Geral, HSM, Janeiro 1993 – Dezembro 1994.
- » Interno do Internato Complementar de Neurologia, Serviço de Neurologia, HSM, Janeiro 1995 – Fevereiro 2001.
- » Assistente Eventual de Neurologia, Serviço de Neurologia, HSM, Março 2001 – Outubro 2001.
- » Assistente Eventual de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital de São José, Outubro 2001 – Dezembro 2002.
- » Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital Rainha Santa Isabel (Torres Novas), Dezembro 2002 – Julho 2003.
- » Assistente Hospitalar de Neurologia, Serviço de Neurologia, Hospital de Santa Maria (Lisboa), Julho 2003–.

### Cargos e Funções Académicas

- » Assistente Livre de Terapêutica Geral, FML, 1995-1998; Assistente convidado, Junho 1998 – .
- » Assistente de Neurologia da FML com dupla titulação (afecto à Cadeira de Terapêutica Geral) 2001 – .

### Actividades no Domínio da Farmacologia Clínica

- » Coordenador do *Movement Disorders Cochrane Review Group*, Junho 1996 – .
- » Membro do Centro de Medicina Baseada na Evidência, FML, Dezembro 1997 – 2002.
- » Consultor do Centro de Farmacovigilância Sul, FML, Outubro de 2000 – .
- » Secretário do painel de Neurofarmacologia da European Federation of Neurological Societies (EFNS), 2000 – 2003.

### Actividades de Investigação

- » Membro do Centro de Neurociências de Lisboa, 1992 – 2002.
- » Estagiário no Laboratório de Farmacologia Médica e Clínica e Centro de Investigação Clínica, Toulouse, França, 1999 – 2000.
- » Investigador do Instituto de Medicina Molecular (IMM), 2002 – .

## Cargos em Sociedades Científicas Nacionais

- » Assessor da Comissão de Jovens da Sociedade Portuguesa de Neurologia (SPN), 2000 – 2005.
- » Secretário da Secção de Doenças do Movimento da SPN, Novembro 2001 – 2005.
- » Membro da Comissão de Ensino da SPN, 2005 – 2007.
- » Vice-presidente da Secção de Doenças do Movimento da SPN, Novembro 2006 – 2008.
- » Responsável pelo Grupo de Trabalho da SPN sobre Creditação, 2008 – .

## Cargos em Sociedades Científicas Internacionais

- » Membro do *Steering Committee of Trainees and Junior Neurologists da European Federation of Neurological Societies*, Setembro 1998 – Setembro 2001.
- » Vice-presidente da *European Association for Young Neurologists and Neurology Trainees (YNT)*, Setembro 1999 – 2001.
- » Membro do Comité de Educação da *Movement Disorders Society (MDS)*, 2003 – .
- » Membro do Comité de Relações Públicas e Ligação da MDS, 2004 – 2006.
- » Membro do Grupo de Trabalho da Website da MDS, 2007 – 2008.
- » Membro do *Scientific and Bioethics Advisory Committee da Rede European Huntington Disease Network (Euro-HD)*, 2006 – .
- » Membro do *Web Site Editorial Board* da MDS, 2008 – .

## Actividades de Coordenação

- » Coordenador do *Cochrane Movement Disorders Review Group da Cochrane Collaboration*, Junho de 1996 – .
- » Coordenador da Unidade de Ensaios Clínicos da Unidade de Neurofarmacologia do Centro de Neurociências de Lisboa e posteriormente da Unidade Neurológica de Investigação Clínica do IMM, 2000 – .
- » Membro do Comité Executivo da Secção Europeia da MDS, 2007 – .
- » Membro do Comité Executivo da Rede Euro-HD, Setembro 2008 – .
- » Responsável pelo Comité de Educação da Secção Europeia da MDS, Agosto 2008 – .
- » Coordenador do grupo de trabalho sobre Tratamentos Neuroprotectores da Euro-HD, 2008 – .
- » Membro do Comité Executivo da Euro-HD, Setembro de 2008 – .

## Principais Áreas de Interesse

- » Doenças do Movimento.
- » Neurofarmacologia Clínica.



## Dr. Jorge Alexandre Santos de Melo

Médico.

Aposentado de Chefe de serviço de Hematologia do IPOFG. Lisboa.

Foi também:

Presidente da Comissão de Ética do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, durante dois mandatos;

Co-fundador do Centro de Estudos de Filosofia da Medicina do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa.



## Professor Doutor José Luís Oliveira Garcia

**José Luís Garcia** é licenciado e mestre em Sociologia pelo ISCTE (Lisboa, Portugal) e doutor em Sociologia pela Universidade de Lisboa, após ter feito estudos doutorais na *London School of Economics*. Actualmente, é investigador do quadro do Instituto de Ciências Sociais da Universidade de Lisboa (ICS-UL) e responsável pelo doutoramento em sociologia desta universidade. A par da carreira de investigação, tem ensinado no ISCTE (estudos de comunicação), na licenciatura em Ciências da Saúde (Faculdade de Medicina e Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa), na Faculdade de Medicina Dentária (sociologia da saúde e da medicina) e na Universidade de São Paulo (sociologia da ciência e da tecnologia). É autor de dezenas de artigos e capítulos de livros publicados em Portugal e no estrangeiro sobre temas como teoria social (especialmente sobre Georg Simmel), implicações sociais, políticas e éticas das tecnociências, tecnologias da informação e *mass media*, incerteza e ambiente.

Entre outros livros, publicou *Estudos sobre os jornalistas portugueses. Metamorfoses e encruzilhadas no limiar do século XXI*, em 2009, *Razão, Tempo e Tecnologia: Estudos em Homenagem a Hermínio Martins*, em 2006 e *Dilemas da Civilização Tecnológica* em 2003, ambos em co-organização. Em 2006, editou com Hermínio Martins o número temático da revista *Análise Social Tecnologia: Perspectivas Críticas e Culturais*, nº 118, vol. XLI. Desde 2007, é vice-presidente da Comissão de Estudos Pós-Graduados do ICS-UL, tendo sido, em 2008, um dos responsáveis pela criação do curso de doutoramento em Sociologia. Dirige no ICS, em conjunto com o SOCIUS do ISEC, o Ciclo de Conferências em Tecnologia, Risco e Responsabilidade. É colaborador das revistas *Análise Social*, *Revista Española de Sociologia*, *Revista Iberoamericana de Ciencia, Tecnologia y Sociedad*, *Scientiae Studia: Revista Latino-Americana de Filosofia e História da Ciência*, *Dados: Revista de Ciências Sociais*. Desde Janeiro de 2009, é membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) nomeado por despacho da Ministra da Saúde.



## Professora Doutora Maria Beatriz da Silva Lima

- » Natural de Olhão
- » Data de nascimento: 31 de Março de 1955
- » Licenciada em Farmácia pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa em 1980
- » Doutorada em Farmacologia pela Universidade de Lisboa em 1991
- » Aprovada em provas de Agregação à Universidade de Lisboa em 2001

### Aspectos Profissionais mais Relevantes

#### Academia:

- » Professora Catedrática de Farmacologia e Farmacotoxicologia na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- » Coordenadora da Unidade de Farmacologia e Farmacotoxicologia da Universidade de Lisboa.
- » Membro da Comissão Coordenadora do Conselho Científico da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- » Membro da Comissão Científica do Senado universitário da Universidade de Lisboa

#### Ensino:

- » Professora de Farmacologia e de Farmacotoxicologia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
- » Professora de Farmacologia na Universidade do Algarve
- » Docente em vários Cursos de Mestrado nacionais e Internacionais onde é responsável por módulos na área do desenvolvimento não clínico de medicamentos.

### Investigação

#### Áreas Científicas de interesse:

- » Papel e interação dos sistemas da COX e da NOS na contractilidade do músculo liso mediada pelos sistemas adrenérgico e colinérgico.
- » Efeitos de ácidos gordos poli-insaturados e do óleo de peixe na função cardiovascular e no metabolismo da glucose.

Co-Autora de mais de 80 publicações nacionais e internacionais em revistas científicas (incluindo dois capítulos de livro na área da Farmacologia e Farmacotoxicologia).

## Ministério da Saúde

### INFARMED

» Membro da Comissão de Avaliação de Medicamentos (CAM).

### EMEA (Agência Europeia do Medicamento)

- » Membro, Representante de Portugal no Comité de Medicamentos Humanos (CHMP) da Agência Europeia do Medicamento da Agencia Europeia do Medicamento.
- » Membro do Comité de Terapias Avançadas da EMA (CAT).
- » Presidente da Comissão de Farmacotoxicologia da EMEA, *Safety Working Party*, (EMEA/CHMP SWP) desde Outubro de 1999.
- » Membro de vários grupos preparatórios de «*guidelines*» não clínicas para desenvolvimento de medicamentos pela SWP.
- » Membro do Grupo de Peritos em Medicamentos Pediátricos (PEG) até Dezembro de 2004.
- » Membro do Comissão de aconselhamento Científico da EMEA, *Scientific Advice Working Party*, (EMEA/CHMP/SAWP).

### ILSI/HESI (*International Life Sciences Institute, USA*)

Integra o Comité Científico de vários grupos de trabalho desta Organização internacional que engloba Membros da Academia, Indústria Farmacêutica e Autoridade Regulatórias de diferentes países da Europa, Estados Unidos, Japão e Canadá. As áreas em que se encontra envolvida são: o neurodesenvolvimento, carcinogénese e métodos para detecção de actividade arritmogénica de fármacos não cardiovasculares.



## Mestre Maria do Carmo Vale

Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria Médica do Hospital de Dona Estefânia, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE (HDE, CHLC).

Chefe de equipa do serviço de urgência do HDE, CHLC.

Coordenadora do Centro de Desenvolvimento do HDE, CHLC.

Membro da Comissão Executiva da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

Membro da Comissão Plenária da CEIC.

Consultora indigitada para a área da Saúde da Mulher e da Criança (Administração Distrital de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo).

Membro da Comissão de Apoio à Reflexão Ética e Deontológica da Ordem dos Enfermeiros (CARED).

Assistente Convidada de Pediatria Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa (FCML – UNL).

Membro da equipa de investigação nomeada pela Secretaria de Estado do Ministério da Educação, de avaliação do impacto da implementação Decreto Lei 3-2008.



## Professora Doutora Maria do Céu Patrão Neves

**Maria do Céu Patrão Neves** é Professora Catedrática de Ética da Universidade dos Açores. Possui também formação académica específica na área da Bioética, tendo realizado um pós-doutoramento no Kennedy Institute of Ethics, em Georgetown University (Washington, D.C.). Neste âmbito foi consultora para a Ética da Vida do Presidente da República Portuguesa (2006-2009 e 2009...), sendo membro do grupo de especialistas de ética do *Global Ethics Observatory*, da UNESCO (2005 ...), membro do Conselho de Directores da *International Association of Bioethics* (2003 ...), sendo a Coordenadora das *International Networks da IAB* (2004 ...) e integrando o seu Conselho Executivo (2007...), membro do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, pertencendo também à sua comissão coordenadora (2003 ...), interlocutora portuguesa nas relações Luso Brasileiras em Bioética (2001...), membro da Comissão de Ética para a Saúde no Hospital de Ponta Delgada (2001 ...), fundadora e coordenadora do Pólo Açores do Centro de Estudos de Bioética (1995 ...).

Na área da bioética, é autora de alguns livros colectivos: *Comissões de Ética: das bases teóricas à prática quotidiana*, (1.ª ed., 1996; 2.ª ed., 2002), *Para uma Ética da Enfermagem* (2004) e *Bioética ou Bioéticas na evolução das sociedades* (2005), sendo co-autora de *Bioética Simples* (Walter Osswald, 2008); é ainda perita de várias publicações periódicas nacionais e internacionais, sendo autora de cerca de cem artigos em revistas nacionais e estrangeiras.



## Dra. Maria de Fátima Henriques Vaz da Conceição Monteiro Lopes

Nasceu a 14 de Outubro de 1964

Natural de Oeiras-Carnaxide

[mfativaz@gmail.com](mailto:mfativaz@gmail.com) e [fvaz@ipolisboa.min-saude.pt](mailto:fvaz@ipolisboa.min-saude.pt)

### Posição Actual

- » Assistente Graduada de Oncologia Médica, IPOLFG, EPE.
- » Coordenadora da Clínica de Risco Familiar, IPOLFG, EPE.
- » Coordenadora da Consulta de Risco Familiar de Cancro da Mama e do Grupo de Cancro da Mama Hereditário do Centro de Investigação em Patobiologia Molecular.
- » Membro da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

## Experiência em Investigação

Investigadora principal em projectos de investigação básica com impacto clínico (cancro da mama e ovário hereditários) além de investigadora principal e co-investigadora em vários ensaios terapêuticos e de um ensaio de quimioprevenção, na área da oncologia (fases II e III).

## Actividade na Área do Medicamento

Até 2004 colaborou regularmente com o Infarmed, tanto na área da Farmacovigilância, como na área da Gestão dos Ensaio Clínicos. Foi Coordenadora do Grupo Nacional de Reflexão sobre a transposição para o Direito nacional da Directiva Europeia sobre Ensaio Clínicos de Medicamentos de uso Humano e representante do Infarmed no grupo *ad hoc europeu* para a transposição desta Directiva, até Janeiro de 2003.

Membro da Comissão Nacional do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (7ª e 8ª edições).

Actualmente é membro da Comissão Ética para a Investigação Clínica (CEIC).

## Publicações mais Relevantes

- » Enhanced Lymphokine Activated Killer Cell Activity by an Immunomodulator, Roquinimex. Fátima Vaz *et al.* Br J Cancer, 1995; 72: 1498-1503.
- » Definition of Early Progenitors and Functional Maturation of Human Natural Killer Cells: Requirements for Cytocidal Activity. Fátima Vaz *et al.* Pathobiology, 1998; 66:41.
- » Human Thymic Stroma Supports Human Natural Killer Cell Development from Immature Progenitors. Fátima Vaz *et al.* Cell Immunol, 1998; 186:133.
- » Human Natural Killer Cell Development in a Xenogeneic Culture System. Isabel Barão, Fátima Vaz *et al.* Br J of Haematol, 2002; 118(3): 885.
- » Screening for a BRCA2 rearrangement in high-risk breast/ovarian cancer families: evidence for a founder effect and analysis of the associated phenotypes. Patricia M. Machado, Rita D. Brandão, Branca M. Cavaco, Joana Eugénio, Sandra Bento, Mónica Nave, Aires Fernandes, and Fátima Vaz. J Clin Oncol 2007;2027.
- » In reply. P. Machado, B.M. Cavaco, R. Brandão, J. Eugenio, S. Santos, A Opinião and F. Vaz. J. Clin. Oncol. 2007: 5036.
- » Familial breast/ovarian cancer and BRCA1/2 genetic screening: the role of immunohistochemistry as an additional method in the selection of patients. F Vaz *et al.* J Histochem Cytochem. 2007; 55(11):1105.
- » Meningeal Carcinomatosis and Uterine carcinoma: three different clinical settings and review of the literature. Asensio N., Luis A., Costa I., Oliveira J., Vaz F. Int J Gynecol Cancer. 2009;19(1):168-72.



## Mestre Maria Manuel Veloso

Docente da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra. Membro do Conselho Médico-Legal. Membro do Centro de Direito Biomédico da Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra. Doutoranda em Ciências jurídico-civilísticas com uma tese sobre as implicações jurídicas do dano da morte.

Actividade docente actual: Direito das Obrigações (1.º ciclo), Seminários sobre Dano corporal (2.º ciclo nas Faculdades de Direito de Coimbra e Porto e Mestrados organizados pelo INML, Coimbra e Lisboa), Responsabilidade profissional (médica e farmacêutica) (nos cursos de Pós-Graduação organizados pelo Centro de Direito Biomédico e pelo INML).

Actividade de conferencista sobre variados temas: Dano corporal, Seguro de responsabilidade profissional, *Drittwirkung* e direitos fundamentais no direito privado português, Danos não patrimoniais, Direito de regresso e sub-rogação no seguro de responsabilidade civil automóvel, *Stress* pós-traumático: perspectiva antropológica e jurídica, Doação, Erro médico.

Publicações em diversas áreas: Responsabilidade civil por danos não patrimoniais resultantes da violação de um contrato, Danos não patrimoniais, Responsabilidade profissional médica, Responsabilidade dos pais por danos causados por crianças, Responsabilidade por danos causados por OGM, *Title insurance* e transmissão da propriedade no direito português.



## Dra. Maria Paula de Carvalho Dias de Almeida

Técnica Superior de Saúde, Assessor Superior, da Carreira de Técnicos Superiores de Saúde (ramo de farmácia).

### Experiência Profissional

- Desde 01/2001 Directora dos Serviços Farmacêuticos, do Hospital Fernando Fonseca.
- 2001-08 Directora dos Serviços Farmacêuticos, do Grupo José de Mello Saúde.
- 1988-00 Técnica superior de saúde, Chefe Divisão S. F. Hospital Egas Moniz.
- 1983-87 Técnica superior de saúde, S. Farmacêuticos - Hospital Distrital de Santarém.
- 1976-83 Técnica superior de saúde, S. Farmacêuticos - Sta. Casa Misericórdia de Lisboa.

## Formação Académica e Profissional

- 1975 Licenciatura em Farmácia, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
- 2004 Programa Avançado de Gestão para Alta Direção, Un. Católica, Lisboa.
- 1996 Curso de formação em Ensaio Clínicos - Eurotrials, LNEC, Lisboa.
- 1995 Curso Pós-graduação Avaliação Económica de Medicamentos, ISEG, Lisboa.
- 1994 Especialista em Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
- 1988 Curso de Farmacocinética Clínica, FFUL e INSA, Lisboa.
- 1982 Curso de Gestão Industrial Farmacêutica, FFUL, Lisboa.

## Membro das Seguintes Comissões

- Desde 2006 Comissão Científica Consultiva do Curso de Pós-graduação em Farmacoterapia.
- Desde 2005 Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC).
- Desde 2001 Comissão de Ética do Hospital Fernando Fonseca.
- Desde 2001 Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital Fernando Fonseca.
- 2001 - 2008 Comissão do Formulário, do Grupo José de Mello, Saúde.
- 1996 - 2005 Conselho Nacional de Estágios em Farmácia Hospitalar, DRHS-Ministério Saúde.
- 1996 - 2001 Grupo de trabalho: Carreiras Farmacêuticas, Ordem dos Farmacêuticos.
- 1996 - 2001 Grupo de trabalho: Ensino e Educação Farmacêutica, Ordem dos Farmacêuticos.
- 1996 - 2001 Comissão de Ética do Hospital Egas Moniz.
- 1995 - 2001 Conselho do Colégio de Farmácia Hospitalar, Ordem dos Farmacêuticos.
- 1994 - 2001 Comissão Técnica do Centro de Formação do Hospital Egas Moniz.
- 1990 - 2001 Comissão de Farmácia e Terapêutica do Hospital Egas Moniz.
- 2000 *Curriculum* do Mestrado em Farmácia Hospitalar, Faculdade de Farmácia UL.
- 2000 Programa de Estágio da Carreira de Técnicos Superiores de Saúde (ramo de farmácia) DRHS- Ministério da Saúde.
- 1996 Grupo Estratégia de Desenvolvimento Hospitalar, ARSLVT.
- 1995 Comissão Paritária do Hospital Egas Moniz.
- 1993 Programa de Estágio da Carreira de Técnicos Superiores de Saúde (ramo de farmácia) DRHS-Ministério da Saúde.
- 1989 Conselho Técnico do Hospital Egas Moniz.



## Dra. Maria Teresa Marçal Grilo Lobato de Faria

### **Maria Teresa Marçal Grilo Lobato de Faria**

22 de Outubro de 1961

Castelo Branco

Filiação: António Sarmento Lobato de Faria e Maria Teresa Carrega Marçal Grilo Lobato de Faria.

Bilhete de Identidade: nº 4412172 emitido em Lisboa, a 4 de Março de 2004

Carteira profissional: nº 17/2351/74 emitida em 12 de Dezembro de 1985

### **Nota Biográfica**

Licenciada em Psicologia pela Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação, da Universidade de Lisboa – Área de Psicoterapia e Aconselhamento (1979 a 1984), concluiu posteriormente o Curso Pós-Graduado de Formação em Aconselhamento Educacional e Psicoterapia com Crianças e Adolescentes da Associação Portuguesa de Terapias Comportamental e Cognitiva.

Iniciou em Novembro de 1984 a sua actividade profissional como Psicóloga Clínica no Hospital de Dona Estefânia, dando apoio ao Serviço de Pediatria Médica (incluindo o Serviço de Adolescentes), de Neurologia e Endocrinologia. Possui gabinete particular em Lisboa desde 1996. Foi membro da Comissão de Ética do mesmo hospital entre 2003 e 2008.

É Prelectora do 3º, 4º e 5º Semestres do Curso Pós-Graduado em Psicoterapia de Crianças e Adolescentes da Associação Portuguesa de Terapias Comportamentais e Cognitivas desde 2005, e membro da Direcção da colecção de livros de auto-ajuda da mesma Associação, editada pela Casa das Letras.



## Dr. Nuno Miranda

**Nuno Augusto Alberto de Miranda**, licenciado pela Faculdade de Medicina de Lisboa.

Realizou o internato de hematologia clínica no Instituto Português de Oncologia de Lisboa de Francisco Gentil entre 1989 e 1994.

Pertence aos quadros do IPOFG desde Outubro de 1994, desenvolvendo a sua actividade clínica nas áreas da hematologia clínica e da transplantação hematopoiética.

Bolseiro do *European Cancer Center*, desenvolvendo trabalho de investigação no laboratório de imunologia do *Netherlands Kanker Instituut* em Amesterdão, entre Fevereiro de 1995 e Janeiro de 1997, com interesse particular em hematopoiese e moléculas de adesão.

184 › I Jornadas da Comissão Ética para a Investigação Clínica

Grau de consultor em Hematologia Clínica desde Janeiro de 2002.

Membro da CES do IPOLFG entre Agosto de 2005 e Outubro de 2007 a que presidiu.

Adjunto da Direcção Clínica do IPOLFG entre Outubro de 2007 e Janeiro de 2009.

Director Clínico do IPOLFG desde Janeiro de 2009.

Membro do plenário da CEIC desde 2009.

Assistente Convidado da Faculdade de Ciências Médicas de 2002 a 2008 na cadeira de Oncologia e actualmente na cadeira de Medicina I.

Membro da Sociedade Portuguesa de Hematologia, a que preside à Mesa da Assembleia Geral.

Membro da *European Hematology Association*.

Membro da *American Society of Hematology*.

Membro do *European Blood and Marrow Transplantation*.

Autor de diversos artigos científicos.

Participou em diversos ensaios clínicos, de fase II e III.



## Professor Doutor Rafael Ferreira

Professor Agregado de Cardiologia da F.M.L.

Chefe de Serviço Hospitalar de Cardiologia.

Cardiologista Sênior da UTIC-Arsénio Cordeiro, 1972-1993.

Cardiologista pela Ordem dos Médicos-1967.

Estágio em Londres, Hammersmith Hospital, Department of Cardiology, 1971-72.

Doutoramento pela F.M.L.- 1980.

Agregação em Cardiologia pela F.M.L.-1993.

Investigador dos primeiros ensaios clínicos em Portugal, na área da cardiologia, no início da década de 80.

Docente e membro da organização, com José Pinto Correia e Carlos Ribeiro, dos Cursos de Introdução na Investigação Clínica, efectuados pelo GEPOG-FML entre 1988 e 1993.

Membro da Comissão de Ética para a Saúde do HSM-FML 1987-92.

Director do Serviço de Cardiologia do Hospital Fernando Fonseca, 1995-2005. Neste período foi criado um Centro de Ensaio no Serviço, tendo sido investigador principal em vários ensaios no campo da cardiopatia isquémica, cuidados intensivos cardíacos, cardiologia de intervenção, insuficiência cardíaca.

Foi Investigador-coordenador do ensaio *ONTARGET-TRANSCEND* e membro do *Steering Committee*.

Presidente da Comissão de Ética para a Saúde do Hospital Fernando Fonseca, 1996-99.

Director Clínico do mesmo Hospital, 1999-2005.

## Funções Actuais

Vogal da CEIC- Comissão de Ética para a Investigação Clínica, desde a sua criação-2005.

Membro da Comissão de Ética da Sociedade Portuguesa de Cardiologia.



# Dra. Regina Corado

## Regina Rosa Cardoso Corado

Luanda, 26 de Julho 1943.

Portuguesa.

E-mail: [coradoregina@gmail.com](mailto:coradoregina@gmail.com)

## Graus Académicos e Profissionais

- » Doutoranda em Bioética pela Universidade Católica Portuguesa 2008/9.
- » Mestre em Bioética pela FML, desde 2004.
- » Curso de Saúde Pública (1972) pela Escola Nacional de Saúde Pública.
- » Especialista em Ginecologia e Obstetrícia, inscrita na Ordem dos Médicos desde 1971, com diferenciação em Medicina Materno - Fetal.
- » Licenciada em Medicina em 1970 (Faculdade de Medicina de Lisboa).

## Cargos Actuais

- » Membro da Comissão Técnico-Pedagógica do Centro de Formação da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, responsável pela área médica, 2008/9.
- » Chefe de Serviço de Ginecologia/Obstetrícia da Maternidade Dr. Alfredo da Costa, 2005 – 2009.
- » Presidente da Comissão de Ética para a Saúde (CES) da MAC 2001 – 2009.
- » Coordenadora na Área da Ética de um grupo de trabalho do Ministério da Saúde para a criação de Referencial de Formação Inicial de Auxiliares de Acção Médica.
- » Membro do Conselho Redactorial da Revista Arquivos Maternidade Dr. Alfredo da Costa 1997 – 2008.
- » Membro de vários Júris de Concursos de Provimento Hospitalares na área de Ginecologia / Obstetrícia 1983 – 2008.

## Experiência como Formadora

### No âmbito de actividades docentes:

- » Orientadora de formação de Internos de Ginecologia e Obstetrícia da MAC no período 1991 – 2004;
- » Docente convidada da FCML na área da ética, a alunos do 6.º ano, 2005/7.

### No âmbito de actividades de Formação:

- » Formadora na área da Ginecologia, Obstetrícia e Bioética no período 2001 – 2009.

## Áreas Científicas de Interesse

Ginecologia, Obstetrícia, Medicina da Reprodução, Filosofia, Direito e Antropologia, nomeadamente na área da Bioética.



## Dr. Rosalvo Almeida

**Rosalvo Almeida** (1946), médico (1971) neurologista (1979) e electroencefalografista (1984), aposentado (2008). Chefe de serviço hospitalar (1989-2005). Coordenador do Gabinete do Cidadão da ARS Norte (2005-2008). Pós-graduação em Direito da Medicina (2002-2003) pela Faculdade de Direito de Coimbra. Presidente da mesa da assembleia geral da *EPI* - Associação Portuguesa de Familiares, Amigos e Pessoas com Epilepsia (2006). Presidente da Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte (Janeiro de 2009). Membro do Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (Julho de 2009).



## Professora Doutora Yuko Y. Palesh

### Education

- 1972-1976 B.A. (Biology) - Cornell University.
- 1976-1977 M.S. in Hygiene (Biostatistics) - University of Pittsburgh.
- 1984-1990 Ph.D. (Statistics) - George Washington University.

Dr. Palesch is Professor of Biostatistics and the Director of the Division of Biostatistics and Epidemiology (DBE), as well as the former Director for Data Coordination Unit (DCU), at the Medical University of South Carolina (MUSC).

Dr. Palesch's expertise is in designing clinical trials and analyzing their data, particularly in neurological disorders. Currently, she is the Principal Investigator (PI) of NIH-funded Statistical and Data Coordinating Center grants for five Phase III multicenter trials: Albumin in Acute Stroke (ALIAS), Interventional Management of Stroke (IMS) III, Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) II Trial, progesterone treatment for TBI (PRoTECT), and clopidogrel vs aspirin trial in TIA (POINT). Dr. Palesch is also the PI for the Statistical and Data Management Center for the Neurological Emergencies Treatment Trials (NETT) Network.

Dr. Palesch participates in NIH data and safety monitoring boards (DSMB) for multiple clinical trials as well as having been an independent statistician for DSMBs of three industry-sponsored Phase III clinical trials for Parkinson's Disease, dementia, and stroke. In the process of providing statistical expertise to these clinical trials, she has co-authored three book chapters on clinical trials methods, and numerous manuscripts, including several on the value of a futility design applied to stroke clinical trials. Furthermore, she is very familiar with statistical issues and the types of data collected and analyzed, particularly in acute stroke clinical trials, and recognizes some of the unique issues of clinical trials conducted in emergency rooms. Through her experience with the DCU projects, Dr. Palesch has extensive experience and knowledge in the project and data management aspects of clinical trials as well.

## Bibliography (Selected From >80)

Durkalski VL, **Palesch YY**, Lipsitz S, Rust P. The analysis of clustered matched-pair data for a non-Inferiority study design. *Statistics in Medicine* 2003; 22:279-290.

**Palesch YY**, Tilley BC. An efficient multi-stage, single arm Phase II futility design for ALS. *ALS and Other Motor Neuron Disorders* 2004; 5s:55-56.

**Palesch YY**, Tilley BC, Sackett D, Johnston KC, Woolson R. Applying a Phase II futility study design to therapeutic stroke trials. *Stroke* 2005; 36:2410-4.

Tilley BC, **Palesch YY**, Kiebertz KK, et al. Optimizing the Ongoing Search for New Treatments for Parkinson's Disease: Using Futility Designs. *Neurology* 2006;66:628-633.

The NINDS NET-PD Investigators. A Randomized, Double Blinded, Futility Clinical Trial of Creatine and Mincycline in Early Parkinson's Disease. *Neurology* 2006; 66:665-671.

Guimaraes P, **Palesch YY**. Power and Sample Size Simulations for Randomized Play the Winner Rules. *Contemporary Clinical Trials* 2007; 28:487-499.

Sacco R, Diener C, Yusuf S, Cotton D, Ôunpue S, Lawton A, **Palesch Y**, et al for the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) Study Group. Randomized Comparison of Aspirin and Extended-Release Dipyridamole. *N Engl J Med* 2008; 359:1238-51

Yusuf S, Diener C, Sacco R, Cotton D, Ôunpuu S, Lawton A, **Palesch Y**, et al for the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PROFESS) Study Group. Randomized Trial of Telmisartan Therapy to Prevent Recurrent Strokes and Major Vascular Events Among 20,332 Individuals with Recent Stroke. *N Engl J Med* 2008; 359:1225-37.

Tilley BC, **Palesch YY**. Conduct of Stroke-Related Clinical Trials. In: *Stroke: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, 4<sup>th</sup> Edition*. Mohr JP, Choi W, Grotta JC, Weir B, Wolf P ed. New York: Elsevier, 2004: 1187-1208.

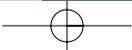
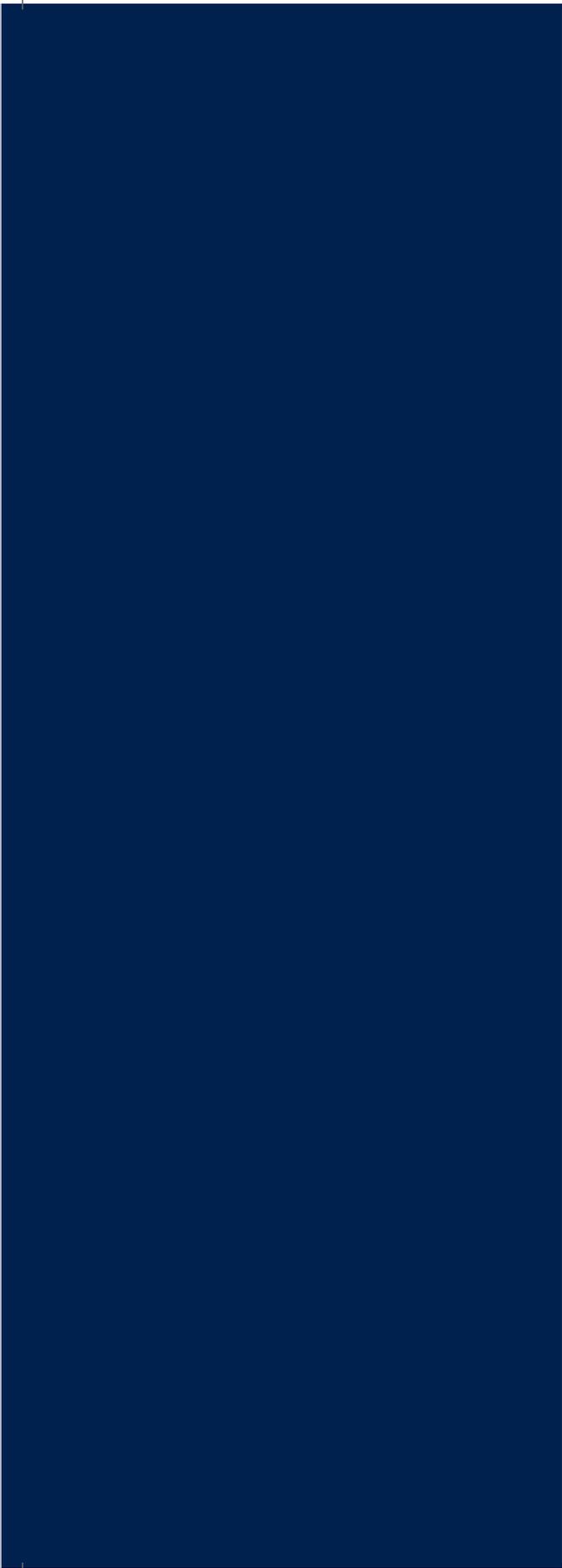
Ravina B, **Palesch YY**. The Phase II Futility Clinical Trial Design. In *Progress in Neurotherapeutics and Neuropsychopharmacology* Cummings J, ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press.

**Palesch YY**. Design and Analysis Plans. Woodbury-Harris & Coull, eds. *Clinical Trials in the Neurosciences. Front Neurol Neurosci*. Basel, Karger, 2009, vol 25, pp 76–77.

# Lista de Participantes



**15**



## Lista de Participantes

Nome	Entidade
Adelaide Alvarez	Quintiles S.L
Adelino Cardoso	IPO - Lisboa
Aida Batista	A.P.F.H. - Assoc. Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
Ainhoa Ugalde Garcia	Merck Sharp & Dohme, LDA.
Alcindo Maciel Barbosa	ARS Norte - Administração Regional de Saúde do Norte
Alexandra Casimiro	Roche Farmacêutica Química, Lda
Alexandra Celestina Malhão Pontes	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
Alexandra Gonçalves	Apifarma
Alexandre Mendonça	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Alves de Moura	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Amorim Figueiredo	Hospital Infante Dom Pedro, EPE
Ana Antunes	Bayer Portugal SA
Ana Araújo	INFARMED, I.P.
Ana Cristina Martins Lopes Lebre	Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E.
Ana Cristina Vicente Seabra Cardoso Teles	IPO de Coimbra
Ana de Lara	IPO Lisboa
Ana Isabel Braz Lourenço	Associação Nacional das Farmácias
Ana Jorge	Ministério da Saúde
Ana Maria Andrade Ferreira Martins	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra
Ana Maria da Silva Vieira Araújo	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra
Ana Maria Nogueira	Schering Plough Farma
Ana Martinho	Clinical Research Manger - Datamedica
Ana Nunes	Amgen Biofarmacêutica, LDA.
Ana Paula Amorim	Servier Portugal - Especialidade Farmacêutica, Lda.
Ana Paula Breia Santos Neves	Hospital Garcia de Orta
Ana Paula Campos	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Ana Paula Lima Nunes	Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa
Ana Paula Matias Abreu	ARS - Lisboa e Vale do Tejo
Ana Raquel Jacob	Novexem Portugal
Ana Rita Alves Almeida D'Êça	Unidade de Ensino de Enfermagem de Lisboa - Univ. Católica
Ana Santos Pitta	Faculdade de Farmácia de Universidade de Lisboa
Ana Sofia S. Martins lemos	Lundbeck Portugal Lda.
Anabela Martinez	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
André Gonçalo Dias Pereira	Fac. de Direito - Centro Direito Biomédico da Univ. de Coimbra
André Silva	Bayer Portugal S.A.



<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Andreia Bento	Bayer Portugal S.A.
Andreia Jorge Silva da Costa	Escola Superior de Saúde de Portalegre
Anselmo Costa	Hospital Garcia de Orta
Antonieta Lucas	Alcon Portugal
António Barbosa	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António Castanheira Dinis	Presidente CAS - Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
António Faria Vaz	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António Fernando Braga da Cunha	Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E.
António Filipe Calinas	Centro Hospitalar Lisboa Central - Hospital dos Capuchos
António Gouveia de Oliveira	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António José de Barros Veloso	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António José Ribeiro	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
António Llamas	Wyeth Farma, S.A. - Research Division
António Lourenço	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António Melo Gouveia	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
António Mendes de Sousa Monteny	Centro Hospitalar Barreiro - Montijo
António Moreira	IPO Lisboa
António Santos Castro	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
António Teixeira	APOGEN - Assoc. Portuguesa de Medicamentos Genéricos
Armandina do Carmo Antunes	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Armando Alcobia	Ordem dos Farmacêuticos
Armando Alcobia Martins	Hospital Garcia de Orta, E.P.E.
Artur Lima Bastos	IPO - Porto
Augusto Eugénio Pardal Filipe	TECNIMED S.A.
Bárbara Aranda da Silva	Aranda da Silva Consultores
Beatriz Lima	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Begoña Yuste	Pharmaceuticals Research Associates España, S.A.U.
Cândido Plácido da Costa	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra
Carla Adriana Cunha Santos	Hospital Garcia de Orta, EPE
Carla Anjos	Celgene, Sociedade Unipessoal
Carla Chang	Bayer Portugal S.A.
Carla Gonçalves	Bayer Portugal S.A.
Carla Ribeiro	Pharm - Olam International
Carlos Alberto Fontes Ribeiro	Instituto de Farmácia e Terap. Experimental
Carlos José Ramos Amador	Théa Portugal S.A.
Carlos Manuel Caldas da Silva	Hospital Santa Maria Maior, EPE - Barcelos
Carlos Manuel da Silva Hipólito	Hospital Júlio de Matos
Carolina Maruta	Faculdade de Medicina de Lisboa - Lab. Estudos de Linguagem
Catarina Chester	Faculdade de Medicina de Lisboa - Lab. Estudos de Linguagem
Catarina Isabel Antunes Martins	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Catarina Ramos	Eurotrials - Scientific Consultants
Cecilia Martinho	AIBILI
Celia Azenha	Bayer Portugal S.A.
Célia Ramalhete	INFARMED, I.P.
Cílio Pereira Correia	Hospital de S. Teotónio Correia
Cíntia Monterde Águas	CNEV, Concelho Nacional de Ética para as Ciências da Vida
Clara Barros Fonseca	Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral - APMCG
Clara Coutinho	Merk S.A.
Clara Duarte	PPD - Global Ltd - Sucursal em Portugal
Clara Maria de Aguiar de Carvalho	Hospital S. Francisco Xavier CHLO
Cláudia Mendes Damas Machado	Pharmanet CRO S.L.
Cláudia Sónia Marcelo Pereira	Grunenthal, S.A.
Couto dos Santos	Comissão Parlamentar da Saúde
Cristina Araújo Marreiro Varela	Chiltern Internacional Portugal, Lda.
Cristina Contente	Convance
Cristina de Araújo Calheiros	Hospital Garcia de Orta, E.P.E.
Cristina Fernandes Ventura	Roche Farmacêutica Química
Cristina Lopes	Apifarma
Cristina Sampaio	Faculdade de Medicina de Lisboa e Hospital de Santa Maria
Cristovão Marques Junqueira	Hospital São José
Conceição Martins	INFARMED, I.P.
Daniela Guimarães Duarte	Centro Hospitalar de Setubal, E.P.E.
Décio Higinio Silva Pereira	Centro Hospitalar do Funchal
Diana Quaresma	Pharm - Olam International
Diego Gracia	Universidad Complutense de Madrid
Dina Maria Somsen	Hospital do Litoral Alentejano
Dr. Miguel Gorjão - Henriques	Sérvulo & Associados
Dr. João José Casteleiro Alves	Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.
Dra. Raquel Cristina Redondeiro	Boehringer Ingelheim
Dulce Helena Ferreira Carvalho	IPO de Coimbra
Eleonora de Jesus Fernanades Paixão	CEIC - INSA
Elizabete Maria das Neves Borges	Escola Superior de Enfermagem do Porto
Elizabete Maria das Neves Soares	Hospital de Joaquim Urbano
Elsa Mariana Pinto R. Parrot Branco	Novartis Farma S.A.
Emanuela Cláudia Costa	Sanofi Aventis
Emília Maria Rito Alves	Hospital Santa Maria
Fátima Vaz	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Fernanda Jorge Valente Santos	Hospital São Francisco Xavier
Fernanda Manuela Pereira da Costa	Centro Hospitalar do Porto
Fernanda Maria Reis Pereira	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra



<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Fernando Carvalho	CEO Datamedica
Fernando Elísio Pedrosa Cravo	Centro Hospitalar de Coimbra , E.P.E.
Filipa Alexandra Mendão Azeitão da Silva	Icon Clinical Research España
Filipe Fernandes Vasco	Astellas Farma, Lda.
Filipe Nuno Alves dos Santos Almeida	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Filomena Pereira	IPO - Lisboa
Fleming Torrinha	Faculdade de Ciências da Saúde da Univ. Fernando Pessoa
Francisco Firmino dos Reis	Escola Superior de Enfermagem / UTAD
Francisco George	Direcção Geral da Saúde
Francisco Jorge Batel Marques	INFARMED, I.P.
Francisco José Gonçalves	Norvatis Farma S.A.
Francisco Rolo Oliveira	Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E.
François Chapuis	Hospital Physician, Lyon
Graça Coutinho	Assoc. dos Médicos Port. da Indústria Farmacêutica - AMPIF
Graça Maria Morão Pereira Nogueira	Hospital Santa Maria
Guilherme de Oliveira	Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra
Helena Isabel Coutinho Espadinha	Astellas Farma, Lda.
Helena Soares	Hospital Divino Espírito Santo, EPE
Henedina Antunes	Hospital de Braga
Henrique de Barros	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Inês Costa	Eurotrials - Scientific Consultants
Inês Galende	Área de Inv. y Estudios Sanitarios - Agencia Laín Entralgo
Inês Moital	Key Point, Consultoria Científica
Inês Rodrigues	Chiltern Int. Portugal, Lda. (Solutions for Wyeth Research)
Isabel Abreu	INFARMED, I.P.
Isabel Cristina Candeias Pereirinha	Hospital Garcia de Orta, E.P.E.
Isabel dos Santos Carvalho Gomes da Silva	Serviço de Saúde da região Autónoma da Madeira
Isabel Firmino	Genzyme Portugal
Isabel Fonseca	Bayer Portugal
Isabel Lopes	UCB Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda.
Isabel Maria da Silva Fonseca	Centro Hospitalar do Porto /Hosp. de Santo António
Isabel Maria Lima Faria e Costa de Sousa	Merck Serono
Isabel Marta Fonseca Libano Serrano	HPP Hospital de Cascais
Isabel Mota Soares	Hospital Garcia de Orta
Isabel Pavão Martins	Faculdade de Medicina de Lisboa
Joana Baptista	Convance
Joana de Freitas Mendes Pereira	Quintiles S.L.
Joana Mesquita	Norvatis Farma S.A.
João António Frazão Rodrigues Branco	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
João Aquino	Comissão de Ética para a Investigação Clínica

<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
João Carlos Ramos Raposo	CHL - Hospital de Santa Maria
João Carvalho Duarte	IPV - Escola Superior de Saúde de Viseu
João Castel-Branco Goulão	Pres. do Con. Directivo - Inst. da Droga e da Toxicodependência
João França Gouveia	Hospital de Reynaldo dos Santos
João Lobo Antunes	Faculdade de Medicina de Lisboa
João Luís Vaz de Paiva Alves	Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E.
João Manuel Carvalho Pedrosa de Lima	Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
João Oliveira	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
João Pedro Fernandes Fonseca	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
João Pedro Pessoa Romão Baginha	Abbott Laboratórios, Lda.
João Rebelo Correia	ICON Clinical Research España, S.L.
João Sayanda	Quintiles
João Silveira	ANF
Joaquim António do Carmo Urbano	Centro Hospitalar Oeste Norte
Joaquim Ferreira	Hospital de Santa Maria
Joaquim Gouveia	Hospital CUF Descobertas
Jorge Brandão Proença	Instituto Superior de Ciências da Saúde Norte
Jorge Caria	Novartis Farma S.A.
Jorge de Melo	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Jorge Fonseca	Hospital Garcia de Orta, E.P.E.
Jorge Manuel Gonçalves Aperta	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Jorge Manuel Machado Martins	IPO de Coimbra
Jorge Manuel Reis Alves Brandão	Médico Investigador
Jorge Manuel Virtudes dos Santos Penedo	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Jorge Penedo	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
José A. Guimarães Morais	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
José Aranda Silva	Aranda Silva Consultores
José Augusto Aleixo Dias	Laboratórios Pfizer
José Augusto Rodrigues Simões	USF Marquês de Marialva, ACES Bx. Mondego III; U. de Aveiro
José Cardoso da Silva	IPO - Porto
José Daniel Araújo	CHLC - Hospital São José
José Dinis Bastos Lima Silva	IPO - Porto
José Gonçalo Marques	Hospital de Santa Maria
José Joaquim Penedos Amendoeira Martins	Escola Superior de Saúde de Santarém
José Luís de Oliveira Garcia	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
José Manuel de Oliveira Rodrigues	Escola Superior de Enfermagem de Vila Real
José Manuel Machado	IPO - Porto
José Maria Afonso Coelho	Hospital José Joaquim Fernandes - ULSB Alentejo
José Nuno Ferreira da Silva	Hospital São João
José Pereira de Miguel	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge



<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Judite Matias	Hospital Santarém EPE
Judith Pradera	Medical Affairs - Datamedica
Lai Hung Jen	Merck Sharp & Dohme, LDA.
Lília Louzeiro	INFARMED, I.P.
Luís Veloso	Eurotrials - Scientific Consultants
Madalena Arriegas	INFARMED, I.P.
Madalena Vasconcelos	Novartis Pharma S.A.
Mafalda Oliveira	IPO Lisboa
Manuel Cardoso	Hospital Amato Lusitano de Castelo Branco
Manuel Gonçalves Carvalho	Hospital do Espírito Santo de Évora, EPE
Manuel José M. Veloso Gomes	Hospital de Faro, E.P.E.
Manuel Madeira Quaresma	Boehringer Ingelheim
Manuel Rui Paciência de Sousa Barbosa	CRA (ACRP - Registered)
Manuel Teixeira	Administração Central do Sistema de Saúde
Manuela Guerreiro	Faculdade de Medicina de Lisboa - Lab. Estudos de Linguagem
Manuela Resende	Hospital Divino Espírito Santo, E.P.E.
Marco António Teixeira Berenguer	Hospital de Faro, E.P.E.
Margarida Alexandra Diogo Soares	Grunenthal S.A.
Maria Alexandra Fernandes Ribeiro	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria Alexandra Lima Dias Santos	HPP Hospital de Cascais
Maria Amélia Ribeiro	Servier Portugal - Especialidade Farmacêutica, Lda.
Maria Bernardete Gomes da Fonseca	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria Cecília Ramos Elias	Centro Hospitalar de Torres Vedras
Maria Cláudia Teixeira Pereira	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra
Mendes Pinto dos Santos	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra
Maria Conceição Rebelo Pascoal	Hospital São Francisco Xavier
Maria de Fátima A. Coelho Figueira	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama de Pinto
Maria de Lourdes Vieira de Freitas	Inst. das Irmãs Hopitaleiras do Sagrado Coração de Jesus - IPSS
Maria de Lurdes dos Santos Marques	Hospital de Santa Maria - CHLN
Maria Delfina de Sousa Fernandes	Centro Hospitalar de Sétubal - H. Ortopédico do Outão
Maria do Carmo Lopes Barbosa	APOGEN - Assoc. Portuguesa de Medicamentos Genéricos
Maria do Carmo Neves	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria do Carmo Vale	Alto-Comissado da Saúde
Maria do Céu Machado	Universidade dos Açores
Maria do Céu Patrão Neves	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama de Pinto
Maria do Rosário Marreiros Duarte Santos	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria Dulce Ferreira Cotrim	Abbott Laboratórios, Lda.
Maria Eduarda Estevão Rodrigues Martins	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
Maria Emília Gaspar Silva Mougá	Com. de Ética para a Inv. Clínica/ F.C.M. da U. Nova de Lisboa
Maria Emília Monteiro	

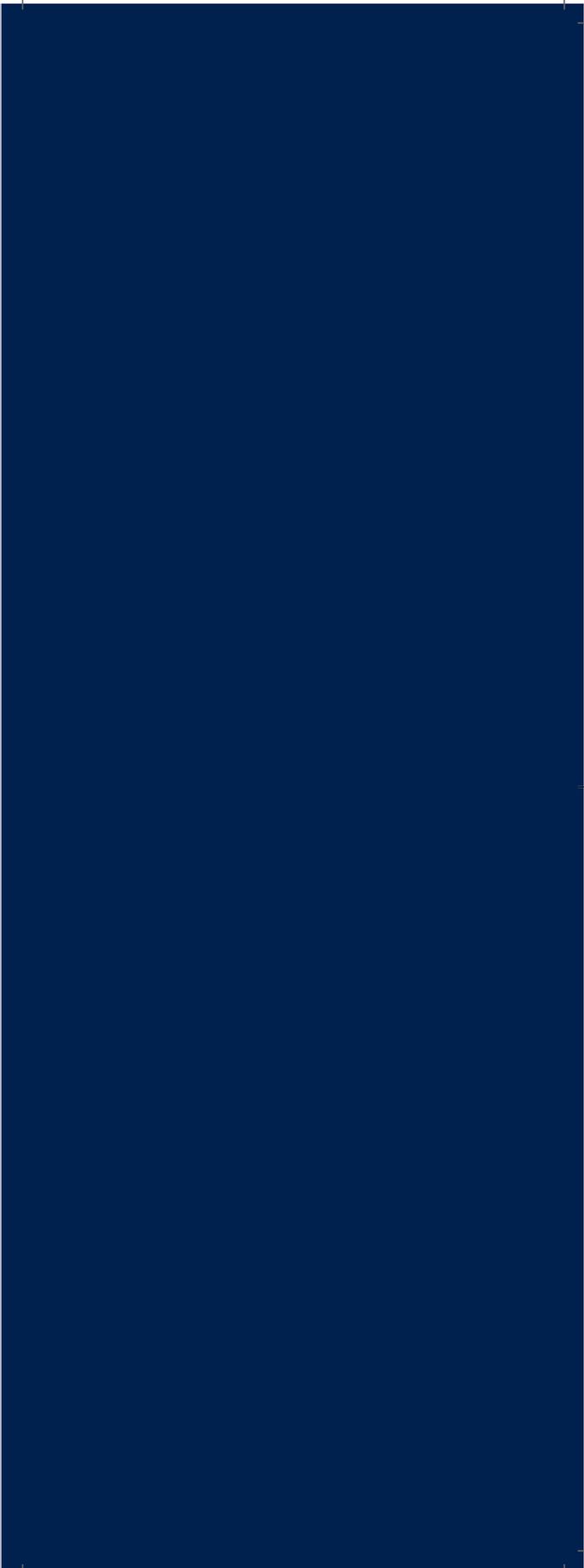
<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Maria Francisca de Deus Figueira	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria Henriqueta das Neves Abreu	Instituto de Oftalmologia Dr. Gama Pinto
Maria Idalina Costa Silva Abrantes	ULS Guarda E.P.E.
Maria Irene Noronha da Silveira	Fac. da Universidade de Coimbra - Pólo das Ciências da Saúde
Maria Isabel de Boaventura	Celgene
Maria Isabel Pereira dos Santos	Faculdade de Ciências Médicas
Maria João Salgado	Eurotrials - Scientific Consultants
Maria João Santos	Universidade Atlântica
Maria Joaquina Maurício	IPO - Porto
Maria José Hortinha	Théa Portugal S.A.
Maria José Saramago Galvão Passos	Instituto Português de Oncologia
Maria Judite Firmino das Neves	INFARMED, I.P.
Maria Júlia Amaral	Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. - H. Da Assunção
Maria Luísa F. S. S. Reis Ribeiro	AIBILI
Maria Luísa Rodrigues Bernardo	Centro Hospitalar do Porto
Maria Madalena Jesus Cunha Nunes	IPV - Escola Superior de Saúde de Viseu
Maria Manuel Martins Santos Pinto	Instituto Português de Oncologia de Lisboa, FG, E.P.E.
Maria Manuel Veloso	Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra
Maria Manuele Paiva	IPO - Lisboa
Maria Natércia Dias Castelo	ULS Guarda, E.P.E.
Maria Paula Gamito Barão	Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa
Maria Reis	Bayer Portugal S.A.
Maria Rita Fernandes M. M. Gardete	Hospital Amato Lusitano
Maria Susana Branco Gomes Gonçalves	Novartis Farma S.A.
Maria Teresa Fernandes Sousa Carneiro	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Maria Teresa Herdeiro	Universidade de Aveiro
Maria Teresa Marques	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental
Maria Vitória Pinto Samúdio	Unidade Local de Saúde do Baixo Alentejo
Mariana Madureira	INFARMED, I.P.
Mário Paulo Canastra Azevedo Maia	Centro Hospitalar do Porto
Marta Pinho de Almeida	Celgene
Matilde Viçoso	Janssen - Cilag Farmacêutica, LDA
Miguel Antunes	INFARMED, I.P.
Miguel Castelo Branco	Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade Beira Interior
Miguel Oliveira da Silva	Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida
Miguel Oliveira Silva	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Miguel Vaz Afonso	Novartis Farma S.A.
Mitesh Mulchande	Abbott Laboratórios, Lda.
Natália Marques Dias	Hospital Garcia de Orta
Nélia Cristina Vicente Lima	Key Point, Consultoria Científica



<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Nélia Gouveia	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Nina de Sousa Santos	Direcção Geral da Saúde
Nuno Augusto Alberto Miranda	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Nuno Lameirinhas	Clinical Research Associate - Datamedica
Nuno Lunet	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Paula Alexandra de Jesus Oliveira Garcia	Grunenthal, S.A.
Paula Alexandra Sousa Duarte	Centro Hospitalar do Porto
Paula Dias de Almeida	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Paula Manuela Inácio Roque	INFARMED, I.P.
Paula Martinho da Silva	PLMJ, Sociedade de Advogados, RL
Paula Martins de Jesus	Amgen Biofarmacêutica, Lda
Paula Ramos	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Paulina Maria Fernandes Ferreira Aguiar	Centro Hospitalar do Porto
Paulo Clímaco Lilaia	Associação Portuguesa de Medicamentos Genéricos
Paulo Jorge Martins de Carvalho	PPD - Global Ltd. - Sucursal em Portugal
Pedro Almeida Lares	Norvatis Farma S.A.
Pedro Lopes Ferreira	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Pedro Miguel Amores da Silva	Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches - ERISA
Pedro Miguel Nascimento	Novartis Farma S.A.
Pedro Silvério Marques	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Rafael Ferreira	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Raquel Reis	Eurotrials - Scientific Consultants
Raquel Silva	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Regina Corado	Maternidade Dr. Alfredo da Costa
Ricardo Francisco Díaz Ramos	Chiltern Internacional Portugal, Lda
Ricardo Miguel Cunha Fernandes	Hospital Santa Maria
Ricardo Pacheco	Hospital Divino Espírito Santo, EPE
Rita Costa	Clinical Research Associate - Datamedica
Rita Pereira	Kendle
Roberto Rodrigues Pinto	Bial, Portela & C.A.
Rogério Gaspar	Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
Rosa Valente de Matos	Concelho Directivo da Administração Regional da Saúde
Rosalvo Almeida	Coordenador do Gabinete do Cidadão da ARS Norte
Rufino Martins da Silva	AIBILI
Rui Duarte	Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal
Rui Marques	Hospital São João
Rui Santos Ivo	Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica
Sandra Cristina Luís Torrado	Schering Plough Farma
Sandra Raposinho	Quintiles S.L.
Sandrina Gonçalves Nunes	AIBILI

<b>Nome</b>	<b>Entidade</b>
Sara Alessandra Canale	Pharmaceuticals Research Associates España, S.A.U.
Sara Figueiredo	Bayer Portugal S.A.
Sara Lança	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Sérgio Deodato	Ordem dos Enfermeiros
Sergio Martins da Palma Vilão	Formifarma Lda.
Silvia Bianchi	Quintiles
Silvia Santos	PPD - Global Ltd. - Sucursal em Portugal
Sofia Adriana de Carvalho Duarte	Directora Regional de Saúde dos Açores
Sofia Margarida Marques António	Astellas Farma, Lda.
Sofia Silva Páscoa	LEF - Infosaúde
Sofia Vidinha	Farmassist
Sónia Rodrigues	Associação de Farmácias de Portugal
Sónia Santos	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
Susana Bule	Eurotrials - Scientific Consultants
Susana Esteves	Instituto Português de Oncologia de Lisboa
Susana Gonçalves	Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Susana Maia	Farmassist
Teresa Coelho	Hospital Santo António - Centro Hospitalar do Porto
Teresa Lobato Faria	Hospital de Dona Estefânia
Tiago Mendes	Hospital de Santa Maria
Vanda Freitas	Faculdade de Medicina de Lisboa
Vanessa Sofia Cardoso Correia	Maternidade Dr. Alfredo da Costa
Vasco de Jesus Maria	INFARMED, I.P.
Vera Andrade	Alcon Portugal
Vera Temudo	Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Vitória Casas Novas	Escola Superior de Enfermagem
Walter Osswald - Conselheiro	Instituto de Bioética da Universidade Católica
Yuko Y. Palesch	Medical University of South Carolina

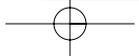




# Lista de Entidades Convidadas



# 1 6



## Entidades Convidadas

Administração Regional de Saúde do Algarve	CESPU - Instituto Superior de Ciências da Saúde do Norte
Administração Central do Sistema de Saúde	CNEV
Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo	Comissão de Avaliação de Medicamentos do INFARMED
Administração Regional de Saúde do Alentejo	Comissão de Farmacopeia Portuguesa do INFARMED
Administração Regional de Saúde do Centro	Comissão do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos do INFARMED
Administração Regional de Saúde do Norte	Comissão Nacional de Protecção de Dados
ARS de Lisboa e Vale do Tejo	Comissões de Ética para a Saúde
ARS do Alentejo	Conselho Directivo da Fundação para a Ciência e Tecnologia
ARS do Centro	Conselhos de Administração dos Centros Hospitalares e dos Hospitais
ARS do Norte	Coordenador da Comissão do Prontuário Terapêutico
ARS do Sul	Departamento de Ciências Biomédicas e Medicina da Universidade do Algarve
Associação de Farmácias de Portugal	Direcção Geral do Consumidor
Associação dos Médicos Portugueses da Indústria Farmacêutica	Direcção Regional da Saúde dos Açores
Associação Nacional das Farmácias	Director Centro de Direito Biomédico
Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica	Entidade Reguladora da Saúde
Associação Portuguesa de Documentação e Informação de Saúde	Erisa-Escola Superior de Saúde Ribeiro Sanches
Associação Portuguesa de Economia da Saúde	Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Minho
Associação Portuguesa de Genéricos	Escola Superior da Saúde da Universidade do Algarve
Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral	Escola Superior de Enfermagem do Porto
Associação Portuguesa dos Administradores Hospitalares	Escola Superior de Enfermagem da Cruz Vermelha
Associação Portuguesa dos Farmacêuticos Hospitalares	Escola Superior de Enfermagem de Angra do Heroísmo
Associação Portuguesa dos Jovens Farmacêuticos	Escola Superior de Enfermagem de Artur Ravara
Associação Portuguesa para a Defesa do Consumidor	Escola Superior de Enfermagem de Coimbra
Associação Portuguesa para o Desenvolvimento Hospitalar	Escola Superior de Enfermagem de Francisco Gentil
Autoridade para os Serviços de Sangue e da Transplantação	Escola Superior de Enfermagem de Lisboa
Centro de Bioética da Faculdade de Medicina de Lisboa	



Escola Superior de Enfermagem de Ponta Delgada	Investigadores Principais dos Ensaios Clínicos
Escola Superior de Enfermagem de Santa Maria	Activos no ano de 2009
Escola Superior de Enfermagem de Santa Maria	IPS
Escola Superior de Enfermagem de Santarém	Ministério da Saúde
Escola Superior de Enfermagem de Saúde de Viseu	Ordem dos Advogados
Escola Superior de Enfermagem de Vila Real	Ordem dos Biólogos
- Universidade de Trás dos Montes e Alto Douro	Ordem dos Enfermeiros
Escola Superior de Enfermagem do Minho	Ordem dos Farmacêuticos
- Universidade do Minho	Ordem dos Médicos
Escola Superior de Enfermagem José Cluny	Ordem dos Médicos Dentistas
Escola Superior de Enfermagem São Francisco	Parceria APIFARMA / Associações de Doentes
das Misericórdias	Plataforma da Saúde em Diálogo
Escola Superior de Enfermagem São João de Deus	Profissionais de Registos e Regulamentação
Escola Superior de Saúde de Portalegre	Farmacêutica
Escola Superior de Saúde Dr. Lopes Dias	Secretaria Geral do Ministério da Saúde
Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa	Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira,
Escola Superior Politécnica da Saúde	EPE
da Universidade Católica Portuguesa	Sociedade das Ciências Médicas de Lisboa
Estrutura de Missão para os Cuidados de Saúde	Sociedade Portuguesa de Ciências Farmacêuticas
Primários	Sociedade Portuguesa de Medicina Interna
Faculdade da Medicina da Universidade de Lisboa	União Geral de Consumidores
Faculdade de Ciências Médicas	Unidade de Missão para os Cuidados Continuados
- Universidade Nova de Lisboa	Integrados
Faculdade de Farmácia da Universidade	Universidade Atlântica
de Coimbra	Universidade da Beira Interior (UBI)
Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa	Faculdade de Ciências da Saúde
Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto	
Faculdade de Medicina - Universidade de Coimbra	
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto	
INEM	
INFARMED - Autoridade Nacional	
do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.	
Inspeccção Geral das Actividades em Saúde	
Instituto da Droga e da Toxicodependência	
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar	
- Unidade Orgânica da Universidade do Porto	
Instituto de Educação Médica	
Instituto de Higiene e Medicina Tropical	
Instituto Nacional da Propriedade Industrial	
Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz	