

OS AVANÇOS DA PESQUISA CLÍNICA E OS DESAFIOS DA PANDEMIA DA COVID-19: UMA VISÃO TÉCNICO-CIENTÍFICA, ÉTICA E JURÍDICA

Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira¹
Dacylene Amorim Feitosa Venâncio²

Sumário

1. A pesquisa clínica como uma resposta à pandemia da Covid-19. 2. Desvendando a pesquisa clínica e seus avanços na pandemia da Covid-19. 2.1. A importância da Pesquisa Clínica para o desenvolvimento tecnológico e econômico de um país. 2.2. A pesquisa clínica dentro do ciclo de vida do medicamento. 2.3 Testes pré-clínicos e clínicos e o uso da Inteligência Artificial como um acelerador do processo de desenvolvimento do medicamento. 3. A regulação da pesquisa clínica no ordenamento jurídico brasileiro sob a ótica civilística e sua interface com a Bioética. 4. Considerações Finais

1. A pesquisa clínica como uma resposta à pandemia da Covid-19

Desde que foi declarado o estado de pandemia do novo coronavírus pela Organização Mundial de Saúde; em março de 2020,³ e decretado no Brasil o estado de calamidade e emergência na saúde pública pela Portaria nº 188 de 03/02/2020 do Ministério

¹ Doutora e mestre em Direito Civil pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Especialista em Advocacia Pública pela PGE-CEPED-UERJ. Especialista em Direito Médico pela Universidade de Coimbra-PT. Professora do Instituto de Direito da PUC-Rio. Membro da Comissão da OAB-RJ de Direito Civil e de Órfãos e Sucessões. Coordenadora Adjunta de Direito Civil da ESA-RJ. Advogada. plemos77@hotmail.com.

Lattes: <http://lattes.cnpq.br/5276030017603037>.

² Pós-graduanda em Direito da Medicina, e Pós-graduanda em Direito da Farmácia e do Medicamento pela Universidade de Coimbra-PT. Certificada em Farmacovigilância pela UNAVE, Associação para a Formação Profissional e Investigação da Universidade de Aveiro, Portugal. Idealizadora do Núcleo de Direito Sanitário e Farmacêutico. Membro da Sociedade Brasileira de Segurança do Paciente (SOBRASP). Farmacêutica. Advogada. dacylene.amorim@kcj.com.br.

³

Disponível

em:

<https://www.unasus.gov.br/noticia/organizacao-mundial-de-saude-declara-pandemia-de-coronavirus> Acesso em 20 fev. 2022.

da Saúde⁴ e pela Lei nº 13.979/2020, nunca se falou tanto nas mídias e veículos de comunicação ao redor do mundo acerca dos ensaios clínicos.⁵

A busca urgente da cura da Covid-19 virou prioridade global e tem desencadeado diversas pesquisas clínicas.⁶ Principalmente nesse momento, que apesar de já transcorridos mais de dois anos de pandemia, diversas mutações⁷ resultam em variantes do coronavírus que são uma verdadeira incógnita quanto ao seu potencial patogênico, intensificando a busca incessante de combate, seja por meio da prevenção, manejo ou, até mesmo, o tratamento da Covid-19. Com isso, acelerar o processo de desenvolvimento é fundamental e desafiador, pois o fator tempo é determinante para a obtenção de um medicamento que possa ser seguro e eficaz na cura, seja por uma vacina capaz de imunizar de forma eficaz para todas as possíveis variantes, seja por um medicamento, que se demonstre eficiente para tratamento.

Atualmente há cerca de 7.551 estudos científicos no mundo todos voltados para a Covid-19, sendo que, destes, foram concluídos e terminados somente 2.346 estudos,⁸ que contemplam diversas linhas de pesquisa, inclusive o desenvolvimento de novos biomedicamentos (vacinas),⁹ medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos que possam ser utilizados no combate ao coronavírus e, conseqüentemente, à Covid-19. Há também um total de 4.249 estudos intervencionais, ou seja, aqueles de investigação clínica diretamente em seres humanos, porém, apenas 184 foram terminados, conforme a *U.S National Library of Medicine*.¹⁰ Se considerarmos que os estudos clínicos que envolvem as

⁴ Normas disponíveis em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Portaria/quadro_portaria.htm. Acesso em: 31 dez. 2020.

⁵ Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> Acesso em 20 fev. 2022.

⁶ As pesquisas clínicas também são chamadas de ensaios clínicos, estudos clínicos ou pesquisas biomédicas, termos que serão utilizados indistintamente.

⁷ Disponível em: <https://butantan.gov.br/noticias/por-que-acontecem-mutacoes-do-sars-cov-2-e-quais-as-diferencas-entre-cada-uma-das-variantes> Acesso em: 11 fev. 2022.

⁸ Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply Acesso em: 15 fev. 2022.

⁹ RDC nº 55/2010 (Dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.) Art. 2º XXIV – vacinas: são medicamentos imunobiológicos que contêm uma ou mais substâncias antigênicas que, quando inoculadas, são capazes de induzir imunidade específica ativa, a fim de proteger contra, reduzir a severidade ou combater a(s) doença(s) causada(s) pelo agente que originou o(s) antígeno(s);

¹⁰ Disponível em: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=covid-19&recrs=e&age_v=&gndr=&type=&rslt=&Search=Apply Acesso em: 11 fev. 2022.

três fases somam cerca de 1.500¹¹ pessoas por estudo, temos, então, um total de 7.807.500 participantes espalhados no mundo, que estão vinculados em estudos somente no que se refere àqueles relacionados à Covid-19.

No Brasil, desde 1996, com a Resolução nº 196 do Conselho Nacional de Saúde (CNS),¹² para que se inicie pesquisa envolvendo seres humanos deve antes passar pela aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)¹³ e/ou da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP),¹⁴ dependendo do tipo de estudo, como é o caso das pesquisas voltadas à Covid-19,^{15 16} que precisa da autorização da CONEP.¹⁷ Além dessa aprovação de cunho ético, algumas espécies de pesquisa, como as que envolvem a participação estrangeira, precisarão de autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).^{18 19}

A avaliação pelo CEP e/ou pela CONEP é feita do ponto de vista ético, analisando as populações envolvidas, assim como os protocolos de pesquisa e os instrumentos a eles relacionados, em especial, o termo de consentimento livre e esclarecido com olhar voltado à tutela do participante de pesquisa. O sistema CEP/CONEP é uma forma de controle social responsável pela aprovação do início da pesquisa no Brasil e seu controle durante todo o processo,²⁰ até porque os CEPs têm sua composição baseada na

¹¹ FILHO MASSUD, João. *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 92.

¹² A Resolução nº 196/1996 do CNS foi revogada pela Resolução nº 466/2012 do CNS, mas foi mantido o sistema CEP/CONEP.

¹³ Os CEPs, na definição da Resolução nº 466/2021 do CNS são “colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos”.

¹⁴ A CONEP na definição da Resolução nº 466/2021 do CNS “é uma instância colegiada, de natureza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independente, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde/MS.”

¹⁵ Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/SEI_MS_-_0014_765796_-_Comunicado.pdf Acesso em 20 fev. 2022.

¹⁶ Resolução nº 580/2018 do CNS, que regulamenta o disposto no item XIII.4 da Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012, que estabelece que as especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o Sistema Único de Saúde (SUS) serão contempladas em Resolução específica.

¹⁷ A Resolução nº 466/2012 do CNS, que aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos dispõe acerca da composição e atribuições dos CEPs e CONEP, itens VIII.2, VIII, VII.3, X.2, e da Resolução nº 251/1997 do CNS, que aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, trata da operacionalização da CONEP no item VI.

¹⁸ Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 9, de 20 de fevereiro de 2015 da ANVISA, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil, alterada pela Resolução nº 573/2021 da ANVISA.

¹⁹ Aprovação de ensaio clínico de vacinas para Covid-19 pela ANVISA. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/estudos-clinicos> Acesso em: 19 fev. 2022.

²⁰ A Resolução nº 506, de 3 de fevereiro de 2016, trata do processo de acreditação de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) que compõem o Sistema CEP/CONEP.

multidisciplinaridade e no pluralismo, sendo composto por membros de vários setores da sociedade: médicos, filósofos, psicólogos, teólogos, professores, assistentes sociais, sociólogos, juristas, jornalistas, pessoas que se dediquem ao estudo da bioética e, pelo menos, um membro representante dos usuários da instituição (Resolução nº 240/1997 do CNS), permitindo maior pulverização no tratamento da investigação e credibilidade, além de não receberem remuneração (Res. nº 466/2021, item VII.6).

A CONEP de forma frequente tem divulgado o número de protocolos de pesquisas científicas relacionadas ao novo coronavírus e/ou à Covid-19 por meio de boletins, sendo que até 05 de fevereiro de 2022, conforme Boletim nº 89,²¹ a Comissão aprovou 970 protocolos de pesquisa, sendo 366 estudos experimentais/intervencionais (medicamentos, substâncias/códigos designados pelo pesquisador, dispositivos e procedimentos, testes diagnósticos, práticas integrativas e complementares em saúde mental, vacinas, plasma e soro), que envolve 97 instituições proponentes²² e com a participação de cerca de 198.392, sendo 118.181 os relacionados aos ensaios clínicos de vacinas, o que por si só já demonstra a importância não só da atividade de pesquisa em si, como da proteção que deve ser dada aos participantes.

Esses estudos clínicos visam atestar a eficácia e a segurança dos futuros medicamentos, por meio de diversos testes que envolvem cada uma de suas fases, tais como os testes definidos pela farmacologia clínica, na fase I; os testes que relacionam dose-resposta para a fase II e os estudos pivotais da fase III²³, nos quais está o maior número de participantes e o maior custo de investimento da indústria farmacêutica, correspondendo a 36,7% do custo total de desenvolvimento de um produto inovador²⁴.

A pesquisa clínica é essencial para o progresso científico na área da Medicina, que se utiliza dos medicamentos na prevenção, no diagnóstico e no tratamento (mitigação da cura) de distúrbios funcionais que comprometem a saúde e a vida²⁵, e produz reflexos diretos

²¹Disponível em: https://observatoriopb.cienciasus.gov.br/wp-content/uploads/2022/02/ED_89_08.02.22_c.pdf
Acesso em: 17 fev. 2022.

²² Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/img/boletins/Boletim-EticaemPesquisa-ED53.pdf> Acesso em 31 dez. 2020.

²³FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 92.

²⁴ CABRITA, José. *A farmacoepidemiologia e a avaliação do benefício/risco do medicamento*. Lisboa: Lisbon Internacional Press, 2020, p. 38.

²⁵ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 23.

e indiretos na saúde pública, resultado do grande avanço da Biologia Molecular e Biotecnologia, além na inovação metodológica na pesquisa farmacológica internacional²⁶, além do uso da inteligência artificial.

No entanto, é desafiador não só para a população em geral, como para os próprios agentes da pesquisa e a indústria farmacêutica, o conhecimento tridimensional e a compreensão dos efeitos jurídicos relacionados em todas as fases que envolvem o ciclo de vida do medicamento, desde a fase de descoberta até sua retirada do mercado. Essas fases abrangem, a de a fase de desenvolvimento,²⁷ a forma de aprovação,²⁸ regulação,²⁹ a farmacovigilância,³⁰ e os instrumentos jurídicos utilizados para dar viabilidade e conferir licitude ao estudo e comercialização do medicamento.

Não restam dúvidas de que o contexto pandêmico que se vivencia faz nascer o despertar para a descoberta da prevenção e/ou cura para a Covid-19, refletindo grande interesse nos ensaios clínicos. Essa busca para uma uma solução da pandemia e o controle de seu potencial devastador, traz um tema importante que é a proteção dos participantes de pesquisa, que tanto contribuem para a coletividade, o que demonstra o aumento substancial dos estudos, impulsionado somente pela Covid-19.

Apesar de todo o avanço na seara da tutela dos participantes de pesquisa, ainda hoje, em pleno século XXI, são noticiados escândalos que giram em torno das pesquisas e tratamentos médicos, sem respeito à autonomia e à autodeterminação quanto aos cuidados de saúde. Diversas notícias midiáticas no Brasil e no mundo têm relatado “*estudos*” em pesquisa

²⁶ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 25.

²⁷ Nos termos do artigo 6º, XXII, da Resolução RDC nº 9/2015 da ANVISA “Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia.” A Resolução 252/97 do CNS dispõe sobre as quatro fases da pesquisa no item II.2.

²⁸ Desde de 1996, com a Resolução 196 do CNS, foi instituído no Brasil o sistema CEP/CONEP, pelo que antes de se iniciar a pesquisa clínica em seres humanos é necessária a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), geralmente instalado nas instituições em que ocorrem as pesquisas. Em alguns casos, também deverá haver o aval da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e da ANVISA, que emite parecer de ordem técnica.

²⁹ Está em tramitação na Câmara dos Deputados, o Projeto nº 7.082/2017, que “Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos.”

³⁰ De acordo com a ANVISA, farmacovigilância é definida como “a ciência e atividades relativas à identificação, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer problemas relacionados ao uso de medicamentos”. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/farmacovigilancia Acesso em: 20 fev. 2022. RDC nº 406/2020, da ANVISA, dispõe sobre as boas práticas de farmacovigilância para detentores de registro de medicamentos de uso humano, e dá outras providências.

clínica, que, além de não observar o rigor científico³¹ quanto aos testes realizados, também não observa a necessidade de informar e solicitar o devido consentimento dos participantes quanto à realização de todos os testes aos quais serão submetidos, além dos riscos previsíveis e não previsíveis, inclusive utilizando medicamentos já comprovadamente sem eficácia para o tratamento da Covid-19.^{32 33}

É importante ressaltar que somente os estudos com aprovação prévia dos órgãos competentes e a observância rigorosa dos Guidelines na prática clínica³⁴, das normas éticas e jurídicas em pesquisa possuem respaldo na comunidade científica, pois, do contrário, além de não ter a aceitação dos cientistas e afrontaria de forma brutal a autonomia existencial do participante da pesquisa, principalmente porque eles se submetem a diversos riscos. Certo é que o sistema atual evidencia sua fragilidade e vulnerabilidade. Por isso, há a necessidade de uma regulação interna robusta e mais harmonizada com aquela de outros países, para além da fiscalização mais eficiente do setor, de modo a sanar pendências frequentes em pesquisas clínicas que podem pôr em risco não somente o rigor científico que se requer o estudo, assim como os participantes da pesquisa.³⁵

A história nos mostrou a luta e o preço pago para garantir a autonomia do participante de pesquisa em razão das diversas atrocidades já cometidas em estudos clínicos.

³¹ Disponível em: <https://www.ipea.gov.br/cts/pt/central-de-conteudo/artigos/artigos/55-experimento-chines-confronta-limites-entr-e-etica-e-ciencia> Acesso em: 20 fev. 2022.

³² Conhecido como caso Prevent Senior diversas denúncias foram feitas contra a operadora de saúde e entre elas a que envolve testes com hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes com Covid-19 sem o devido consentimento. O caso está sendo apurado pela CPI da Covid no Senado, pelo Ministério Público de São Paulo e na Câmara Municipal de São Paulo, CPI Prevent Senior. A respeito do assunto as reportagens: Acesso em 05 fev. 2022. http://www.mpsp.mp.br/portal/page/portal/noticias/noticia?id_noticia=25231142&id_grupo=118 Disponível em: <https://www.saopaulo.sp.leg.br/comissao/comissoes-parlamentares-de-inquerito-cpis/cpi-prevent-senior/> <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2021/10/01/cpi-aprova-requerimentos-para-investigar-denuncias-de-irregularidades-na-prevent-senior> <https://www.nexojornal.com.br/expresso/2021/09/22/7-pontos-chaves-para-entender-o-caso-da-Prevent-Senior> Acesso em: 04 fev. 2022.

³³ Em Manaus, no Instituto da Mulher e Maternidade Dona Lindu, foi noticiado tratamento realizado com cloroquina nebulizada em pacientes internados com Covid-19, como um experimento clandestino e sem autorização legal. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/ultimas-noticias-cns/1705-nota-publica-conep-cns-avalia-que-tratamento-com-cloroquina-nebulizada-desrespeita-normas-de-etica-clinica-no-brasil> Acesso em: 04 fev. 2022.

³⁴ Disponível em: <https://sites.usp.br/praticaempesquisa/guidelines-de-pratica-clinica/> Acesso em 19 fev. 2022.

³⁵ Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/MANUAL_DE_PENDENCIAS.pdf p. 21 e 58. Acesso em 20 fev. 2022.

³⁶ Cita-se, a título de exemplo, o conhecido caso ocorrido em Tuskegee, nos Estados Unidos e bem retratado no filme da produtora Home Box Office, dirigido por Joseph Sargent, lançado em fevereiro de 1997 e intitulado “Cobaias”. A pesquisa foi feita na época da epidemia da sífilis e no período de 1932 a 1971, em cerca de 600 homens negros, a maioria pobre e com pouca instrução, sendo cerca de 400 deles portadores de sífilis e 200 sem a doença. Os participantes não foram informados de que faziam parte de um projeto de pesquisa, assim como não lhes foi revelado que eram portadores da sífilis. Apesar de a penicilina, descoberta em 1928, já se encontrar disponível para a população civil desde a década de 1940, os 400 doentes não foram medicados. Em contrapartida, os participantes recebiam, gratuitamente, transporte para o hospital, almoços e cuidados médicos para qualquer doença (exceto a sífilis), além da promessa de pagamento de funeral após autópsia. Foi apenas em 1972 que vieram a público as irregularidades cometidas na pesquisa, cujos estudos foram encerrados em 1973,³⁷ com a publicação do resultado.

Essa barbárie, entre outras, resultou na edição de normas internacionais, guias de boas práticas e foram cunhados princípios bioéticos, todos voltados para a proteção do participante de pesquisa, com destaque para o relatório de Belmont, em 1978, que teve como principais idealizadores Tom L. Beauchamp e James Childress, consagrando o surgimento da bioética principialista, com os princípios da autonomia, da beneficência, da não maleficência e, posteriormente, da justiça.

Para além dos aspectos técnico-científicos da pesquisa, dos avanços em biotecnológicos e da importância da ciência médica para o processo investigacional, existe todo um aparato bioético principialista e de outras linhas da Bioética³⁸ para legitimar o ato, mas que, por si só, não são suficientes. Impõe-se a incidência de normas jurídicas que darão os contornos da legalidade constitucional, além de uma eficiente vigilância dos órgãos responsáveis pela aprovação dos estudos. Isso tanto na situação existencial, em respeito à dignidade do participante de pesquisa, o livre desenvolvimento de sua personalidade, quanto na patrimonial com os vínculos obrigacionais e responsabilidade dos agentes envolvidos na pesquisa clínica, tais como os patrocinadores, nacionais ou estrangeiros, que financiam o estudo, ou as Organizações Representativas de Pesquisa Clínica, contratadas pelo

³⁶ Destaca-se a elaboração do Código de Nuremberg, em 1947, a Declaração de Helsinque, cuja primeira versão foi em 1964, e a última em 2013.

³⁷ Cf. JONSEN, Albert R. *The birth of Bioethics*. 1. ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 1998.

³⁸ A título de exemplo, a bioética do cuidado, a bioética feminista, a bioética da teologia, etc.

patrocinador para exercer suas funções; os pesquisadores, médicos; e as instituições de pesquisas, hospitais, clínicas públicas ou privadas.

Cabe ao operador do direito à busca do conhecimento específico para essa área e o olhar atento a essa atividade de pesquisa, sempre visando a proteção dos direitos humanos fundamentais dos participantes de pesquisa, sem se afastar da análise estrutural das relações jurídicas que se desenvolvem durante a pesquisa e que invocam a aplicação dos institutos de direito civil na esfera contratual, securitária, de propriedade intelectual, responsabilidade civil e segurança do participante, e que, em muitos casos, atraem a aplicação de ferramentas do Direito Internacional Privado³⁹ em razão das pesquisas multinacionais e multicêntricas, com forte atuação de patrocinadores estrangeiros, em geral, grandes indústrias farmacêuticas. Ademais, deve-se também ponderar a importância do desenvolvimento científico para promoção da saúde como um direito humano, tendo em pauta sempre o direito individual e coletivo que envolve o tema.

O foco do presente estudo é aprofundar, por meio de uma revisão bibliográfica, a análise da pesquisa clínica, compreender como essa atividade se desenvolve do ponto de vista técnico-científico, sua regulação ética e jurídica para fins de melhor orientar o intérprete na condução de mecanismos capazes de proteger os participantes de pesquisas.

2. Desvendando a pesquisa clínica e seus avanços na pandemia da Covid-19.

2.1. A importância da Pesquisa Clínica para o desenvolvimento tecnológico e econômico de um país.

O processo de descoberta de um novo medicamento requer um alto investimento financeiro, cerca de 15% da receita da indústria farmacêutica,⁴⁰ a dedicação e know-how de profissionais com capacitação específica, visto que se trata de conhecimentos amplos não obtidos na graduação, além de constante inovação em tecnologias voltadas para área da saúde.

³⁹ C.f DALLARI, Analluza Bolivar. *Contrato de pesquisa clínica: aspectos práticos e jurídicos*. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2020.

⁴⁰ RAPOSO, Vera Lúcia; MACHADO, Jonatas E.M.. *Direito à saúde e qualidade dos medicamentos*. Coimbra: Almedina, 2010, p. 24.

Atualmente a média de desenvolvimento de um medicamento inovador dura cerca de 10 a 15 anos e requer um investimento de pelo menos 2,56 bilhões de dólares, de acordo com um estudo levado a cabo em 2013 pelo Tufts Center e divulgado em 2014.⁴¹ Embora não haja um consenso entre os valores, um Relatório da *International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations* (IFPMA), apontou que 65% do investimento em Pesquisa & Desenvolvimento (P&D) nos EUA, em 2014, foi direcionado para a pesquisa clínica, muito embora esta mesma proporção seja indicada para o investimento global em P&D, alcançando cerca de US\$ 172 bilhões, com uma estimativa de que o investimento direto em pesquisa clínica em todo o mundo é de US\$ 112 bilhões.⁴²

No caso do Brasil, o país figura na 20ª colocação no ranking mundial de pesquisa clínica, com apenas 2,4% dos estudos, sendo que nos últimos dez anos caiu três posições. Se houvesse melhor aproveitamento do seu potencial, favorecido pelo tamanho, diversidade da população, e pela sua capacidade em recursos humanos, o país que ocupa atualmente a 11ª maior economia do mundo em 2022, e o 7º maior mercado farmacêutico do mundo poderia ter maior participação e destaque na área de pesquisas mundial. Com o melhor aproveitamento de seu potencial, o Brasil poderia saltar para a 10ª colocação, atraindo um investimento estimado de R\$ 2 bilhões, com efeitos na economia ainda maiores, em torno de R\$ 5 bilhões.⁴³

Como se pôde demonstrar, grandes são os impactos da pesquisa clínica na economia de um país, razão pela qual, além do resultado positivo para a saúde da população, há um ganho expressivo na economia. Importante ressaltar que no contexto do desenvolvimento de um medicamento, até que este chegue às prateleiras da farmácia há muito estudo e um custo de investimento que nem sempre é possível recuperar, pois, segundo o Food and Drug Administration (FDA), agência reguladora de medicamentos norte-americana, a cada 10.000 a 15.000 moléculas estudadas apenas uma apresentará eficácia, segurança e valor terapêutico.⁴⁴

⁴¹ RAPOSO, Vera Lúcia. *Danos causados por medicamentos: enquadramento jurídico à luz do ordenamento europeu*. Coimbra: Almedina, 2018, p. 25, 26.

⁴² Disponível em: https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/12/Interfarma_Estudo-Pesquisa-clinica-2021-1.pdf Acesso em: 20 fev. 2022.

⁴³ Disponível em: https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/12/Interfarma_Estudo-Pesquisa-clinica-2021-1.pdf Acesso em: 20 fev. 2022.

⁴⁴ CABRITA, José. *A farmacoepidemiologia e a avaliação do benefício/risco do medicamento*. Lisboa: Lisbon Internacional Press, 2020, p. 40.

O custo do desenvolvimento de um medicamento requer um alto investimento inicial pela indústria farmacêutica, e nem sempre resulta em uma molécula de sucesso. E, ainda que esta molécula ultrapasse as fases clínicas, outros custos relacionados à aprovação da Agência reguladora e o tempo de vida do medicamento no mercado devem ser suportados pelo fabricante, não somente pela obrigatoriedade de leis e normas jurídicas, mas pela garantia da qualidade do produto produzido,⁴⁵ que pode refletir diretamente no campo de suas responsabilidades.

Assim, o ciclo de vida do medicamento requer investimentos em sua fase de desenvolvimento até a Autorização de Introdução no Mercado, e custo para manutenção da comercialização até a sua retirada.

2.2. A pesquisa clínica dentro do ciclo de vida do medicamento.

A humanidade sempre buscou “medicamentos”⁴⁶ e fórmulas que pudessem ser utilizadas no tratamento de enfermidades, mas não há registros precisos de quando ocorreu o primeiro experimento no mundo, mas é possível concluir que em algum momento os estudos foram iniciados e se perpetuaram por séculos até os dias de hoje. O que se tem na verdade é a menção do uso empírico de produtos, que poderíamos denominar de “medicamentos”, dado conceito da época, ou mesmo fórmulas, até a ocorrência dos estudos experimentais.

De acordo com João Massud Filho, desses registros de estudos empíricos pode ser observado o relatado no Velho Testamento, que menciona que o rei Nabucodonosor ordenou que crianças da família real bebessem vinho e alimentassem de carne por 3 anos, enquanto que as demais crianças receberiam grãos e água pelo mesmo período. Ao final, o resultado obtido foi que as crianças do segundo grupo eram mais saudáveis.⁴⁷

⁴⁵ A respeito das obrigações da indústria farmacêutica no que se refere ao tema de qualidade dos medicamentos, cabe a consulta de alguns atos normativos como: Portaria nº 1.428/1993 do MS, Portaria nº 326/1997 do SVS/MS, RDC nº 275/2002 do ANVISA, e Instrução Normativa - IN nº 45/2019 do MS.

⁴⁶ Extrai-se da Lei nº 5.991/1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências, o conceito de medicamento: Art. 4º: (...) II - Medicamento - produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico;

⁴⁷ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 85.

Embora este estudo relatado seja empírico, portanto, de baixa confiabilidade,⁴⁸ o experimento tinha requisitos que se utilizam até os dias de hoje, como a adoção de grupos com populações semelhantes para fins de comparação; tratamento diferenciado quanto ao fornecimento de um determinado alimento por igual período de tempo, entre outros. A análise se apoiava em uma hipótese, que permitiria a obtenção de respostas quanto ao alimento mais saudável para aquelas populações.

No século X d.C., Avicena publicou a obra *Princípios da Medicina*, com base não somente na experiência própria mas também na de Hipócrates, Galeno e outros. Assim, estabeleceu sete princípios, um deles se destaca em nossa temática: “a droga deverá ser usada em animais antes de em seres humanos.”⁴⁹ Contudo, foi somente em 1796 que o médico Edward Jenner conduziu um ensaio mostrando que a inoculação do vírus poderia prevenir a varíola. Assim, a medicina experimental passa a se contrapor à medicina empírica, dando lugar à revolução terapêutica.

Para melhor entendimento, é importante distinguir os conceitos relacionados à experimentação, pesquisa clínica, ato médico, que pode incluir o tratamento experimental. Isto porque, o conhecimento dessa distinção acaba por nortear o melhor entendimento de diversas situações em que o paciente está inserido, refletindo inclusive na sua segurança e no campo da responsabilidade ético-disciplinar, penal, administrativo e civil por eventuais infrações éticas e regulatórias e por eventuais danos sofridos pelos participantes de pesquisa e pacientes.

A experimentação é considerada uma atividade de investigação/pesquisa qualitativa, que ocorre de forma sistemática e científica, que se utiliza de técnicas laboratoriais para obter informações sobre o objeto da investigação. Na etapa da Descoberta o objetivo é descobrir um composto líder com afinidade⁵⁰ com o alvo escolhido, de modo que possa adentrar a próxima etapa do ciclo de vida do medicamento que é a etapa de Desenvolvimento, em que estão inseridos os estudos pré-clínicos e clínicos.⁵¹

⁴⁸ Disponível em: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf
Acesso em: 20 fev. 2022.

⁴⁹ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 85.

⁵⁰ C.f. KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. (Org.). *Farmacologia básica e clínica*. trad. Ademar Valadares Fonseca, et. al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca. 12 ed. Porto Alegre. AMGH, 2014, p. 4.

⁵¹

Disponível:
<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33912/2785629/Manual+para+Submiss%C3%A3o+de+Dossi%C3%AA+de+Investiga%C3%A7%C3%A3o+Cl%C3%ADnica+de+Dispositivos+M%C3%A9dicos+%28DICD%29+%2>

A pesquisa clínica,⁵² por sua vez, consiste em investigação que se utiliza de ensaios em seres humanos para medir os parâmetros de segurança e eficácia de novos fármacos, novos medicamentos, vacinas, testes diagnósticos, dispositivos médicos, entre outros, que são imprescindíveis para o desenvolvimento de novos produtos para uso humano.

Os ensaios clínicos são divididos em quatro fases: fase I, fase II, fase III,⁵³ que antecedem o registro e fase IV (farmacovigilância)⁵⁴, que ocorre após autorização de introdução no mercado (AIM) pela agência reguladora do país, que no caso do Brasil é a ANVISA,⁵⁵ conforme quadro explicativo abaixo. Eles compõem uma das duas etapas do Desenvolvimento, integrantes do ciclo de vida do medicamento.

Para melhor entendimento, é importante que o leitor conheça todas as etapas que deverão ser cumpridas para que um novo medicamento seja produzido pela indústria

[C+Dossi%C3%AA+Espec%C3%ADfico+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico+e+Notifica%C3%A7%C3%B5es+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico/66d22580-5375-4fbc-a7ef-038bc3c6d068?version=1.0](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33912/2785629/Manual+para+Submiss%C3%A3o+de+Dossi%C3%AA+de+Investiga%C3%A7%C3%A3o+Cl%C3%ADnica+de+Dispositivos+M%C3%A9dicos+%28DICD%29+%2C+Dossi%C3%AA+Espec%C3%ADfico+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico+e+Notifica%C3%A7%C3%B5es+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico/66d22580-5375-4fbc-a7ef-038bc3c6d068?version=1.0) Acesso em: 20 fev. 2022.

⁵² Art. 6º (...) XII- Ensaio clínico - pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia; RDC nº 9/2015 da ANVISA.

⁵³ A Resolução nº 251/1997 do CNS define as fases dos ensaios clínicos no item II.2: “a - Fase I É o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntárias, em geral sadias de um novo princípio ativo, ou nova formulação pesquisado geralmente em pessoas voluntárias. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico. b - Fase II (Estudo Terapêutico Piloto) Os objetivos do Estudo Terapêutico Piloto visam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica. As pesquisas realizam-se em um número limitado (pequeno) de pessoas e frequentemente são seguidas de um estudo de administração. Deve ser possível, também, estabelecer-se as relações dose-resposta, com o objetivo de obter sólidos antecedentes para a descrição de estudos terapêuticos ampliados (Fase III). c - Fase III Estudo Terapêutico Ampliado São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar: • o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo. • de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc. d - Fase IV São pesquisas realizadas depois de comercializado o produto e/ou especialidade medicinal. Estas pesquisas são executadas com base nas características com que foi autorizado o medicamento e/ou especialidade medicinal. Geralmente são estudos de vigilância pós-comercialização, para estabelecer o valor terapêutico, o surgimento de novas reações adversas e/ou confirmação da frequência de surgimento das já conhecidas, e as estratégias de tratamento. Nas pesquisas de fase IV devem-se seguir as mesmas normas éticas e científicas aplicadas às pesquisas de fases anteriores. Depois que um medicamento e/ou especialidade medicinal tenha sido comercializado, as pesquisas clínicas desenvolvidas para explorar novas indicações, novos métodos de administração ou novas combinações (associações) etc. são consideradas como pesquisa de novo medicamento e/ou especialidade medicinal.”

⁵⁴ NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto. *Prescrição off label de medicamentos: ilicitude e responsabilidade civil do médico*. Belo Horizonte: Editora Puc Minas, 2017, p. 57.

⁵⁵

Disponível

em:

<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33912/2785629/Manual+para+Submiss%C3%A3o+de+Dossi%C3%AA+de+Investiga%C3%A7%C3%A3o+Cl%C3%ADnica+de+Dispositivos+M%C3%A9dicos+%28DICD%29+%2C+Dossi%C3%AA+Espec%C3%ADfico+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico+e+Notifica%C3%A7%C3%B5es+de+Ensaio+Cl%C3%ADnico/66d22580-5375-4fbc-a7ef-038bc3c6d068?version=1.0> Acesso em: 20 fev. 2022.

farmacêutica, seja autorizado pela Agência Reguladora de um país, que se pretende inseri-lo, para ser prescrito pelos médicos, dispensados na farmácia

Por consequência, a atividade médica por mais que esteja diretamente relacionada com o ciclo de vida do medicamento no diz respeito à prescrição, se difere da atividade de pesquisa que é desenvolvida pelos pesquisadores, ainda que médicos, e que segue um rigoroso protocolo científico na realização de experimentos envolvendo pesquisa clínica.⁵⁶

O ato médico está regulado no nosso ordenamento jurídico por meio da Lei nº 12.842/2013 e Resolução nº 1.627/2001 do Conselho Federal de Medicina, e tem como objeto a prevenção, o diagnóstico, o tratamento terapêutico, os cuidados com a saúde física e psíquica do paciente. A esses profissionais, além de atuar observando os protocolos clínicos já existentes, é lícita a prática de tratamentos com medicamentos experimentais⁵⁷ e de

⁵⁶ Sobre o ato médico cabe mencionar um estudo publicado por Joffre Marcondes de Rezende, “O Ato médico através da história”, em que define e conceitua como: “todo procedimento da competência e responsabilidade exclusivas do médico no exercício de sua profissão, em benefício do ser humano individualmente ou da sociedade como um todo, visando à preservação da saúde, à prevenção das doenças, à identificação dos estados mórbidos, ao tratamento e à reabilitação do enfermo.” REZENDE, Joffre Marcondes de. O ato médico através da história. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/8kf92/pdf/rezende-9788561673635-12.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁵⁷ A respeito do fornecimento de medicamento experimental, não registrado pela ANVISA, pelo Estado, cabe trazer à baila o Tema 500 do STF, julgado no RE 657718, de relatoria do Min. Marco Aurélio, Redator(a) do acórdão: Min. Roberto Barroso, julgamento: 22/05/2019 e publicação: 09/11/2020, que deu ensejo a seguinte tese: “I - O Estado não pode ser obrigado a fornecer medicamentos experimentais; II - A ausência de registro na ANVISA impede, como regra geral, o fornecimento de medicamento por decisão judicial; III - É possível, excepcionalmente, a concessão judicial de medicamento sem registro sanitário, em caso de mora irrazoável da ANVISA em apreciar o pedido (prazo superior ao previsto na Lei nº 13.411/2016), quando preenchidos três requisitos: (i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrararas; (ii) a existência de registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior; e (iii) a inexistência de substituto terapêutico com registro no Brasil; IV - As ações que demandem fornecimento de medicamentos sem registro na ANVISA deverão necessariamente ser propostas em face da União.

“É legítima a recusa da operadora de plano de saúde em custear medicamento importado, não nacionalizado, sem o devido registro pela ANVISA, em atenção ao disposto no art. 10, V, da Lei nº 9.656/98, sob pena de afronta aos arts. 66 da Lei nº 6.360/76 e 10, V, da Lei nº 6.437/76. Incidência da Recomendação nº 31/2010 do CNJ e dos Enunciados nº 6 e 26, ambos da I Jornada de Direito da Saúde, respectivamente, A determinação judicial de fornecimento de fármacos deve evitar os medicamentos ainda não registrados na Anvisa, ou em fase experimental, ressalvadas as exceções expressamente previstas em lei; e, É lícita a exclusão de cobertura de produto, tecnologia e medicamento importado não nacionalizado, bem como tratamento clínico ou cirúrgico experimental” (REsp 1.712.163/SP, Relator Ministro MOURA RIBEIRO, SEGUNDA SEÇÃO, julgado em 8/11/2018, DJe 26/11/2018).

prescrição *off label*,⁵⁸ desde que não viole a *leges artis*,⁵⁹ e que podem ser considerados como tratamentos experimentais, mas fora de estudo clínico⁶⁰, não se confundindo com este.

No Brasil, é vedada a disponibilização de produtos farmacêuticos sujeitos à Vigilância Sanitária à população sem aprovação da ANVISA.⁶¹ Porém, de forma excepcional, considerando a RDC nº 38/2013 da ANVISA, é possível o acesso a medicamentos experimental ou ainda não regulados mas em fase III dos estudos clínicos a pacientes vítimas de patologias até então sem tratamento no país.⁶²

Não é de hoje, em tempos de Covid-19, que os ensaios clínicos são objeto de polêmica. Na Segunda Guerra Mundial diversos experimentos nazistas foram realizados em seres humanos, que, além de cruéis, não possuíam qualquer critério ético ou moral. Os fatos relatados na época levaram à denúncia no Tribunal Militar Internacional de Nuremberg, que julgou e condenou 23 pessoas, das quais 20 eram médicos, pelas atrocidades praticadas em humanos como justificativa de “experimentos”. A sentença acabou por estabelecer a primeira Normatização Ética da Pesquisa Biomédica, com seus 10 pontos fundamentais que deveriam nortear um experimento em humanos, foi quando a partir de então surgiu a Declaração de Helsinque, determinando critérios éticos para médicos e a proteção do paciente na pesquisa clínica globalmente.⁶³

Um processo de investigação que utilize a experimentação humana necessariamente deverá atender requisitos e protocolos tais que somente⁶⁴ após rigorosa análise poderá ser realizada.

⁵⁸ No que se refere ao uso *off label* de medicamentos acessar o site da ANVISA: Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br> Acesso em 20 fev. 2022.

⁵⁹ C.f. PEREIRA, André Dias. Prescrição médica “off-label” e Covid-19: uma reflexão ético-jurídica. In: *Actualidad Jurídica Iberoamericana* No 12 bis, mayo 2020, ISSN: 2386-4567, pp. 136-143.

⁶⁰ Disponível em: <https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/329> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁶¹ Lei nº 6360 de 23 de set de 1976, art. 12.

⁶² Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/obter-autorizacao-para-uso-compassivo-acesso-expandido-e-fornecimento-de-medicamento-pos-estudo> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁶³ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 86.

⁶⁴ Para maior consulta acerca da pesquisa clínica merece acesso à cartilha elaborada pelo Conselho Regional de Farmácia e São Paulo (CRFSP) Disponível em: <http://www.crfsp.org.br/images/cartilhas/pesquisaclinica.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.

No caso da pandemia causada pela Covid-19, muitas autoridades chegaram a comparar o “vírus” como um inimigo invisível de guerra,⁶⁵ ao passo que os profissionais da saúde enfrentaram diversos desafios e buscavam o melhor manejo da doença, a fim de alcançar a “cura” por meio de prescrição de medicamentos que de forma empírica “parecia” apresentar algum resultado. Sem outra opção para aquele momento, a comunidade médica em todo o mundo buscava compartilhar e “apostar” em medicamentos de uso *off-label* que pudessem ser utilizados no combate à doença. Isso ocorreu por alguns motivos, dentre eles porque as informações sobre a doença e manejo eram desconhecidas, e em um outro momento porque os primeiros estudos realizados com medicamentos já existentes no mercado apresentavam certa eficácia quando dos ensaios *in vitro*, mas que não se reproduziram em ensaios clínicos, conforme estudos disponibilizados na plataforma da *Clinical Trials*.⁶⁶

Assim, em que pese os estudos clínicos sejam objeto de interesse deste artigo, é importante ressaltar que o processo de investigação de um novo medicamento está inserido no seu ciclo de vida, que abrange a etapa da Descoberta; a etapa do Desenvolvimento, que integra a investigação pré-clínica e investigação clínica; a etapa da aprovação na agência reguladora;⁶⁷ sua regulação; a farmacovigilância;⁶⁸ a prescrição por profissionais habilitados, notadamente os médicos; a dispensação e, por fim, sua descontinuação do mercado.⁶⁹ A

⁶⁵ Disponível em: <https://www.rfi.fr/pt/fran%C3%A7a/20200316-covid19-macron-diz-que-a-fran%C3%A7a-est%C3%A1-em-guerra> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁶⁶ Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVID-19> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁶⁷ CABRITA, José. *A farmacoe epidemiologia e a avaliação do benefício/risco do medicamento*. 1 ed. Lisboa: Lisbon Internacional Press 2020, p. 37.

⁶⁸ Disponível em: [farmacovigilancia.https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/importancia.pdf) Acesso em: 20 fev. 2022.

⁶⁹ Acerca da retirada de medicamento do mercado merece, a título de exemplo, citar o caso do Vioxx, e Avandia. Disponível em:

<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/anos-anteriores/informacao-importante-para-os-pacientes-que-estao-sendo-tratados-com-vioxx-r-rofecoxibe-.pdf>

Acesso em: 20 fev. 2022. Disponível em:

http://antigo.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2&p_p_col_id=column-1&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_groupId=33868&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_urlTitle=alerta-snvs-anvisa-nuvig-gfarm-n-04-de-29-de-setembro-de-2010&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_assetEntryId=400778&_101_INSTANCE_WvKKx2fhjdjM2_type=content Acesso em: 20 fev. 2022.

É importante ressaltar o caso da talidomida, cujo medicamento foi retirado de circulação para uso de mulheres grávidas em razão dos efeitos graves causados como abortos e o nascimento de bebês com malformação nos membros superiores e inferiores, o que ficou conhecido como “epidemia de focomelia”. Cf. TALIDOMIDA: tá faltando alguma coisa. Direção: Cláudia Marques Maximino. Roteiro: Cláudia Marques Maximino. Produção: Carlos Eduardo Marques Coelho, Claudia Marques Maximino. São Paulo: Associação Brasileira dos Portadores da Talidomida, 2012. (75 min.). Disponível em: <http://www.talidomida.org.br/videos/> Acesso em 20 fev. 2022.

retirada do medicamento pode ocorrer de maneira voluntária,⁷⁰ quando a indústria farmacêutica perde o interesse pela comercialização, ou de forma compulsória, em que a Agência Reguladora do país na qual obteve Autorização de Introdução no Mercado (AIM) obriga sua retirada pela indústria farmacêutica por trazer riscos à saúde, cancelamento assim seu registro de forma compulsória.⁷¹

. 2.3 Testes pré-clínicos e clínicos e o uso da inteligência artificial como um acelerador do processo de desenvolvimento do medicamento.

Uma vez realizado o planejamento racional para a Descoberta e Desenvolvimento de novos medicamentos, há duas abordagens complementares na qual o pesquisador pode se apoiar. Uma delas se baseia na estrutura química e a outra é focada no alvo terapêutico, ou seja, no mecanismo de ação. Além de mais eficiente, essa segunda abordagem também é relativamente mais econômica, já que contribui em diversos estágios do processo, que vai desde o mapeamento de substâncias líderes, passa pela sua otimização, até chegar à elaboração da substância candidata a ensaios clínicos.⁷²

Porém, o avanço biotecnológico vem permitindo que a fase da Descoberta seja mais célere, tendo como um exemplo o uso da inteligência artificial como ferramenta para acelerar os estudos.

A inteligência artificial é uma das ferramentas utilizadas para acelerar o processo de investigação de medicamentos, que na fase da Descoberta é uma alternativa viável aos experimentos⁷³ com modelos biológicos. Como exemplo, podemos destacar os ensaios para avaliação do perfil farmacológico da molécula em teste, na qual é possível identificar informações do seu perfil farmacotécnico e farmacodinâmico⁷⁴ por meio de pesquisa translacional da molécula, realizados na fase pré-clínica. O resultado desses ensaios são importantes porque, além de preditivos quanto à boa performance da molécula líder na

⁷⁰ Quanto à descontinuação do medicamento no mercado, acesse a RDC nº 18/2014 da ANVISA.

⁷¹ No tocante ao cancelamento do registro de medicamento consultar a [Medida Provisória nº 2.190-34, de 23 de agosto de 2001](#).

⁷² C.f. FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 31.

⁷³ C.f. MICKLOS, David A.; FREYER, Greg A. *A ciência do DNA*. trad. Ana Leonor Chies Santiago-Santos. Porto Alegre: Artmed, 2005, p. 411.

⁷⁴ C.f. FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 24-28.

próxima fase, permitem o aperfeiçoamento dos ensaios *in vitro e in vivo* posteriores, além de proporcionar ao investigador a otimização dos custos e pessoas relacionadas à pesquisa. A vantagem da aplicação dessa técnica computacional é a avaliação de grandes quantidades de substâncias em tempo infinitamente inferior ao que se praticava antes, além de mapear alvos terapêuticos em três dimensões (3D).⁷⁵ Quanto maior for a capacidade de uma molécula se ligar a um alvo específico maiores serão as chances de que esta molécula tenha resultados favoráveis na fase seguinte. Esses ensaios, que funcionam como uma espécie de triagem de diversas substâncias de forma virtual, são chamados na linguagem da pesquisa de *virtual screening*.⁷⁶

Assim, o processo de identificação de novas substâncias químicas com atividade sobre determinado alvo, que antes era lento nesta fase, trabalhoso e de rendimento limitado, ficou mais célere, pois ao utilizar as ferramentas biotecnológicas, o pesquisador não mais precisa contar com o acaso para “acertar” uma molécula que conferissem características de interesse farmacológicos que permitisse ultrapassar para as demais fases do desenvolvimento, pois os modela.

Assim, a escolha da forma farmacêutica adequada para que um fármaco possa em tempo chegar ao seu local de ação depende de informações relacionadas não somente às características da molécula ou seu alvo terapêutico, mas das suas propriedades físico-químicas, a exemplo a capacidade de dissolução, além das propriedades fisiológicas.

O uso da inteligência artificial⁷⁷ ganhou grande importância em tempos de Covid-19, principalmente no que se refere à busca por medicamentos que sejam eficazes no tratamento e cura dessa doença e no menor tempo possível. O reposicionamento de fármacos é uma das estratégias muito utilizada pela indústria farmacêutica no desenvolvimento de um novo medicamento, pois parte de um fármaco que já comprovou sua segurança restando realizar somente os estudos relacionados à nova indicação, diferentemente de quando se estuda uma molécula inovadora, na qual se faz necessário a realização de todos os ensaios até

⁷⁵

Disponível

em:

file:///C:/Users/dacyl/Downloads/1047-Texto%20do%20artigo-5493-3-10-20191009%20(4).pdf Acesso em: 20 fev. 2022.

⁷⁶ FILHO MASSUD, João (Org.). *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 33-35.

⁷⁷ Outro avanço em sede de pesquisa é o uso de “Órgão-em-chip” como uma opção para substituir a experimentação animal em estudos científicos. Disponível em: <https://jornal.usp.br/tecnologia/orgao-em-chip-e-opcao-para-substituir-experimentacao-animal-em-estudos-cientificos/> Acesso em: 20 fev. 2022.

a fase III de desenvolvimento. Considerando que o reposicionamento por si só já é uma estratégia usada por apresentar o custo de desenvolvimento reduzido, já que não será necessário adentrar em todas as fases, ela também pode ser beneficiada com o uso de uma ferramenta computacional de inteligência artificial, uma vez que consegue viabilizar e selecionar mais fármacos de forma mais precisa em um pequeno espaço de tempo.

Assim, no caso da Covid-19, essa estratégia foi utilizada por alguns pesquisadores, na qual podemos incluir pesquisadores brasileiros,⁷⁸ o que permitiu em pequeno espaço de tempo que vários fármacos fossem prontamente testados, priorizando aqueles com maior atividade contra as proteínas-alvo do vírus ou da célula hospedeira.

Considerando que na ausência do sistema computacional os testes seriam realizados em um laboratório de contenção biológica nível 3 (NB3)⁷⁹ tanto o custo como o tempo de ensaios aumentaria de forma expressiva, atrasando assim o processo de descoberta.

Assim, a pesquisa clínica em muito avançou com a Covid-19, desafiando os pesquisadores a encontrar alternativas em um curto período de tempo e respostas que pudessem atender os anseios e necessidade da sociedade diante da calamidade trazida pela pandemia. Porém, o avanço da técnica deve andar em compasso com o desenvolvimento de normas que possam regular e nortear a pesquisa envolvendo seres humanos, de forma segura e assegurando os direitos dos participantes, inclusive, no que tange ao uso de novas tecnologias.

Os medicamentos são produtos que resultam de um processo de investigação, na qual o rigor científico é fundamental para obtenção de um fármaco seguro e eficaz. No entanto, mesmo com toda tecnologia à disposição dos pesquisadores durante esse processo, ainda assim é possível que o medicamento possa vir a causar danos aos seus usuários em qualquer momento do seu ciclo de vida. Isso porque, os medicamentos ao mesmo tempo que tem o condão de melhorar substancialmente a vida do paciente, ou evitando sua morte, também podem causar danos,⁸⁰ principalmente aos participantes de pesquisa clínica da fase I, fase caracterizada como *first use in man*, na qual o objetivo básico é testar a segurança e

⁷⁸

Disponível

em:

<https://setorsaude.com.br/estudo-valida-uso-de-inteligencia-artificial-para-predicao-de-complicacoes-da-covid-19/> Acesso em 20 fev. 2022.

⁷⁹

Disponível

em:

<https://jornal.ufg.br/n/132193-pesquisa-utiliza-inteligencia-artificial-para-descoberta-de-farmacos-para-covid-19> Acesso em 20 fev. 2022.

⁸⁰RAPOSO, Vera Lúcia. *Danos causados por medicamentos: enquadramento jurídico à luz do ordenamento europeu*. Coimbra: Almedina, 2018, p. 17-22.

tolerabilidade do medicamento, assim como o seu perfil farmacológico. Desse modo, esses participantes ingressam no momento da pesquisa que ainda não se estabeleceu a segurança do fármaco, já que os ensaios os quais estão participando têm como objetivo justamente a sua obtenção.⁸¹ Portanto, deve-se observar de forma atenta os reais riscos a que esses participantes estão expostos, razão pela qual o rigor científico deve andar em paralelo com a aplicação das normas éticas, jurídicas e regulatórias.

3. A regulação da pesquisa clínica no ordenamento jurídico brasileiro pela ótica civilística e sua interface com a Bioética.

A pesquisa clínica, no Brasil, não é regulada por lei específica, mas por um emaranhado de normas de cunho ético-jurídico-administrativo, o que demanda um estudo sistemático e voltado para tutela dos participantes de pesquisas científicas, que tanto contribuem de forma solidária para o progresso científico e toda a coletividade.

A ausência de lei a dispor sobre sobre a pesquisa envolvendo seres humanos⁸² não afasta a sua leitura à luz da axiologia constitucional e de todas as normas infraconstitucionais que regulam as relações jurídicas decorrentes desta atividade, apenas gera um maior esforço hermenêutico diante do vácuo normativo existente e maior insegurança jurídica pela facilidade de alterações de resoluções, portarias. Além disso, a falta de regulação mais direcionada mantém a controvérsia sobre temas de grande repercussão e impacto no setor farmacêutico como é o caso da participação da população mais vulnerável em ensaios clínicos (ex: crianças, grávidas, idosos, pessoas com deficiência, indígenas, presidiários); o uso de placebo em doentes; o fornecimento de medicamento pós-estudo; a responsabilidade por danos sofridos pelos participantes durante a pesquisa. Por essas razões, é fundamental fazer a leitura do marco regulatório da pesquisa clínica, partindo primeiramente da busca do seu amparo na legalidade constitucional, para em seguida fazer o cotejo com as normas infraconstitucionais vigentes e os institutos jurídicos aplicáveis e os princípios bioéticos.

⁸¹ FILHO MASSUD, João. *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016, p. 92-93.

⁸² Está em tramitação na Câmara dos Deputados o Projeto de Lei nº 7082/2017, que dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2125189> Acesso em: 19 fev. 2022.

A Constituição Federal concede *status* de direito fundamental à liberdade científica (inciso IX do art. 5º da CF)⁸³ e garante a livre iniciativa (art. 1º, IV, e art. 170 da CF), enquadrando a ciência como atividade individual e de interesse coletivo, e abre todo um capítulo autonomizado referente à Ciência, Tecnologia e Inovação (capítulo IV do título VIII – arts. 218 e 219 da CF, Lei nº 10.973/2004). Por outro lado, também confere direitos e garantias fundamentais aos envolvidos na pesquisa (arts. 1º, III, 5º, II, III e 196, da CF).

Se, por um lado, o Estado deve promover a ciência e permitir a liberdade científica, até mesmo pelas vantagens decorrentes do progresso técnico-científico para a saúde pública, para melhoria das condições de vida para todos os indivíduos, e crescimento econômico, também deve assegurar os direitos das pessoas submetidas às pesquisas, sua dignidade humana.

Os ensaios clínicos, apesar da busca legítima e constitucionalmente assegurada do progresso científico e de todo interesse mercadológico das grandes indústrias farmacêuticas, que movimentam bilhões de dólares, não podem ser lidos sob o viés patrimonialista no que diz respeito ao participante da pesquisa. Trata-se de situação jurídica existencial, que envolve os direitos da personalidade, que possibilita a intervenção no corpo humano, aplicando não só a Constituição, mas a lei civil brasileira e seus institutos, no que tange aos direitos da personalidade os classificam como intransmissíveis e irrenunciáveis (art. 11 do Código Civil Brasileiro – CC) e estão diretamente relacionados ao consentimento livre e esclarecido, o qual é imprescindível para disposição do corpo em pesquisa (arts. 13 e 15 do CC). Quando o participante se submete ao experimento acaba por colocar em risco sua integridade psicofísica, pois pode ter sua saúde e vida afetadas. Por isso, para que ocorra a pesquisa, é necessário que haja autorização para que o pesquisador a realize no participante. Isso se verifica tanto para os ensaios clínicos terapêuticos, em que os participantes buscam o tratamento de doenças a que estão acometidos, quanto para os que se submetem à pesquisa por mero altruísmo e solidariedade, chamados ensaios não terapêuticos.

O centro de interesse em qualquer tipo de ensaio clínico é, em definitivo, a própria pessoa humana, que se coloca em estado de vulnerabilidade, independente de outras vulnerabilidades secundárias prévias, que enquadrará os participantes como vulneráveis em

⁸³ Guilherme Oliveira trata da liberdade científica em: OLIVEIRA, Guilherme de. Direito Biomédico e Investigação Clínica. *Revista de Legislação e de Jurisprudência*. Ano 130, n. 3881, dez 1997, p. 231-239.

potencial - população especial. Esta abrange, entre outras pessoas, como já citado, as crianças e adolescentes, as pessoas com deficiência, idosos, grávidas, presidiários, indígenas, pessoas em coma ou sem condições de manifestar sua vontade.

Quando se trata dessa população especial atrair-se-á a incidência das leis especiais, como o Estatuto da Criança e do Adolescente (Lei nº 8.069/1990, art. 4º);⁸⁴ ⁸⁵ o Estatuto do Idoso (Lei nº 10.741/2003, art 15); o Estatuto da Pessoa com Deficiência (Lei nº 13.146/2015, art. 12),⁸⁶ e até o recém aprovado Estatuto da Pessoa com Câncer (Lei nº 14.238/2021, art. 7º, VI).

A possibilidade da população especial se submeter a pesquisa demanda uma interpretação mais profunda de toda a normativa aplicável, cujo escopo do presente artigo não permite o aprofundamento. Isto porque, além dos riscos envolvidos na pesquisa a que se submetem os participantes potencialmente vulneráveis, há a necessidade de observar sua autonomia para livremente decidir a participar. A autonomia se entrelaça com o instituto da capacidade civil, que reduz a atuação para certos atos da vida civil e condiciona a intervenção do representante legal, mesmo que a autonomia não se confunda com capacidade, pois pode haver o exercício da autodeterminação mesmo com a sujeição do indivíduo ao regime da incapacidade.⁸⁷

O principal elo que liga os agentes de pesquisa e legitima o experimento é, portanto, o termo de consentimento livre e esclarecido, principal instrumento que compõe o protocolo de pesquisa, por meio do qual o participante aceita se submeter ao estudo clínico.

⁸⁴ Resolução nº 41/1995, de 13 de outubro, do Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente - CONANDA, art. 12.

⁸⁵ TEIXEIRA, Ana Carolina Brochado; PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos. A participação de crianças e adolescentes em ensaios clínicos: uma reflexão baseada nos princípios do melhor interesse, solidariedade e autonomia. In: TEPEDINO, Gustavo; TEIXEIRA, Ana Carolina Brochado; ALMEIDA, Vitor.. (Org.). O direito civil entre o sujeito e a pessoa: Estudos em homenagem ao professor Stefano Rodotà. 1ed. Belo Horizonte: Fórum, 2016, v. 1, p. 191-215.

⁸⁶ A respeito do tema cabe a leitura de comentários feitos por Paula Pereira na seguinte obra: PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos; BARBOSA, Heloisa Helena ; ALMEIDA JUNIOR, Vitor (Org.). Comentários ao estatuto da pessoa com deficiência à luz da Constituição da República. Belo Horizonte, MG: Fórum, 2018, v. 1, p. 79-102.

Cf. MARTINS, Guilherme Magalhães; HOUAISS, Livia Pitelli Zamarian (Org.). *Estatuto da Pessoa com Deficiência: Comentários à Lei 13.146/2015*. 1. ed. Indaiatuba: Foco, 2019, p. 49-63.

⁸⁷ C.f. ALMEIDA, Vitor. A capacidade civil das pessoas com deficiência e os perfis da curatela. 1. ed. Belo Horizonte: Fórum, 2019, p. 146-157.

O consentimento é uma autorização, uma declaração unilateral de vontade concedida pelo participante da pesquisa para que o pesquisador realize estudos científicos com a administração de substâncias em seu corpo. A esse ato se aplica o disposto no Código Civil acerca dos negócios jurídicos,⁸⁸ observadas suas peculiaridades em razão de seu caráter existencial e alguns elementos quanto ao conteúdo da informação, voluntariedade e capacidade de consentir do participante,⁸⁹ necessários para conferir validade à autorização. O consentimento deve se dar de maneira livre, sem qualquer vício, e só após o participante ser plenamente esclarecido acerca de toda a pesquisa, riscos e benefícios. Inclui-se além do consentimento para o ato, a necessidade do participante autorizar o uso de seus dados pessoais e, principalmente, os dados pessoais sensíveis, o que é protegido por status constitucional por se tratar de direito fundamental, conforme artigo 5º, da CF, recém introduzido pela Emenda Constitucional nº 115, de 2022, e regulado na Lei Geral de Proteção de Dados – Lei nº 13709/2018 - art. 5º, VII, 7º).⁹⁰

Ao pesquisador é atribuída a tarefa de informar, esclarecer ao participante tudo sobre a pesquisa, seus benefícios e riscos, e só então obter o consentimento, para que este decida se participará voluntariamente. Além disso, tem o dever de agir com cuidado; adotar medidas imediatas e seguras para garantir a segurança e o bem-estar dos participantes e protegê-los de qualquer risco iminente, e em caso de eventos adversos ocorridos durante a condução do ensaio clínico.

Mas, para além da pessoa que participa do estudo, existe, como já exposto, a atuação de vários atores como do patrocinador, da instituição de pesquisa, e do pesquisador, que

⁸⁸Nesse sentido: PEREIRA, André Gonçalo Dias. *O consentimento informado na relação médico-paciente*. Estudo de Direito Civil, 9, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, Centro de Direito Biomédico, Coimbra: Coimbra Editora, 2004. OLIVEIRA, Guilherme de. Direito Biomédico e Investigação Clínica. *Revista de Legislação e de Jurisprudência*. Ano 130, n. 3881, dez 1997, p. 231-239. RODRIGUES, João Vaz. *O Consentimento Informado para o Acto Médico no Ordenamento Jurídico Português* (Elementos para o Estudo da Manifestação da Vontade do Paciente). Editora: Coimbra Editora, 2001.

⁸⁹Cf. VALE, Maria do Carmo Jardim Pereira do. *Ensaio Clínicos em Populações Vulneráveis*. Disponível em: <<http://www.ihmt.unl.pt/docs/Ensaio-Clinicos-em-Populacoes-Vulneraveis.pdf>>
OLIVEIRA, Guilherme; VALE, Maria do Carmo. In: *Consentimento Informado em Menores*. Disponível em: <http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/Documentos/DOCUMENTOS_REFLEXAO/Consent%20Inf%20Menores%20Eu%20e%20GO%20CEIC.pdf>

⁹⁰ DALLARI, Analluza Bolivar. *Impactos da nova Lei Geral de Proteção de Dados na pesquisa com seres humanos*. Disponível em: <https://www.conjur.com.br/2018-nov-02/analluza-dallari-impactos-igpd-pesquisa-seres-humanos> Acesso em: 20 fev. 2022.

estabelecem relações entre si e atrai a aplicação da lei civil seja no que diz respeito à relação contratual havida, assim como a aplicação do instituto da responsabilidade civil.

O patrocinador, geralmente, não tem uma relação direta com o participante da pesquisa, e não celebra com ele um negócio jurídico específico, limitando-se a formalizar contratos com as instituições de ensino e os pesquisadores, o que não significa que não exista um vínculo jurídico entre o patrocinador e o participante da pesquisa. O patrocinador controla a experiência, eventuais desvios existentes, avaliando os dados coletados, bem como garante sua guarda e sigilo. Ele financia, realiza as contratações necessárias para viabilizar a pesquisa, a infraestrutura, elege o pesquisador responsável e fornece o produto objeto de teste.

Em regra, as instituições de pesquisa também não celebram negócio jurídico com o participante, mas com o patrocinador e pesquisador, podendo este já figurar no seu quadro de empregados ou prestadores de serviços – se instituição privada – ou servidor público – se instituição pública. No entanto, pode haver uma prestação de serviços por parte da instituição de pesquisa aos participantes, que fornece toda a infraestrutura médico-hospitalar e que deve observar seus direitos e assegurar a qualidade de suas instalações, dos serviços de hotelaria e, quiçá, médicos incluídos, além da proteção dos dados e propiciar acesso aos cuidados de sua saúde. Além disso, pode ter um contrato de prestação de serviços entre a instituição de pesquisa e o participante referente a outros serviços por eles fornecidos, como os médico-hospitalares, que já eram prestados até mesmo antes da pesquisa. Um bom exemplo são os pacientes que já estão internados ou que fazem tratamento ambulatorial e que depois são incluídos no estudo clínico.

O contrato celebrado entre patrocinador, pesquisador e instituição de pesquisa se qualifica como contrato civil atípico (art. 425 do Código Civil), multifacetado, com pluralidade de objeto e diversidade de obrigações. Os contratantes devem observar os princípios contratuais, a função social, a boa-fé (arts. 421, 422 do Código Civil) e o equilíbrio contratual. Aplicam-se, portanto, as normas gerais do negócio jurídico e dos contratos do Código Civil.

O contrato de pesquisa prevê cláusulas que versarão sobre o cumprimento do protocolo de pesquisa que é aprovado pelo CEP/CONEP, juntamente com o termo de consentimento livre e esclarecido, que muitas vezes traduz um contrato de adesão.

As cláusulas comuns em contrato de pesquisa são as que versam sobre: os serviços que serão prestados pelos pesquisadores e instituições de pesquisa; a forma de condução do estudo; a observância da fórmula em estudo e suprimentos do estudo; a conformidade regulatória do estudo; o respeito aos participantes do estudo; a obtenção do consentimento livre e esclarecido; a elaboração de fichas clínicas; o registro dos dados do estudo, de eventos adversos e desvio do protocolo; a remuneração dos contratados e o dever de confidencialidade, sigilo, proteção dos dados de pesquisa e dos dados pessoais e sensíveis aos quais as partes terão acesso,⁹¹ transferência e privacidade de dados; propriedade intelectual; publicação e publicidade; indenização em caso de danos causados; notificação de eventos adversos; contratação de seguro; inspeções, auditorias, monitoramento e manutenção de registros; prazo de vigência; rescisão, suspensão; combate ao suborno e corrupção; cláusula penal; disposição geral; legislação pertinente, forma de resolução de conflitos etc.

Deve-se atentar para as cláusulas de responsabilidade e seguro por envolver diretamente os interesses dos participantes de pesquisa, ainda que não participem diretamente da relação contratual.

É importante um olhar atento em razão de suas particularidades e complexidades, que podem restringir direitos das partes mais fracas da relação, principalmente, quando o patrocinador é estrangeiro, afetando os interesses dos pesquisadores e centros de pesquisas, para os quais a interpretação deve ser mais favorável pela incidência do disposto no art. 424 do Código Civil.

Como se verificou acima o ciclo de vida do medicamento passa por diversas fases desde os estudos experimentais, de Descoberta, pré-clínicos, clínicos, até sua efetiva colocação no mercado de consumo ou até mesmo com sua retirada, e em cada período pode causar danos a pessoa, seja os que utilizam o medicamento na fase da pesquisa; os que fazem uso após o registro pela ANVISA, ou a título experimental, ou, ainda, como *off label*. Em cada situação deve-se analisar os efeitos e o regime jurídico da responsabilidade civil,⁹² já que cada período tem seus contornos éticos-regulatórios diversos. Todavia, o tema merece maior aprofundamento que não cabe no presente artigo, muito embora seja pacífico o direito à reparação integral do dano assegurado na Constituição Federal (art. 5º, V, 37, parágrafo 6º,

⁹¹ Cabe destacar a importância de observar a Lei Geral de Proteção de Dados, Lei nº 13.709/2018, em sede de pesquisa clínica.

⁹² C.f. PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira. *A responsabilidade civil nos ensaios clínicos*. 1. ed. São Paulo: Foco, 2019.

art. 944 do CC), no Código Civil (arts. 186, 187, 927), e no Código de Defesa do Consumidor, quando aplicável.⁹³

A aplicação de normas jurídicas, não só as codificadas, mas as de cunho administrativo, resoluções, portarias, não afasta a incidência de normas deontológicas e diceológicas em pesquisas em seres humanos, e que impõem aos médicos, pesquisadores e patrocinadores determinadas condutas, assegura direitos e impõe deveres. Essas normas, apesar de não se enquadrarem no conceito de lei *stricto sensu*, gozam de força normativa, legitimando, inclusive, sua punição disciplinar decorrente do poder de polícia administrativa conferido pelo Estado, o que, por sua vez, não afasta as sanções cíveis (responsabilidade civil) e penais (responsabilidade penal),⁹⁴ tudo em prol do interesse público e privado.

Aplicam-se aos ensaios clínicos as normas emanadas de órgãos independentes, vinculados ao Ministério da Saúde (MS) e ao Sistema Único de Saúde (SUS), que compõem a administração direta e indireta da União Federal; o Conselho Nacional de Saúde (CNS), instância máxima de deliberação do SUS; a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), autarquia federal, que edita normas de cunho ético-administrativo-procedimental (Lei nº 9.782/99) e dos Conselhos Profissionais, tal como o Conselho Federal de Medicina (CFM), autarquia federal, que orienta a conduta dos médicos que realizam pesquisa.

A Resolução nº 466/2012 do CNS regula as pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil e engloba vários ramos do saber, mas em alguns pontos se refere diretamente à pesquisa biomédica (item III.3, V.1, b). Além dela, há a Resolução nº 251/97 do CNS que é específica para a regulação das pesquisas que envolvem seres humanos com novos fármacos, medicamentos, vacinas e diagnósticos. Ambas preveem vários direitos para os participantes e estabelecem as obrigações aos agentes envolvidos no processo de pesquisa, a saber: o dever de assistência imediata e integral à saúde dos voluntários e o direito à indenização, ao ressarcimento, entre outros. Da mesma forma, o Código de Ética Médica, Resolução nº 2.217/2018 do CFM, que em seu Capítulo I, inciso XXIV, impõe o dever de respeitar as

⁹³ A respeito da não aplicação do Código de Defesa do Consumidor na atividade de pesquisa, merece a leitura da obra: PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira. *A responsabilidade civil nos ensaios clínicos*. 1. ed. São Paulo: Foco, 2019, p. 102-109.

⁹⁴ A respeito do assunto: PASCHOAL, Janaína Conceição. Experiências com seres humanos: estamos carentes de tutela penal?. *Ciências Penais*, v. 14, p. 207-226, 2011. ALMEIDA, Rosalvo; FIDALGO, Sónia; REIS, Rafael Vale e. Comissões de ética para a saúde. O seu papel no âmbito da Directiva 2001/20/CE. *Lex Medicinæ - Revista Portuguesa do Direito da Saúde*, ano 1, n.º 1, Coimbra, Centro de Direito Biomédico, Coimbra Editora, 2004/2005, p. 107-119.

normas éticas nacionais, bem como proteger a vulnerabilidade dos sujeitos da pesquisa, estabelecendo a proibição de algumas condutas que violam a ética em pesquisa e a dignidade da pessoa humana sujeita à pesquisa (arts. 99 a 110). Essas normas éticas, no entanto, não afastam a leitura à luz da constituição e da lei civil.

No âmbito internacional, a história revelou a preocupação com a edição de normas éticas para orientar as pesquisas clínicas a fim de proteger os participantes de pesquisa que tiveram durante séculos seus direitos humanos violados, sem observância de sua autonomia, se submetendo a sofrimento e riscos. Pode-se citar como um marco na seara das normas éticas em pesquisa o Código de Nuremberg, de 1947, desenvolvido após as atrocidades praticadas no período nazista; na sequência a Declaração de Helsinque, que foi sofrendo atualizações, estando em vigor a de 2013; o Relatório de Belmont, que consagrou os já citados princípios Bioéticos da autonomia; da beneficência; da não maleficência; da justiça; aos quais se somam outros princípios bioéticos como o da prevalência do interesse do indivíduo sobre os interesses da sociedade e da ciência; da responsabilidade ética; da solidariedade; da prevenção; da precaução; e da proteção. Esses princípios não afastam a incidência dos princípios constitucionais que também norteiam as pesquisas em seres humanos e que guardam similitude com os princípios bioéticos como: i) o princípio da dignidade da pessoa humana; ii) o princípio da autonomia; iii) o princípio da solidariedade social; iv) o princípio da precaução; v) o princípio da prevenção; vi) o princípio da inalienabilidade do corpo humano; vii) o princípio da responsabilidade; e viii) o princípio da liberdade científica e da livre iniciativa. São os princípios que darão a base protetiva do participante e orientarão os limites e amplitude das pesquisas em seres humanos.

As pesquisas também são reguladas em convenções, tratados no campo do Direito Internacional. No Brasil, merece destaque o Pacto Internacional sobre Direitos Civis e Políticos, da ONU, que foi internalizado, e se refere à pesquisa em seres humanos no art. 7º, 3ª parte, em que ressalva o direito de não sujeição à experimentação médica ou científica sem o consentimento, e o Pacto Internacional sobre Direitos Econômicos, Sociais e Culturais, promulgado no Brasil pelo Decreto nº 591, de 6 de julho de 1992, em cujo art. 15, além de reconhecer o direito de o indivíduo se beneficiar do progresso científico, atribui ao Estado o compromisso de respeitar a liberdade indispensável à pesquisa científica e à atividade criadora. Além da Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos, de

1997; a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos, de 2003; e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, de 2004.⁹⁵

Todas essas normas ainda são aplicadas na seara dos estudos clínicos, incluindo as Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas Envolvendo Seres Humanos, do Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS/OMS);⁹⁶ o Guia de Boa Prática Clínica – Manual Tripartido Harmonizado pela Conferência Internacional de Harmonização (ICH)⁹⁷, da Conferência Internacional sobre Harmonização dos Requisitos Técnicos para Registro de Fármacos para uso humano – CIART; as Boas Práticas Clínicas, Documentos da Américas, da Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.⁹⁸ No Mercosul vigora a Resolução nº 129/1996 MERCOSUL/GMC, regulamento técnico sobre a verificação de Boas Práticas de Pesquisa Clínica.

Esses documentos estabelecem critérios harmonizados para as boas práticas clínicas e servem como guia para as agências regulatórias, assim como para investigadores, Comitês de Ética em pesquisa, universidades e empresas, patrocinadores, a fim de compatibilizar os padrões nacionais e internacionais da pesquisa clínica farmacológica e, com isso, garantir a proteção da integridade física e psíquica dos sujeitos envolvidos e dos dados obtidos.

As diretrizes de boas práticas clínicas funcionam como regras protocolares com função de precaução, que tem como objetivo reduzir os riscos inerentes à experimentação dentro dos limites da razoabilidade e da aceitabilidade.

Toda essa normativa aplicável em pesquisa incorpora valores éticos, morais e jurídicos consagrados em um determinado contexto socioeconômico e cultural cujo objetivo é incentivar a pesquisa, propiciar o avanço científico em prol da saúde humana, mas também minimizar os malefícios que as intervenções biomédicas podem ocasionar, a despeito de não evitarem a ocorrência de danos.

⁹⁵ Essas normas são expressamente citadas na Resolução nº 466/2012 do CNS como pilares do reconhecimento e da afirmação da dignidade, da liberdade e da autonomia do ser humano.

⁹⁶ Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2018/11/CIOMS-final-Diretrizes-Eticas-Internacionais-Out18.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁹⁷ Disponível em: <http://invitare.com.br/legislacao/boas-praticas-gcp.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.

⁹⁸ Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/boas_praticas_clinicas_opas.pdf Acesso em: 20 fev. 2022.

Um novo desafio que se apresenta é além da regulação da pesquisa clínica, que como já demonstrado é uma atividade complexa e de difícil compreensão técnica, lidar com os impactos benéficos e maléficos do uso da inteligência artificial,⁹⁹ e que atrairá o desenvolvimento de normas de condutas até que se edite um estatuto próprio, já em desenvolvimento no Brasil¹⁰⁰ e no ao redor do mundo.¹⁰¹

A interface entre o Direito, a Ética e a Ciência trouxe, nas últimas décadas, maior regulamentação das atividades científicas, fazendo reacender o debate sobre a tensão entre a liberdade da pesquisa, por um lado, e a proteção da pessoa humana e da sociedade, por outro. De todo modo, caberá ao Direito, em definitivo, disciplinar a pesquisa clínica, o que pode se dar ou não por meio de lei, de estatuto próprio.

4. Considerações Finais

Em tempos de pandemia, de novos riscos e de crescimento tecnológico acelerado, busca-se, cada vez mais, a proteção e tutela da dignidade da pessoa humana, em especial na área da saúde, com os diversos desafios por ela apresentados.

⁹⁹ PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos; SCHULMAN, Gabriel. Futuro da saúde e saúde do futuro: impactos e limites reais da inteligência artificial. In: TEPEDINO, Gustavo; SILVA, Rodrigo da Guia. (Org.). *O Direito Civil na era da Inteligência Artificial*. 1ªed.São Paulo: Thomson Reuters, 2020, v. , p. 165-182.

¹⁰⁰ No Brasil, cabe destacar que está em tramitação projetos de lei que estabelecem fundamentos, princípios e diretrizes para o desenvolvimento e aplicação da inteligência artificial, como o Projeto de lei nº 21/2020, aprovado pela Câmara dos Deputados, que indicam os princípios e diretrizes para o desenvolvimento e aplicação da inteligência artificial no Brasil, e dá outras providências. A respeito do projeto, merece a leitura crítica de Filipe Medon em sua obra: *Inteligência artificial e responsabilidade civil: autonomia, riscos e solidariedade*. São Paulo: Editora Jus Podivm, 2020, p. 529-536. Em abril de 2021 foi publicada no Diário Oficial da União a Estratégia Brasileira de Inteligência Artificial, documento que norteará as estratégias do Governo Federal no desenvolvimento das ações em suas várias vertentes, de modo que possam estimular a pesquisa, inovação e desenvolvimento de soluções em Inteligência Artificial, bem como seu uso consciente, ético e em prol de um futuro melhor. Disponível em:

<https://www.gov.br/mcti/pt-br/acompanhe-o-mcti/noticias/2021/04/estrategia-brasileira-de-inteligencia-artificial-e-publicada-no-dou> Acesso em 20 fev. 2022.

¹⁰¹ Na Europa, há uma Resolução do Parlamento Europeu, de 20 de outubro de 2020, que contém recomendações à Comissão sobre o regime de responsabilidade civil aplicável à inteligência artificial (2020/2014(INL) (2021/C 404/05). Além disso, há uma proposta de regulamento do parlamento europeu e do conselho que estabelece regras harmonizadas em matéria de inteligência artificial (regulamento inteligência artificial) e altera determinados atos legislativos da união (Bruxelas, 21.4.2021, COM(2021) 206 final 2021/0106(COD). Disponível em:

<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52020IP0276&from=PL> Acesso em: 20 fev. 2022.

Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/HTML/?uri=CELEX:52021PC0206&from=EN#:~:text=A%20proposta%20estabelece%20regras%20harmonizadas,futuro%20de%20%C2%ABintelig%C3%Aancia%20artificial%20BB>. Acesso em: 20 fev. 2022.

Os ensaios clínicos se revelaram como um dos mais importantes instrumentos utilizados no enfrentamento da pandemia da Covid-19, gerando informações, dados seguros e precisos para tomada de decisão em saúde pública. Eles se inserem na etapa do Desenvolvimento do ciclo de vida do medicamento e com o auxílio da tecnologia, do uso da inteligência artificial foi possível obter informações e realizar ensaios de forma mais célere e ainda assim seguros.

No entanto, não são apenas benefícios trazidos pelos ensaios clínicos. Durante todo o seu ciclo de vida dos medicamentos há possibilidade da ocorrência de danos de várias naturezas, patrimoniais, extrapatrimoniais, informacionais, perde de chance, o que atrai a análise do instituto da responsabilidade civil e o regime aplicável para cada agente que intervém nessa cadeia, com o usuário e a fase em que se encontra o processo da criação, distribuição, consumo, do medicamento. Desse modo, é imprescindível o investimento do Estado em tecnologias que possam contribuir como ferramentas para um desenvolvimento mais seguro do medicamento, evitando os riscos, um atuar preventivo, de forma a minimizar os danos por eles causados, e normas capazes de melhor regular o sistema farmacêutico.

Além das vantagens que os participantes podem obter ao participar da pesquisa clínica, os malefícios são inerentes e acabam por submeter os seus participantes a riscos pouco previsíveis e imprevisíveis, que se soma a um verdadeiro naufrágio normativo, com a ausência de leis específicas e um tratamento não uniformizado. Prevalece, hoje, a regulação deontológica, o que causa insegurança jurídica.

A fragilidade do marco regulatório da pesquisa em seres humanos no Brasil, pode ser identificada por diversos motivos, sendo eles: i) a possibilidade de revogação das normas postas por simples portarias; ii) a dificuldade de obter decisões uniformes por parte dos diversos Comitês de Ética existentes; e iii) a ausência de respostas para questões que transpassam o aspecto ético e adentram na seara jurídica; iv) a inaptidão para regular o uso da tecnologia e da inteligência artificial em pesquisa; e vi) baixa eficiência de fiscalização e de medidas punitivas para os infratores, que evitem a reiteração; vi) ausência de uma política pública de sistemas de compensação de danos sofridos pelos participantes para além da responsabilidade do agente patrocinador, da indústria farmacêutica e outros atores (pesquisador, instituição de pesquisa). Por outro lado, uma disciplina rígida, fechada, pode engessar os constantes avanços biotecnológicos na ciência médica que necessita de maior

flexibilidade, pelo que o enquadramento legislativo da investigação clínica por si só não solucionaria os problemas.

Deve haver um equilíbrio entre os avanços da Medicina, os interesses da coletividade, mas acima de tudo, a proteção dos interesses individuais dos participantes dos ensaios merecedores de tutela. É possível assegurá-lo por meio de leis, estatutos, baseados na principiologia constitucional e ética, medidas preventivas, e normas de boas práticas universalmente harmonizadas, aceitas e adotadas, com fiscalização efetiva dos órgãos competentes, a fim de coibir as más práticas clínicas. Eis aí o maior desafio não só para os operadores do direito, mas para a comunidade científica, os agentes reguladores, os usuários: saber conviver com o novo de forma segura, esclarecida.

Referências

ALMEIDA, Vitor. *A capacidade civil das pessoas com deficiência e os perfis da curatela*. 1. ed. Belo Horizonte: Fórum, 2019.

CABRITA, José. *A farmacoepidemiologia e a avaliação do benefício/risco do medicamento*. Lisboa: Lisbon Internacional Press, 2020.

DALLARI, Analluza Bolivar. *Contrato de pesquisa clínica: aspectos práticos e jurídicos*. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2020.

FILHO MASSUD, João. *Medicina Farmacêutica: conceitos e aplicações*. Porto Alegre: Artmed, 2016.

JONSEN, Albert R. *The birth of Bioethics*. 1. ed. Nova Iorque: Oxford University Press, 1998.

KATZUNG, Bertram G.; MASTERS, Susan B.; TREVOR, Anthony J. (Org.). *Farmacologia básica e clínica*. trad. Ademar Valadares Fonseca, et. al.; revisão técnica: Almir Lourenço da Fonseca. 12 ed. Porto Alegre. AMGH, 2014.

MARTINS, Guilherme Magalhães; HOUAISS, Livia Pitelli Zamarian (Org.). *Estatuto da Pessoa com Deficiência: Comentários à Lei 13.146/2015*. 1. ed. Indaiatuba: Foco, 2019, p. 49-63.

MATTA, Vladi Olga Consigliere de; BATISTUZZO, José Antonio de Oliveira; DAFRE, et. al. *Helou, Cimino e Dafre: farmacotécnica*. 2 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021.

MEDON, FILIPE. *Inteligência artificial e responsabilidade civil: autonomia, riscos e solidariedade*. São Paulo: Editora Jus Podivm, 2020.

MICKLOS, David A.; FREYER, Greg A. *A ciência do DNA*. trad. Ana Leonor Chies Santiago-Santos. Porto Alegre: Artmed, 2005.

NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto. *Prescrição off label de medicamentos: ilicitude e responsabilidade civil do médico*. Belo Horizonte: Editora Puc Minas, 2017.

OLIVEIRA, Guilherme de. Direito Biomédico e Investigação Clínica. *Revista de Legislação e de Jurisprudência*. Ano 130, n. 3881, dez 1997, p. 231-239.

OLIVEIRA, Guilherme; VALE, Maria do Carmo. In: Consentimento Informado em Menores. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Consentimento+Informado+em+Menores/3e12fb83-7a05-4632-baf3-f1a885fb23a5>. Acesso em 21 de fevereiro de 2022.

PEREIRA, André Dias. Prescrição médica “off-label” e Covid-19: uma reflexão ético-jurídica. In: *Actualidad Jurídica Iberoamericana* No 12 bis, mayo 2020, ISSN: 2386-4567, pp. 136-143.

PEREIRA, André Gonçalo Dias. *O consentimento informado na relação médico-paciente*. Estudo de Direito Civil, 9, Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, Centro de Direito Biomédico, Coimbra: Coimbra Editora, 2004.

PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos Pereira. *A responsabilidade civil nos ensaios clínicos*. 1. ed. São Paulo: Foco, 2019.

_____.; BARBOSA, Heloisa Helena ; ALMEIDA JUNIOR, Vitor (Org.). Comentários ao estatuto da pessoa com deficiência à luz da Constituição da República. Belo Horizonte, MG: Fórum, 2018, v. 1, p. 79-102.

_____.; SCHULMAN, Gabriel. Futuro da saúde e saúde do futuro: impactos e limites reais da inteligência artificial. In: TEPEDINO, Gustavo; SILVA, Rodrigo da Guia. (Org.). *O Direito Civil na era da Inteligência Artificial*. 1ªed.São Paulo: Thomson Reuters, 2020, v. , p. 165-182.

RAPOSO, Vera Lúcia; MACHADO, Jonatas E.M.. *Direito à saúde e qualidade dos medicamentos*. Coimbra: Almedina, 2010.

RAPOSO, Vera Lúcia. *Danos causados por medicamentos: enquadramento jurídico à luz do ordenamento europeu*. Coimbra: Almedina, 2018.

REZENDE, Joffre Marcondes de. O ato médico através da história. Disponível em: <https://books.scielo.org/id/8kf92/pdf/rezende-9788561673635-12.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.

RODRIGUES, João Vaz. *O Consentimento Informado para o Acto Médico no Ordenamento Jurídico Português* (Elementos para o Estudo da Manifestação da Vontade do Paciente). Editora: Coimbra Editora, 2001.

TEIXEIRA, Ana Carolina Brochado; PEREIRA, Paula Moura Francesconi de Lemos. A participação de crianças e adolescentes em ensaios clínicos: uma reflexão baseada nos princípios do melhor interesse, solidariedade e autonomia. In: TEPEDINO, Gustavo; TEIXEIRA, Ana Carolina Brochado; ALMEIDA, Vitor.. (Org.). *O direito civil entre o sujeito e a pessoa: Estudos em homenagem ao professor Stefano Rodotà*. 1ed. Belo Horizonte: Fórum, 2016, v. 1, p. 191-215.

VALE, Maria do Carmo Jardim Pereira do. Ensaio Clínicos em Populações Vulneráveis. Disponível em: <http://www.ihmt.unl.pt/docs/Ensaio-Clinicos-em-Populacoes-Vulneraveis.pdf> Acesso em: 20 fev. 2022.