



Este documento tem por base o documento com o mesmo título elaborado pela Comissão de Ética para a Saúde da ARS Norte e destina-se a ser um documento de orientação, sem carácter vinculativo, não prejudicando a aplicação do Regulamento Interno desta CES, o qual, em caso de conflito, prevalece.

DOCUMENTO-GUIA SOBRE A ANÁLISE DE PROJECTOS DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA POR UMA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Mesmo tendo como objectivo o desenvolvimento de conhecimento que possa contribuir para melhorar a saúde das pessoas, a investigação clínica precisa de preencher requisitos éticos que assegurem que (a) ao contribuírem para o bem comum, os seres humanos participantes (directamente ou através do estudo dos seus dados pessoais) são tratados com respeito e em segurança; (b) os recursos de saúde e investigação são usados de forma racional; (c) a metodologia para obtenção de conhecimento “novo” é cientificamente válida e generalizável.

Entre as normas internacionais classicamente invocadas para validação ética dos estudos de investigação incluem-se: a Declaração de Helsínquia ¹, a Convenção sobre os Direitos do Homem e da Biomedicina ², as orientações do *Council for International Organizations of Medical Sciences* ³ e o *Guia das Boas Práticas Clínicas (ICH, GCP)* ⁴.

Em 2000, Ezekiel et al, propõem uma grelha que, respeitando os referidos documentos éticos fundamentais, operacionaliza em sete pontos os requisitos considerados básicos para a avaliação ética de uma qualquer investigação clínica ⁵:

1. Relevância em termos de produção de conhecimento e/ou de ganhos em saúde, correspondendo a uma pergunta de investigação pertinente, nova e passível de ser respondida e a uma previsão de divulgação dos resultados atingidos;

2. Validade científica directamente dependente do rigor metodológico, o que tem sido considerado um dos passos incontornáveis da apreciação ética ^{3,6} (porque ciência de má qualidade pode ter graves implicações éticas) e inclui obrigatoriamente a definição explícita dos seguintes itens ^{7,8,9,10}:

a) Objectivos claros, atingíveis, precisos e mensuráveis, definidos sempre no início do projecto e determinantes do seu desenho;

b) Desenho viável e adequado ao objectivo definido, podendo ser:

i) Observacionais dividindo-se estes em descritivos (de que são exemplo os inquéritos e os estudos de prevalência) vs. analíticos; por sua vez, os estudos analíticos podem ser de coorte (retrospectivos vs. prospectivos) ou de caso-controlo; os estudos observacionais podem ainda dividir-se em transversais (incidindo sobre um único corte temporal) ou longitudinais (estudando vários cortes de temporais);

ii) Experimentais, de que é exemplo o ensaio clínico (pode ser controlado, aleatorizado e cego ou duplamente cego) ¹¹;

c) Local (ou locais) e **horizonte temporal** em que decorrerá o estudo;

d) População em estudo: critérios de inclusão do grupo de elementos – pessoas ou não – sobre quem se colocou a pergunta de investigação e a quem se aplicam os seus resultados (e critérios de emparelhamento nos estudos de caso-controlo). Se não for possível estudar toda a população, definir ainda:

i) O tipo de amostragem: aleatória (simples, sistemática, estratificada) vs. não aleatória (de conveniência, acidental, consecutiva);

ii) A dimensão da amostra e de que modo se procedeu para assegurar a sua representatividade ¹²;

iii) Método de recrutamento dos participantes;

e) Variáveis: descrição clara do que se vai medir e de como as variáveis serão operacionalizadas (quanto mais subjectivas forem, mais compreensiva deve ser a operacionalização).

f) Método válido de colheita de dados, especificando todos os contactos, gestos, medições e exames complementares que excedam os decorrentes dos habituais cuidados e necessidades de saúde do participante. Os dados podem ser colhidos por:

i) Observação directa dos fenómenos;

ii) Registo fotográfico / audiovisual;

iii) Uso de escalas ou questionários (ministrados por inquiridor, pessoalmente ou por telefone, ou de auto-preenchimento, anónimos ou não), sempre que possível previamente validados e, quando não existam validados, respeitando as respectivas regras de elaboração e validação;

iv) Recolha de dados secundários, isto é, previamente colhidos por terceiros;

g) Plano de análise estatística capaz, incluindo suporte para criação da base de dados, método para lidar com dados em falta, definição do intervalo de confiança nos estudos observacionais em que foi utilizada uma amostra e os testes de inferência estatística e de análise bi- e multi-variada a usar nos estudos analíticos;

h) Plano de minimização de potenciais vieses.

3. Selecção justa da população do estudo, por um lado, com critérios de inclusão e exclusão em função dos objectivos científicos do mesmo e não de privilégios, da sua maior vulnerabilidade ou potencial para condicionar os resultados; por outro lado, grupos populacionais incluídos nos objectivos do estudo mas com características que os tornem mais vulneráveis a riscos graves da investigação devem ser explicitamente excluídos;

4. Razão risco-benefício favorável, sendo assegurado que, de acordo com o conhecimento científico preexistente, se minimizou o risco, se maximizou o benefício (social ou científico) decorrente da investigação (não sendo aceitável a inclusão nesta razão de quaisquer benefícios que não sejam produto da própria investigação);

5. Revisão independente do protocolo zelando pelo correcto enquadramento de eventuais conflitos entre os legítimos interesses dos participantes, da ciência e dos investigadores (em conduzir investigação de boa qualidade, em a conduzir em tempo útil, em obter financiamento, em propulsionar a sua carreira, etc.). No nosso país esta revisão independente é uma

inerência das Comissões de Ética para a Saúde (assim como da Comissão de Ética para a Investigação Clínica, no caso dos ensaios clínicos) e tem também a capacidade de tranquilizar os potenciais participantes quanto à dimensão ética do estudo para o qual são convidados a participar;

6. Garantia de **consentimento informado, esclarecido e livre** pelos participantes, assegurando que só participam se assim o desejarem, se a investigação estiver de acordo com os seus valores e interesses (o que implica a veiculação de informação precisa acerca dos objetivos, métodos, riscos e benefícios esperados) e que a recusa em participar não interferirá com os cuidados de saúde a receber. O consentimento é requerido não só para a participação directa na investigação (mediante assinatura de documento), como também para que sejam identificados como potenciais participantes ou para que sejam acedidos os respectivos dados de saúde (mediante assinatura de documento escrito ou dado verbalmente ao profissional de saúde que os referenciar ao investigador).

7. Respeito pelos participantes em todas as fases do estudo, assegurando:

- a)** a privacidade e a confidencialidade dos seus dados clínicos;
- b)** o direito dos participantes recrutados a mudar de ideias e abandonar a investigação sem qualquer penalização e sem obrigatoriedade de justificarem um eventual abandono (embora seja recomendável que o façam!);
- c)** a informação sobre novos dados (por exemplo sobre riscos ou benefícios) eventualmente conhecidos no curso da investigação;
- d)** cuidados (e eventualmente suspensão da investigação) aos participantes que experimentem reacções adversas ou agravamento do seu estado de saúde;
- e)** a informação sobre o novo conhecimento gerado pela investigação para a qual contribuíram.

Os princípios éticos subjacentes a estes requisitos incluem:

- 1.** Uso responsável e racional dos recursos (finitos) para investigação, canalizando-os para projectos com potencial para melhorar a saúde o bem-estar das populações, o conhecimento científico ou a aplicabilidade de determinada intervenção.
- 2.** A não exploração dos seres humanos participantes, poupando-os quer a riscos, quer a sobrecargas infrutíferas ou desproporcionadas para os benefícios (sociais ou científicos) que se esperam obter. Mesmo não implicando intervenções ou propriamente riscos para a saúde, toda a investigação realizada a partir de instituições de prestação de cuidados representa uma sobrecarga para os participantes (que, não raro, são pessoas doentes ou de algum modo vulneráveis), assim como para os profissionais que aí trabalham.
- 3.** A igualdade e justiça no tratamento, bem como no assumir de riscos e benefícios da investigação.
- 4.** A beneficência ou a obrigação moral de agir em prol do benefício do outro;
- 5.** A não-maleficência ou o dever de não prejudicar o outro;
- 6.** A autonomia das pessoas, respeitando as suas opções, valores e interesses, quer sobre o seu corpo, quer sobre os seus registos de saúde.

INSTRUÇÃO DE PROCESSO PARA AUTORIZAÇÃO DE UMA INVESTIGAÇÃO

O(s) investigador(es) deve(m) organizar um processo documental que será, juntamente com requerimento de autorização para a realização do estudo, entregue à entidade com poder decisório para a sua autorização (Conselho de Administração, Conselho Directivo, Director Executivo, Coordenador de Unidade, Director de Serviço, etc.), a quem cabe, se assim o entender, solicitar Parecer à Comissão de Ética para a Saúde.

Nas instituições de saúde que dispõem de comissão científica (como, por exemplo, o Gabinete Coordenador da Investigação do Centro Hospitalar) o pedido de autorização de estudos de investigação clínica poderá ter outros trâmites e condicionalismos.

O processo deve incluir:

1. Protocolo de investigação, com:

- a) Título: descritivo e objectivo.
- b) Identificação completa do(s) investigador(es) responsável(is) e entidade(s) de origem, quando aplicável.
- c) *Curriculum vitae* do(s) investigador(es) - formato curto
- d) Introdução: justificando o estudo, enunciando a questão clínica que o desencadeou e a respectiva pertinência com base numa revisão bibliográfica adequada (respondendo ao requisito nº 1 “Relevância”).
- e) Metodologias (respondendo a cada um dos pontos do requisito 2 “Validade Científica”)
- f) Recursos / orçamento / protocolo financeiro e origem de eventuais financiamentos. (*)
- g) Cronograma.

2. Os formulários, escalas (com declaração das respectivas validações para a população portuguesa, se houver, ou justificação, no caso contrário) ou documentos de recolha de dados a utilizar, se aplicável. (*)

3. O modelo de Consentimento Informado (*) que deve conter a menção a que é feito em duplicado (uma via para o investigador, uma via para quem consente). O modelo deve constar de duas partes distintas, consagrando um compromisso entre partes:

- a) A primeira parte assinada pelo investigador que pede o consentimento, cujo nome dactilografado estará junto da assinatura, deve incluir:
 - i) título e descrição sumária de objectivos, métodos e enquadramento académicos, com menção da escola e do(s) orientador(es), se for o caso;
 - ii) garantia formal de confidencialidade e de ocultação da identidade dos participantes;
 - iii) reconhecimento do direito do participante a revogar o consentimento e abandonar o estudo, em qualquer altura e sem quaisquer prejuízos assistenciais ou outros;
 - iv) informação sumária sobre o financiamento do estudo e sobre custos e incómodos, ou a ausência deles, por parte dos participantes (mencionando especificamente se há ou não compensação por despesas de deslocação);
- b) A segunda parte destinada à declaração de consentimento e assinatura da pessoa que consente, a qual só é recolhida depois de dadas as informações e de aposta a assinatura do investigador.

4. Modelo de declaração de compromisso para outros investigadores ou colaboradores na investigação, se aplicável, destinada a documentar o seu envolvimento nas garantias de confidencialidade dadas pelo investigador principal. (*)

5. Modelo de declaração a assinar por profissionais de saúde que referenciem participantes aos investigadores, onde se garanta que essa referência foi feita com autorização, ainda que verbal, dos participantes, ultrapassando assim o problema da revelação de diagnósticos a terceiros, mas não isentando os investigadores de informar claramente cada participante e de recolher o respectivo consentimento informado, livre e esclarecido. (*)

6. Identificação do “Elo de ligação” (para as investigações que sejam da responsabilidade de profissionais exteriores à instituição) - profissional da equipa de saúde do doente, nomeadamente seu médico ou seu enfermeiro, conhecedor, pela inerência das suas funções assistenciais, dos dados pessoais do doente que acompanha. (*)

7. Declaração(ões) do(s) orientador(es) científico(s) ou pedagógico(s), caso se trate de estudo realizado em ambiente académico. (*)

8. Declaração do Director de Serviço/Unidade sobre as condições logísticas e humanas que assegurem a realização da investigação em condições éticas adequadas. (*)

9. Cópia da notificação à Comissão Nacional de Protecção de Dados sobre criação de bases de dados, especialmente em estudos de coorte, e compromisso de só dar início ao estudo depois de resposta favorável dessa entidade. (*)

10. Declaração do investigador sobre a propriedade de dados e resultados do estudo e sobre a disponibilidade de publicação dos resultados finais, em especial quando haja, para além do investigador, a figura do promotor. (*)

11. Declaração de compromisso do investigador para a entrega à CES do Relatório final e de relatórios anuais da evolução da investigação, devendo a CES notificar a instituição onde decorre o estudo (e a escola, se aplicável) na eventualidade do não cumprimento.

(*) Os investigadores que considerem que as condições específicas do estudo pretendido podem dispensar a entrega dos documentos assinalados deverão justificar a sua ausência da documentação que acompanha o requerimento.

Referências bibliográficas:

- ¹ World Medical Association. Ethical principles for medical research involving human subjects. Helsinki 1964 (revisão 2008). Disponível em: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> [acedido em 05/05/2010]
- ² Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano Face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e da Biomedicina (Conselho da Europa 1997). Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, Diário da República – I Série A, nº 2, 3 de Janeiro de 2001. Disponível em: <http://dre.pt/util/getpdf.asp?s=dip&serie=1&iddr=2001.2A&iddip=20010014> [acedido em 05/05/2010].
- ³ Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland: CIOMS, 1993.
- ⁴ Good Clinical Practice, European Medicines Agency, 2000. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004343.pdf [acedido em 24/08/2010].
- ⁵ Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What Makes Clinical Research Ethical? JAMA 2000;283:2701-2711
- ⁶ Dawson AJ, Yentis SM. Contesting the science/ethics distinction in the review of clinical research. J Med Ethics 2007;33:165–167.
- ⁷ Associação Portuguesa de Médicos de Clínica Geral. Investigação Passo a Passo – perguntas e respostas essenciais para a investigação clínica. Lisboa, 2008.
- ⁸ Pina A. Investigação e Estatística com o EpiInfo. Gabinete de Investigação e Estatística – Delegação Regional do Algarve do Instituto da Droga e Toxicoddependência. 2005. Disponível em <http://www.saudepublica.web.pt/03-investigacao/031-epiinfoinvestiga/dimensao.htm> [acedido em 05/05/2010].
- ⁹ Melo M. Elementos Básicos de um Estudo de Investigação. Rev Port Clin Geral 1998;15:30-3.
- ¹⁰ Elm E, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. J Clin Epidemiology 2008; 61:344-9.
- ¹¹ A apreciação ética dos ensaios clínicos é, por imposição legal, da estrita responsabilidade da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)
- ¹² Consultar, por exemplo, <http://www.saudepublica.web.pt/03-investigacao/031-epiinfoinvestiga/dimensao.htm>