

FABIANA GUARIGLIA BASSI

**ENSAIOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS:
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Tese de Doutorado

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. ELLEN HARDY

**Unicamp
2009**

FABIANA GUARIGLIA BASSI

**ENSAIOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS:
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Ciências Biomédicas

ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. ELLEN HARDY

**Unicamp
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

B294e

Bassi, Fabiana Guariglia
Ensaio clínico em crianças brasileiras:
considerações éticas / Fabiana Guariglia Bassi.
Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: Ellen Hardy
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Ética médica. 2. Crianças – medicamentos –
utilização. I. Hardy, Ellen. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências
Médicas. III. Título.

Título em inglês : Clinical trials in brazilian children: ethical considerations

Keywords:

- Ethics, medical
- Children, drugs use

Titulação: Doutor em Tocoginecologia
Área de concentração: Ciências Biomédicas

Banca examinadora:

Profa. Dra. Ellen Hardy
Prof. Dr. Renato Passini
Profa. Dra. Adyléia Aparecida Dalbo Contrera Toro
Prof Dr. Rodrigo Pauperio Soares de Camargo
Prof. Dr. Nelson Lourenço Maia Filho

Data da defesa: 15-12-2009

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

C,
R197

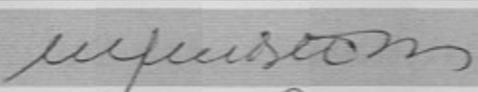
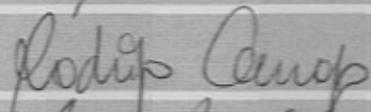
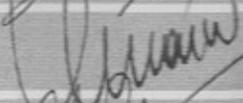
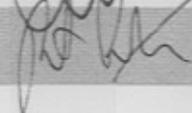
BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: FABIANA GUARIGLIA BASSI

Orientadora: Profª. Drª. ELLEN HARDY

Co-Orientadora: Profª. Drª. MARIA JOSÉ DUARTE OSIS

Membros:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 15/12/2009

Dedico este trabalho...

*Ao meu amado e querido companheiro, esposo e SEMPRE
melhor amigo Rodrigo, pelo apoio, atenção, carinho,
compreensão, paciência e estímulo.*

*À minha mãe, guerreira, forte que sempre lutou por aquilo
em que acreditava e nunca desistiu dos seus sonhos. Pelo
amor, carinho, abraços, afagos e muitas risadas.*

*Ao meu pai, que sempre me estimulou a buscar o
conhecimento da ciência.*

*Aos meus amados e queridos irmãos, muito obrigada pela
paciência e compreensão durante o desenvolvimento deste
trabalho. Amo muito todos vocês.*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de existir, pela oportunidade de estudo e de aprendizado. A todos os amigos queridos da Sociedade Espírita e Filantrópica Irmã Francisca pelo carinho, atenção e apoio.

Agradeço à minha querida orientadora Dra. Ellen Hardy, da qual sempre carregarei lições para toda a vida. Ao Dr. Aníbal Faúndes pelas valiosas contribuições. À Silvana, Eliana e especialmente à Maria José pela amizade e apoio nos momentos difíceis, pelas fundamentais sugestões e contribuições que enriqueceram o trabalho. À Janice pela dedicação e valiosa ajuda. A todos do CEMICAMP pelo apoio em todos os momentos.

Agradeço à Margarete pela sua dedicação, presteza e amizade.

Agradeço à Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva, coordenadora da pós-graduação, por confiar no meu trabalho.

Agradeço a todos os pesquisadores que foram voluntários deste estudo pela atenção, respeito e disponibilidade a mim dispensados.

Agradeço a contribuição financeira da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp).

A todos que me acompanharam, direta ou indiretamente, em todas as etapas deste trabalho.

“A marcha da Ciência, nas suas etapas inumeráveis, é comparável a uma subida numa região de altas montanhas. À medida que o viajante escala as inclinações árduas, o horizonte se alarga em torno dele; os detalhes do plano inferior fundem-se no vasto conjunto, enquanto que ao longe abrem-se novas perspectivas. Quanto mais sobe, mais o espetáculo adquire amplitude e majestade. Assim, a Ciência, nos seus progressos incessantes, descobre a cada passo domínios ignorados”

Léon Denis

Sumário

Resumo	xv
Summary	xix
1. Introdução	21
1.1. Considerações Éticas.....	22
1.1.1. Beneficência e Riscos.....	22
1.1.2. Autonomia e Consentimento Livre e Esclarecido	24
1.1.3. Justiça	26
1.2. Necessidade de pesquisa em crianças.....	28
1.2.1. Ensaios clínicos de vacinas e medicamentos.....	29
1.3. Regulamentações sobre realização de pesquisas em crianças	30
2. Objetivos	35
2.1. Objetivo Geral.....	35
2.2. Objetivos Específicos	35
3. Sujeitos e Método	37
3.1. Desenho de Estudo	37
3.2. Seleção dos Sujeitos	37
3.2.1. Critérios de Inclusão	39
3.3. Tamanho Amostral	40
3.4. Variáveis.....	41
3.5. Coleta de dados	43
3.6. Processamento e análise dos dados	44
3.7. Considerações éticas	47
4. História Natural da Pesquisa.....	49
5. Publicações.....	53
5.1. Artigo 1	54
5.2. Artigo 2	80
6. Discussão.....	103
7. Conclusões.....	111
8. Referências Bibliográficas.....	113

9. Anexos	117
9.1. Anexo 1 – Carta-convite	117
9.2. Anexo 2 – Questionário autorrespondido	118
9.3. Anexo 3 – Carta-convite para a etapa qualitativa	124
9.4. Anexo 4 – Roteiro Temático	125
9.5. Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	127
9.6. Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	130

Resumo

Resumo: As crianças estão sujeitas a muitas das doenças de que sofrem os adultos e, muitas vezes, são tratadas com os mesmos medicamentos. Nos últimos 30 anos foram realizadas poucas pesquisas para se desenvolver medicamentos pediátricos. A medicina baseada em evidências tem sido ponto de referência de uma boa prática clínica. Entretanto, as crianças são excluídas dessa prática, uma vez que os tratamentos não foram cientificamente avaliados nesse grupo etário. A ausência de estudos pediátricos representa um dilema ético para o profissional responsável pela saúde dos menores, os medicamentos acabam sendo ministrados sem a garantia de serem adequados às necessidades de cada grupo etário. Estes profissionais não têm orientação oficial a respeito do melhor para as crianças: expô-las ao risco de tomar medicamentos não adequados ou ao risco de participar de um ensaio clínico. **Objetivo:** Conhecer a experiência e a opinião de docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras a respeito do desenvolvimento de ensaios clínicos, para avaliar fármacos e formas de administração em crianças. **Sujeitos e métodos:** Este estudo foi realizado em duas etapas: a primeira foi quantitativa de corte transversal, descritiva utilizando um questionário autorrespondido A

segunda foi qualitativa, utilizando entrevistas semi-estruturadas. Essa segunda etapa foi realizada para obter informações que permitissem a melhor compreensão do significado das informações obtidas inicialmente. Quantitativa: Os sujeitos do estudo foram docentes-pediatras das Faculdades de Medicina do Brasil. Foi enviada, por correio eletrônico, uma carta-convite personalizada explicando o objetivo do estudo e em anexo o questionário a ser autorrespondido. Realizou-se análise descritiva univariada que consistiu de tabelas de distribuição de frequências de todas as variáveis consideradas. Qualitativa: Para esta etapa foram convidados os docentes-pesquisadores que responderam ao questionário na Etapa Quantitativa e relataram que foram pesquisadores principais, nos últimos 24 meses, de um de ensaio clínico que incluiu voluntários que o pesquisador considerou crianças. Todos os pesquisadores que aceitaram o convite foram entrevistados pessoalmente através de uma entrevista semi-estruturada de questões abertas. Realizou-se a análise de conteúdo. **Resultados:** Dos 89 docentes-pediatras que responderam ao questionário, 31 relataram que nos últimos 24 meses tinham sido pesquisador principal de um ensaio clínico pediátrico. Entretanto, apenas 58% das pesquisas referidas correspondiam a um ensaio clínico segundo definido para esta pesquisa. Foi detectado que as opiniões dos docentes-pediatras estavam em harmonia com as orientações internacionais existentes atualmente, apesar de ter sido identificado que dentre os docentes-pesquisadores não havia um conhecimento apurado das normas existentes no Brasil e das normas internacionais para a realização de ensaios clínicos na população pediátrica. Houve um consenso quanto à necessidade cada vez maior de se realizar ensaios clínicos para essa população e,

consequentemente, da necessidade de se regulamentar esse tipo de pesquisa no Brasil. **Conclusões:** Com uma regulamentação nacional que as crianças e adolescentes do Brasil poderão ter uma possibilidade de garantir seus direitos, como a proteção de sua integridade física, emocional e social. Como também o acesso a novas tecnologias que atendam às suas reais necessidades.

Palavras-chave: criança, ensaio clínico, ética, medicamento pediátrico.

Summary

Abstract: Children are subjected to many of the diseases adults suffer from, and most of the times they are treated with the same medication. In the past 30 years there have been conducted few researches to develop pediatric medication. The medicine based on evidence has been a reference point of a good clinical practice. However, children are excluded of this practice once the treatments haven't been scientifically tested in this age group. The lack of pediatric studies represent an ethical dilemma for the professional responsible for the children's health, because the medication ends up being administered without the guarantee that they are appropriate for the needs of each group. These professionals don't have professional official orientation in respect of the best for the children's: expose them to the risk of taking medicine that are not appropriate or to the risk of participating in a clinical study. **Objective:** To find out about the experience and opinion of professors from Neonatology and Pediatric Departments of Brazilian Medical Schools in respect of clinical trials developments to evaluate medicine and administration methods in children. **Subjects and methods:** this study was conducted in 2 stages: the first was quantitative and in a transversal cut and descriptive, using a self responded questionnaire. The second was qualitative, using semi-structured interviews. This second stage was developed to obtain information that permitted the best understanding of the information's meaning obtained initially. QUANTITATIVE:

The study's subjects were pediatrics professors of Brazil's Medical School. A personalized invitation letter was sent, via e-mail, explaining the objective of the study and the questionnaire was attached. The unvaried descriptive analysis consisted of frequency distribution tables of all the considered variants. QUALITATIVE: For this stage, the research professors were invited to respond to the questionnaire in the Quantitative Stage and they reported they had been the main researchers, over the past 24 months, of a clinical trial that included volunteers that the researcher took children into account. All the researchers who accepted the invitation were interviewed in person, through a semi-structured interview of open questions. The content analysis was performed. **Results**: From the 89 pediatrics professors who responded to the questionnaire, 31 reported that over the past 24 months they had been the main researchers of a pediatric clinical trial. However, only 58% of the reported surveys corresponded to a clinical trial according to the one defined for this survey. It has been detected that the pediatric professors opinions were in harmony with the international orientation that exists nowadays, even though it had been discovered that among the pediatric professors there was no accurate knowledge of the existing norms in Brazil and the international norms for the conduction of clinical trials in the pediatric population. There was an agreement concerning the increasing need of carrying out clinical trials for this population and consequently the need of regulating this kind of research in Brazil. **Conclusions**: With a national regulation that children and adolescents from Brazil will have a possibility of guaranteeing their rights, as well as their social, emotional and physical integrity protection. And also the access to new technologies that suit their real needs.

Keywords: children, clinical trial, ethics, pediatric medication.

1. Introdução

As crianças estão sujeitas a muitas das doenças de que sofrem os adultos e, muitas vezes, são tratadas com os mesmos medicamentos. Nos últimos 30 anos foram realizadas poucas pesquisas para se desenvolver medicamentos pediátricos (1). Segundo a *American Academy of Pediatrics* (2) 20% das drogas prescritas nos Estados Unidos foram testadas em crianças e uma pequena porcentagem do total de medicamentos aprovados possui recomendação pediátrica na bula. Na França, 30% dos medicamentos prescritos foram estudados em crianças (3).

Na União Europeia, 50% dos medicamentos utilizados em crianças hospitalizadas não possuem recomendação na bula para uso pediátrico, elevando-se em 90% nas unidades neonatais (4, 5). Entretanto, cerca da metade dos novos medicamentos introduzidos no mercado europeu são utilizados tanto para crianças quanto para adultos (3). Até o momento não foram encontradas informações sobre a porcentagem de medicamentos, à venda no Brasil, que foram testados em crianças no país.

1.1. Considerações Éticas

O Relatório Belmont (6)¹ cita três princípios éticos a serem respeitados: beneficência, justiça e respeito à pessoa². Tratando-se de ensaios clínicos em crianças, deve-se prestar atenção especial às questões éticas porque os menores são vulneráveis em relação aos adultos devido a sua imaturidade e dependência; por isso a aplicação dos princípios requer uma apreciação criteriosa (1).

Pode-se definir vulnerabilidade quando a capacidade de uma pessoa de julgamento ou tomada de decisões estão comprometidas ou não podem ser exercidas, em virtude de alguma incapacidade ou situação na vida (8). No Brasil, os menores de 18 anos são considerados legalmente incapazes (9)

1.1.1. Beneficência e Riscos

Os princípios da beneficência e da não maleficência ressaltam que, em qualquer pesquisa envolvendo seres humanos, os benefícios individual e coletivo devem ser maximizados e os possíveis danos devem ser mínimos. Logo, é preciso remeter à noção de risco envolvida em toda pesquisa, seja ele psicológico e/ou físico. No caso de crianças, o pesquisador deve atentar para que os riscos e/ou desconfortos causados por suas intervenções não sejam maiores que os presentes

¹ Em 1972, a sociedade norte-americana tomou conhecimento do estudo Tuskegee. Em consequência disso foi criada, em 1974, a "Comissão Nacional para a Proteção de Sujeitos Humanos nas Pesquisas Biomédicas e Comportamentais", o resultado do trabalho dessa Comissão foi o Relatório Belmont.

² Segundo Beuchamp e Chidress, é necessário diferenciar a beneficência da não maleficência, ou seja, beneficência é uma ação feita tendo em vista o benefício para o indivíduo e, o princípio da não-maleficência significa não causar dano intencional (7).

no contexto do cuidado da saúde (10). Os riscos, aos quais serão submetidas as crianças, devem ser analisados tendo-se em vista suas consequências imediatas e diretas em cada sujeito (1).

Foi realizada uma pesquisa com pais de crianças que participaram como sujeitos de um ensaio clínico para analisar como eles ponderam benefícios e riscos em relação à participação de seus filhos. Os benefícios por eles levantados foram, dentre outros, oportunidade de acesso a novos tratamentos, profissionais de saúde mais capacitados e oportunidade de auxiliar outras pessoas. Os riscos relatados foram os potenciais efeitos colaterais e o temor de, em estudos duplo-cegos, submeterem-se ao tratamento menos eficaz (10). A *American Academy of Pediatrics* (AAP) define risco em pesquisa pediátrica como algo que gera, por exemplo, “desconforto, incômodo, dor, separação dos pais ou familiares próximos, efeitos no crescimento ou desenvolvimento dos órgãos”, dentre outros (2). A AAP ressalta que falta especificidade nas definições de risco existentes nas leis federais (norte-americanas) e, devido a essa razão, elaborou sua própria classificação de risco (comentada acima) no que concerne às crianças como voluntárias. Alerta também para a necessidade de os procedimentos serem os menos invasivos possíveis.

Para a AAP, estudos que não promovam benefícios (individuais e coletivos), mesmo envolvendo risco mínimo, não devem ser realizados em crianças apesar de considerar que as mesmas correm mais riscos com a ausência de estudos que atendam suas necessidades específicas do que em participar de pesquisas (2). Como consequência da falta de pesquisas, em 1902, nos Estados Unidos,

muitas crianças morreram contaminadas pela vacina de difteria. Já em 1937, 105 pacientes – incluindo 34 crianças – morreram após tomar um antibiótico.

1.1.2. Autonomia e Consentimento Livre e Esclarecido

Outro princípio a ser considerado é o do respeito à pessoa, que engloba a questão da autonomia e da obtenção do consentimento informado. Segundo o Código de Nuremberg (11), é absolutamente necessário que o sujeito de pesquisa forneça o consentimento para a sua participação, o que exclui as crianças como voluntárias, uma vez que são legalmente incapazes de dar seu consentimento. Entretanto, a Declaração de Helsinque (12) alterou essa questão, permitindo a participação dos menores com o consentimento dado pelos pais ou responsáveis. Devido à limitada capacidade cognitiva da criança para compreender a complexidade de uma pesquisa, o consentimento deve ser dado pelos seus pais ou responsáveis legais (1,13).

Segundo a AAP (2), em caso de pesquisa não terapêutica o consentimento deve ser dado por **ambos** os pais ou pelo responsável legal, e a criança deve assentir (*assent*) na medida de sua capacidade. Em diversos documentos foram encontrados os termos *consent* e *assent* com um significado prático diferente, porém no Brasil não existe essa diferenciação prática (14). *Consent* (consentimento) significa que o consentimento é dado por indivíduos considerados legalmente capazes. Já os indivíduos legalmente incapazes dão o “*assent*” (assentimento) juntamente com “*consent*” do seu responsável legal.

No Brasil, não há a distinção entre consentimento e assentimento. Entretanto, o Código Civil versa a respeito da capacidade legal do indivíduo. Os artigos 3º e 4º dividem os menores em dois grupos segundo sua incapacidade. O primeiro grupo inclui os menores de 16 anos, que são considerados absolutamente incapazes (Artigo 3º, I). Esses indivíduos devem ser representados em seus atos da vida civil. Isso significa que, de fato, quem pratica o ato, é o representante legal do menor. O grupo dos indivíduos assistidos é formado pelos maiores de 16 e menores de 18 anos de idade (Artigo 4º, I), que são classificados como relativamente incapazes. As pessoas que se encontram nesse grupo devem ser assistidas em seus atos. Ou seja, o menor pratica e participa do ato, mas assistido pelo seu representante legal (9).

Obter o “assentimento” da criança é um avanço importante para garantir o princípio do respeito à pessoa, assentir é o desejo expresso de participar da pesquisa (15), entretanto não tem poder de veto. Para se obter o assentimento não basta seguir o critério “idade”; aspectos como o desenvolvimento cognitivo do menor, capacidade da criança compreender as razões da pesquisa e entender em que consiste a sua participação devem ser avaliados. Nos Estados Unidos o assentimento não é necessário se o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) determinar que a intervenção ou procedimento (envolvidos na pesquisa) pode acarretar uma melhora, ou quando o benefício é importante para a saúde e bem-estar da criança (16), o que vem de encontro com a orientação dada pelo CIOMS.

1.1.3. Justiça

Inicialmente, após serem detectados os abusos cometidos com crianças em pesquisas, a preocupação da comunidade científica era exclusivamente com a proteção desse grupo e raramente esse grupo era incluído em estudos clínicos. Nas décadas de 1950 e 1960 era uma exceção obter o consentimento dos pais para pesquisas pediátricas (17). A partir da década de 1960, com a denúncia de Beecher (18), o enfoque alterou-se para a necessidade de obtenção do consentimento informado e, nos anos de 1970 a 1989 para a forma de obtê-lo. Atualmente, segundo Ross (19) o olhar da comunidade científica passou da ênfase nos princípios da não maleficência (proteção) e do respeito (consentimento informado) para o princípio da justiça (acesso).

O fato de as crianças correrem mais riscos com a inexistência de estudos que atendam às suas necessidades está intimamente relacionado ao princípio da justiça. Este princípio determina a equidade da distribuição de benefícios. Entretanto, Ross (19) aponta que, historicamente, devido aos abusos cometidos, a participação de crianças em pesquisas passou de uma liberdade total a uma grande restrição. Pode-se citar como exemplo que o primeiro teste da vacina para a varíola humana, realizado por Edward Jenner em 1768, foi em um menino inoculado com material proveniente de uma ordenhadeira que tinha varíola bovina. Em 1885, Louis Pasteur testou a sua vacina antirrábica em um menino. Em 1891, Carl Janson informou que sua pesquisa sobre varíola estava sendo realizada em 14 crianças órfãs, apesar de o modelo ideal ser em bezerros (20).

Em 1966, Henry Beecher publicou “*Ethics and Clinical Research*” (18) onde descreveu 22 protocolos de pesquisas, que segundo ele tinham problemas éticos. Quatro desses estudos envolviam crianças como sujeitos. Com essa publicação veio à tona a necessidade de proteção aos menores e uma significativa restrição aos ensaios clínicos realizados com crianças. Portanto, as pesquisas para testar novos fármacos ficaram estacionadas ou caminhando lentamente (comparando-se com o desenvolvimento dos medicamentos para adultos). Pode-se afirmar, portanto, que as crianças são órfãos terapêuticos, há um déficit de estudos em crianças, a maioria dos medicamentos e tratamentos são derivados de estudos em adultos (4). Ao perceber essa carência, a comunidade científica passou a concentrar-se no princípio bioético da justiça, ou seja, ao acesso dos menores às novas tecnologias (19).

Para que ocorra esse acesso, é fundamental a realização de pesquisas com crianças, uma vez que algumas enfermidades atingem apenas os menores e outras atingem tanto adultos quanto crianças, mas se manifestam de formas diferentes. Além disso, existem diferenças psicológicas e fisiológicas entre os dois grupos, as quais devem ser levadas em conta quando se trata da dosagem de medicamentos (21). O princípio da justiça exige que a criança partilhe de tratamentos adequados às suas necessidades e de novas tecnologias. Para isto tanto crianças doentes quanto sadias devem ser incluídas nos protocolos de pesquisas (2).

O código federal dos Estados Unidos da América determina que crianças saudáveis devem ser incluídas apenas em pesquisas que envolvam risco mínimo. Quando o estudo envolver alto risco, requer a “aprovação 407” (número da

seção), que necessita de aprovação do CEP; autorização do Departamento de Saúde e consulta a um grupo de especialistas (22).

1.2. Necessidade de pesquisa em crianças

Os ensaios clínicos devem ser realizados apenas com o objetivo de se obter conhecimento epidemiológico, de patogenia, prevenção, diagnóstico, cura ou alívio de doenças relevantes ou que tenham condições para as crianças. Elas não devem ser incluídas no protocolo apenas por interesse científico (22).

A população pediátrica representa um grande espectro que pode variar entre recém-nascidos pré-termo a adolescentes. A World Health Organization (23) classifica essa população em recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos a termo (0 a 28 dias), lactentes [*infants and toddlers*] (maior de 28 dias a 23 meses), criança (2 a 12 anos) e adolescentes (12 a 16 ou 18 anos – depende da região). Gill (24) faz outra divisão, embora afirme que é arbitrária, mas importante devido às diferenças corporais, imaturidade hepática e função renal, variação de absorção das drogas, distribuição e excreção.

Divide entre muito baixo peso ao nascer (menos de 28 semanas ou 750g), recém-nascidos prematuros (menos de 36 semanas), nascidos a termo (primeiros 27 dias), lactentes [*infants and toddlers*] (28 dias a três meses), criança pré-escolar (2 a 5 anos), criança na fase escolar (6 a 11 anos) e adolescente (12 a 16 ou 18 anos). No Brasil há a definição de faixa etária para criança e adolescente do

Estatuto da Criança e do Adolescente (24), que classifica criança de zero a 12 anos incompletos e adolescente de 12 anos completos a 18 anos incompletos.

1.2.1. Ensaios clínicos de vacinas e medicamentos

O desenvolvimento de ensaios clínicos nessa área envolve quatro fases. Na fase I os voluntários são pequenos grupos de seres humanos, em geral saudáveis. O objetivo é determinar a segurança e o “perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico” de um novo princípio ativo ou uma nova formulação. Na fase II são estudados poucos voluntários que possuem uma determinada enfermidade. Propõe-se “demonstrar a atividade e estabelecer a segurança em curto prazo do princípio ativo” e estabelecer as relações dose-resposta. Na fase III (ensaio clínico) utiliza-se uma quantidade de sujeitos grande e variada. O objetivo é determinar as relações risco/benefício existentes no princípio ativo e o seu valor terapêutico global (25).

Segundo o CIOMS (14) no desenvolvimento de vacinas, a terceira fase implica “avaliar de forma mais completa a segurança e a eficácia na prevenção de enfermidades, envolvendo um número maior de voluntários num estudo multicêntrico adequadamente controlado”. Para o ICH (26), antes de se realizar ensaios clínicos em crianças, deve-se atender alguns critérios. Para doenças que atinjam exclusivamente as crianças, devem ser realizados ensaios clínicos de fase 1 em adultos. Para doenças que são particularmente graves em crianças ou que têm um desenvolvimento diferente do que em adultos, ensaios pré-clínicos de fase 1 e 2 devem ser realizados em adultos. Ensaios clínicos em

crianças podem ser realizados para doenças que ocorrem tanto em adultos quanto em crianças, se o tratamento for limitado ou inexistente. Para doenças que atinjam tanto adulto quanto criança, que já possuem tratamento, os ensaios clínicos em crianças só devem ser realizados na fase três (4,5).

1.3. Regulamentações sobre realização de pesquisas em crianças

Apesar de as crianças desfrutarem do melhor interesse na história da medicina dos países desenvolvidos, elas ainda não são beneficiadas suficientemente pelos avanços da medicina. Os Estados Unidos da América está dedicado a legislar os ensaios clínicos pediátricos e, sob essa influência, a União Europeia e o Japão estão discutindo essas questões. Nos Estados Unidos a *Food and Drugs Administration* (27) e o *National Institutes of Health* (28) têm adotado algumas providências de incentivo à realização de estudos para o desenvolvimento de novas drogas para uso pediátrico.

Uma das normas do NIH exige que todas as pesquisas devem incluir crianças como voluntárias. Como consequência dessa norma, existe a exigência que todos os protocolos devem conter o item “Participação de Crianças”, explicando como será a mesma ou justificando a ausência delas. Para o NIH, quando um protocolo incluir crianças, deve conter as seguintes especificações, como faixa etária dos sujeitos e uma amostra adequada para que os resultados da pesquisa sejam confiáveis (28).

Segundo Kauffman (1), o efeito dessas iniciativas nos Estados Unidos da América foi aumentar a demanda por ensaios clínicos em crianças (desde a infância até a adolescência). Essa demanda tem desafiado a indústria farmacêutica, as regulamentações existentes e a comunidade de pesquisadores, pois o período da infância envolve diferentes idades e grandes mudanças físicas e psicológicas; por isso é necessário que o investigador modifique os métodos utilizados na pesquisa ou desenvolva novos. Como exemplo, pode-se citar a necessidade de elaborar novas técnicas para se realizar um exame, sendo necessária menor quantidade de sangue (21).

Na tentativa de reproduzir a realidade encontrada nos Estados Unidos, após cientistas do Reino Unido elaborarem um estudo que apresentou que dois terços das crianças tratadas nos hospitais recebiam medicamentos que não foram testados de acordo com sua faixa etária, a União Europeia criou uma lei que obriga a indústria farmacêutica testar medicamentos para serem utilizados na população pediátrica, mas aumenta para seis meses o período de aprovação de patente (como um período de proteção). Como esse tipo de estudo demanda mais tempo e custos (dentre outros motivos, pela vulnerabilidade e pela amplitude de faixa etária), algumas medidas foram tomadas como a criação de um fundo para financiamento e criação de centros de pesquisa especializados (29).

A AAP elaborou o “*Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations*” (2). O objetivo desse guia é orientar os estudos que testam fármacos para que haja uma real proteção de crianças envolvidas nos mesmos. Este guia afirma que devem ser feitos estudos para determinar a

eficácia, segurança, resposta do organismo e níveis tóxicos dos medicamentos em diferentes faixas etárias. Aponta para alguns aspectos que devem necessariamente ser considerados: o desenho do estudo deve prever o máximo benefício e o mínimo risco não apenas à população infantil, mas, também, para cada criança individualmente.

Em relação aos pesquisadores, o guia aponta que é essencial que tenham competência e uma conduta ética para garantir a proteção e a segurança das crianças. Sobre o papel de pais ou responsáveis legais, assinala a necessidade de existir uma frequente comunicação entre pais, criança e pesquisador. Ressalta que este tipo de pesquisa exige responsabilidade dos pesquisadores envolvidos, patrocinadores e CEPs, mas que as mesmas não devem impedir a realização destes estudos (2).

Dentre os documentos internacionais, as “Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres humanos” (14) contêm dois capítulos que se referem à participação de crianças em pesquisas: “13. Pesquisas de que participam pessoas vulneráveis” e o “14. Pesquisas de que participam crianças”. Esses capítulos indicam que os pesquisadores deveriam estudar grupos menos vulneráveis antes do que os mais vulneráveis. O capítulo 14, ao tratar sobre o consentimento informado, elabora a diferença entre “consentimento” e “assentimento” e o conceito de “objeção deliberada”. Entretanto, ressalta a possibilidade de não haver a autorização dos pais quando as crianças são maiores de 12 anos e casadas, grávidas, sem progenitores ou viverem independentemente. Segundo o Código Civil Brasileiro (9), essas situações resultam na emancipação do menor, o que o torna legalmente capaz.

Ainda, segundo o capítulo 14 das “Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres humanos” (14), se a criança tornar-se capaz para dar seu consentimento no decorrer da pesquisa, o pesquisador deve tentar obtê-lo para que continue participando e deve respeitar a sua decisão. Também salienta que quando um dos pais ou responsável autoriza a participação do menor no estudo pode observar a pesquisa (até onde seja razoável) para retirar seu consentimento se achar necessário. A pesquisa deve ser realizada em locais onde seja possível oferecer apoio psicológico e médico.

No Brasil, não foi encontrada uma orientação específica para realização de pesquisas clínicas pediátricas. Com relação à participação de crianças como sujeitos de pesquisa, a Resolução 196/96 (13) somente orienta como deve ser obtido o consentimento informado de integrantes de grupos vulneráveis e, cita crianças e adolescentes como participantes dos mesmos. A Resolução 196/96 exige que o consentimento seja fornecido pelos pais ou responsáveis legais.

A Resolução 251/97 (25), baseada na Resolução 196/96 e na Resolução do Grupo Mercado comum (GMC) nº 129/96 (30), relaciona-se a pesquisas com novos fármacos envolvendo seres humanos. Cita a participação de crianças ao referir-se à obtenção do consentimento informado: “quando a capacidade de autodeterminação do possível sujeito de pesquisa ainda não está desenvolvida.” Além disso, segundo a Resolução 251/97, cabe ao CEP “avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada” (25).

Atualmente, a medicina baseada em evidências tem sido ponto de referência de uma boa prática clínica. Entretanto, as crianças são excluídas dessa prática, uma vez que os tratamentos (em sua maioria) não foram cientificamente avaliados em crianças (22,31). Portanto, a ausência de estudos em crianças representa um dilema ético para o profissional responsável pela saúde dos menores, os medicamentos acabam sendo ministrados sem a garantia das doses serem adequadas às necessidades de cada grupo etário (infância-adolescência). Estes profissionais não possuem orientação oficial a respeito do melhor para as crianças: expô-las ao risco de tomar medicamentos não adequados ou ao risco de um ensaio clínico.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Conhecer a experiência e a opinião de docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras a respeito do desenvolvimento de ensaios clínicos, para avaliar fármacos e formas de administração em crianças.

2.2. Objetivos Específicos

- Conhecer o perfil de docentes-pesquisadores que realizam ensaios clínicos com crianças no Brasil;
- Identificar algumas características desses ensaios clínicos;
- Estudar o processo de obtenção do consentimento informado para esses ensaios clínicos;

- Identificar a opinião dos docentes sobre orientações contidas em documentos nacionais e internacionais, que se referem aos ensaios clínicos com crianças.

2.2.1 - Objetivos do artigo 1

- Identificar a realidade brasileira quanto ao desenvolvimento de ensaios clínicos com crianças.
- Avaliar a experiência de docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras com o desenvolvimento de ensaios clínicos para avaliar fármacos, procedimentos e formas de administração em crianças.

2.2.2 – Objetivos do artigo 2:

- Identificar a opinião dos docentes-pediatras sobre orientações contidas em documentos nacionais e internacionais, que se referem aos ensaios clínicos com crianças.

3. Sujeitos e Método

3.1. Desenho de Estudo

Este estudo foi realizado em duas etapas: a primeira foi quantitativa de corte transversal, descritiva. A segunda foi qualitativa, utilizando entrevistas semi-estruturadas. Esta segunda etapa foi realizada para obter informações que permitissem a melhor compreensão do significado das informações obtidas inicialmente.

3.2. Seleção dos Sujeitos

I – Etapa Quantitativa

Primeiramente foi feito um levantamento de todas as faculdades de medicina do Brasil através do *site*³ do Conselho Federal de Medicina (CFM) e do *site* do Ministério da Educação (MEC). Foram identificadas 157 faculdades

³ Optou-se por não traduzir a palavra *site* para o Português, haja vista que se trata de um verbete reconhecido no dicionário Houaiss (32) de língua portuguesa. Segundo o mesmo, *site*: [ing; pl: sites]s..m INF endereço na internet que pode conter textos, gráficos e informações em multimídia.

em 2005. Localizaram-se os *sites* dessas faculdades e nos mesmos foram procurados os nomes e endereços eletrônicos dos docentes que trabalhavam nos departamentos de pediatria e/ou neonatologia, que neste texto estão referidos como docentes-pediatras⁴.

Foi tentado um primeiro contato, através de correio eletrônico (*e-mail*),⁵ com os docentes identificados em cada uma das faculdades. Para isso foi enviada uma carta convidando-os a participar da pesquisa (Anexo 1) e foi solicitado, aos que concordaram, que respondessem ao questionário anexado (Anexo 2) e o devolvessem à investigadora⁶.

II – Etapa Qualitativa

Para selecionar os docentes-pesquisadores a serem entrevistados para esta etapa procedeu-se da seguinte forma: a) Os questionários recebidos na etapa quantitativa foram separados em dois grupos: 1) questionários preenchidos por docentes que cumpriram os critérios de inclusão para a etapa qualitativa e 2) questionários de docentes que não cumpriram os critérios. Os docentes do Grupo 1 foram classificados por região do país:

Sul	Sudeste	Centro-Oeste	Nordeste	Norte
2	26	1	0	2

⁴ Todos os sujeitos que responderam ao questionário

⁵ Será utilizada tanto o termo em português, quanto o termo em inglês, haja visto se tratar de um verbete reconhecido no dicionário Houaiss (32) de língua portuguesa. Segundo o mesmo, *site*: [ing; pl: e-mails] s.m correio eletrônico.

⁶ Para fazer a diferenciação correta a palavra investigadora será utilizada em relação à autora da tese. A palavra pesquisador será utilizada para os sujeitos deste estudo.

Em seguida foram avaliadas as respostas que cada um deles deu às perguntas feitas na Seção 4 do questionário (considerações éticas a respeito da participação de crianças em ensaios clínicos). Cada resposta valeu 1 se correta e 0 se incorreta, segundo as especificações dos documentos consultados (2, 13, 14, 28). A soma desses pontos indicou a “adequação” ética de cada pesquisador.

Posteriormente a intenção era selecionar (33) quatro docentes-pesquisadores de cada região para serem entrevistados, sendo dois dos que obtiveram a maior pontuação e dois a menor. Entretanto, apenas na região Sudeste havia mais de quatro docentes-pesquisadores que cumpriam os critérios. Portanto, decidiu-se entrevistar todos os docentes-pesquisadores que aceitaram o convite para participar da etapa qualitativa, independentemente da adequação.

Após a seleção dos sujeitos foi realizado um contato via *e-mail* enviando-se uma nova carta-convite (Anexo 3) para explicar que seria feita uma visita para entrevistá-los. Dos 31 que responderam ter realizado um ensaio clínico, 10 aceitaram, e foram marcados o dia e local onde seria feita a entrevista. Um dos dois docentes-pesquisadores do Sul recusou-se a participar, bem como outros do Sudeste, e uma docente-pesquisadora do Centro-Oeste não foi encontrada.

3.2.1. Critérios de Inclusão

- Ter respondido ao questionário na Etapa Quantitativa.
- Ter relatado que foi pesquisador principal, nos últimos 24 meses, de um ensaio clínico que incluiu voluntários que o pesquisador considerou crianças.

3.3. Tamanho Amostral

I – Etapa Quantitativa

Foram convidados a participar 716 docentes-pediatras que trabalhavam em 157 faculdades de medicina brasileiras, identificadas através do *site* do Ministério de Educação e do Conselho Federal de Medicina⁷. Houve 89 questionários respondidos. O convite foi enviado por correio eletrônico e 91 mensagens retornaram por endereço inexistente, restando 625 docentes-pediatras como o número máximo que recebeu a carta-convite. Houve 499 *e-mails* sem resposta e 37 recusas oficiais, totalizando 20% de respostas, com 14% dos questionários respondidos.

Essa porcentagem de resposta, apesar de pequena, está de acordo com outras pesquisas do mesmo gênero. Um estudo realizado com o objetivo de investigar o retorno desse tipo de pesquisa (questionários via correio eletrônico) obteve o retorno de 30% (incluindo envio através de correio tradicional). O mesmo cita que Alreck⁸, *apud* Pinheiro e Bento (34), parte de uma taxa de 30% como sendo uma taxa de retorno rara. Para este autor uma taxa normal oscila entre 5% a 10% (34).

II – Etapa Qualitativa

Para a etapa qualitativa foram entrevistados dez docentes-pesquisadores que relataram ter desenvolvido um ensaio clínico nos 24 meses anteriores ao estudo.

⁷ Ministério da Educação: <<http://www.educacaosuperior.inep.gov.br>>.

Conselho Federal de Medicina: <<http://www.portaldomedico.org.br>>

⁸ Alreck, Pamela, & Seetle, Robert (1995). *Survey research handbook* (2ª ed.). USA: Richard D. Irwin.

3.4. Variáveis

São apresentadas as variáveis que foram estudadas, com suas respectivas definições e categorias. Todas as informações foram fornecidas pelos participantes.

Características dos participantes.

- Escolaridade – maior grau de estudo completado: superior completo; especialização; mestrado; doutorado; pós-doutorado.
- Sexo – distinção entre homem e mulher: feminino; masculino.
- Profissão – ofício exercido pelo docente: médico (a); farmacêutico (a); dentista.
- Tempo de atuação na área da pesquisa – número de anos que o docente-pesquisador trabalha com investigações científicas: 0; < 1 ano; $\geq 1 < 5$ anos; $\geq 5 < 10$ anos; ≥ 10 .
- Publicações - número total de artigos publicados pelo docente em revistas científicas: 0, $\geq 1 \leq 4$; $\geq 5 \leq 21$.
- Congressos – participação em congressos científicos, com apresentação de trabalho durante os últimos 12 meses: sim, não.

Características do estudo desenvolvido nos últimos 24 meses.

- Desenho do estudo = tipo de pesquisa: ensaio clínico, outro.
- Tamanho amostral = número de participantes incluídos na pesquisa dos docentes-pesquisadores: até 50; $\geq 51 \leq 100$; $\geq 101 \leq 150$; $\geq 151 \leq 200$ e > 200 .

- Idade dos sujeitos = faixa etária das crianças durante a pesquisa de cada docente-pesquisador: meses, anos, meses e anos, outro.
- Agência de financiamento = instituição que providenciou os recursos financeiros para o estudo: pública, indústria farmacêutica, ambos, nenhum.

Considerações éticas

- Responsável pela obtenção do Consentimento Informado = indivíduo que responde por obter o consentimento junto aos sujeitos da pesquisa: pesquisador principal, outro pesquisador da instituição, enfermeira, secretária da instituição, outra pessoa.
- Treinamento = capacitação do responsável por obter o consentimento informado: sim, não.
- Explicações orais = foram fornecidas informações verbais sobre a pesquisa para o possível sujeito: sim, não, às vezes.
- Termo de consentimento livre e esclarecido = uso de documento escrito utilizado para fornecer informações sobre a pesquisa: sim, não.
- Leitura do termo de consentimento = pessoa(s) que leu (leram) as informações escritas: somente o pesquisador principal; somente os pais ou responsáveis; somente a criança; combinações das categorias anteriores.
- Indivíduos que receberam explicações orais – pessoa(s) para quem as informações foram dadas: apenas um dos pais (pai **ou** mãe); ambos os pais (pais **e** mãe); responsável legal; criança; um dos pais (pai **ou** mãe) e a criança; ambos os pais (pais **e** mãe) e a criança; responsável legal e a criança.
- Momento em que foi outorgado o consentimento informado – ocasião em que os pais ou responsáveis e/ou a criança aceitaram a

participação na pesquisa: após leitura do termo de consentimento; outra ocasião.

- Assinatura do termo de consentimento = indivíduo(s) que assinou (aram) o termo: apenas um dos pais (pai **ou** mãe); ambos os pais (pais **e** mãe); responsável legal; criança; um dos pais (pai **ou** mãe) e a criança; ambos os pais (pais **e** mãe) e a criança; responsável legal e a criança.
- Assinatura do pesquisador principal = O termo foi assinado pelo pesquisador responsável: sim, não.

3.5. Coleta de dados

I – Etapa Quantitativa

Os dados foram obtidos através de um questionário autorrespondido, elaborado pela pesquisadora principal (Anexo 2). Cada questionário foi acompanhado da carta-convite (Anexo 1) com explicações sobre o estudo, convidando a pessoa identificada a participar. Foi solicitado que o questionário fosse respondido e devolvido até 15 dias após tê-lo recebido. Foi realizado novo contato com os pesquisadores que não responderam para saber se receberam o material. Nos casos em que o docente não respondeu, o procedimento foi repetido por até duas vezes. Foi considerado que se recusaram a participar os que não responderam após três tentativas.

II – Etapa Qualitativa

A técnica empregada para obtenção das informações foi uma entrevista semi-estruturada, de questões abertas contidas em um roteiro temático. Essa

técnica contempla a alteração da ordem dos assuntos do roteiro de entrevista e também permite que o entrevistador solicite o prolongamento da fala do entrevistado, caso sinta necessidade (34, 36).

Para a coleta de dados foi utilizado um roteiro temático (Anexo 4) elaborado pela pesquisadora principal após a análise dos dados quantitativos. As perguntas do roteiro foram construídas a partir da necessidade de maior aprofundamento em alguns assuntos. Os dados foram obtidos entrevistando cada sujeito uma única vez. A entrevista foi realizada pessoalmente pela investigadora. Para que houvesse a garantia do registro completo e correto das informações, dado o tipo de entrevista, elas foram gravadas.

3.6. Processamento e análise dos dados

I – Etapa Quantitativa

Todos os questionários respondidos foram impressos e revisados pela investigadora para verificar a sua consistência e, quando necessário, foi feito novo contato com a(s) pessoa(s) para esclarecer eventuais dúvidas.

Em seguida as informações obtidas foram duplamente digitadas, por dois digitadores, e a análise de consistência inicial foi elaborada no módulo Validate do Epi Info 6.04d. Após verificação e correção dos bancos de dados, esses foram exportados para o *software* SPSS v.11.5, por meio do qual a análise foi realizada. Após o término da digitação e consistência dos bancos de dados, foi

feita análise descritiva univariada, que consistiu de tabelas de distribuição de frequências de todas as variáveis consideradas.

II – Etapa Qualitativa

Foi realizada uma análise temática dos dados seguindo o modelo metodológico proposto por Patton (35). As entrevistas gravadas foram transcritas por uma pessoa e conferidas, em uma segunda leitura, pela investigadora. Os textos correspondentes à transcrição das entrevistas gravadas foram inseridos no programa computacional *The Ethnograph version 5.0* (37). Para identificar as unidades de significado nas falas dos participantes, realizou-se uma leitura das transcrições em busca de temas significativos. A partir disso, foi definido um esquema de categorias de análise, cada qual subdividida em alguns códigos. Com base nesse esquema, cada entrevista foi lida novamente e a cada porção do texto foi atribuído um código, conforme o seu conteúdo. Finalmente, cada conjunto de textos, correspondente a cada código nas diferentes entrevistas, foi lido e feita a análise temática do conteúdo, com base nos objetivos do estudo e no referencial teórico (37, 38).

A – Categorias de análise

Temas	Subtemas
Garantia da autonomia das crianças enquanto sujeito de pesquisa	–
Conhecimento a respeito das normas brasileiras para realizar ensaios clínicos em crianças	<ul style="list-style-type: none"> • Conhecimento a respeito do conteúdo da Resolução 196/96 em relação a ensaios clínicos em crianças; • Opinião sobre a satisfação em relação à Resolução 196/96: ela satisfaz as necessidades éticas para realização de ensaios clínicos em crianças; • Opinião a respeito da necessidade de existirem normas para a realização de ensaios clínicos em crianças • Opinião sobre o estabelecimento de normas semelhantes ao NIH no Brasil
Cuidados éticos em elaborar um protocolo de pesquisa para realizar ensaios clínicos em crianças	<ul style="list-style-type: none"> • Justificativa ética para realização de ensaios clínicos com crianças benefício direto para o sujeito • Competência do pesquisador para realizar o ensaio clínico com crianças • Cuidados especiais em relação a procedimentos realizados durante os ensaios clínicos • Opinião do pesquisador a respeito da relação risco-benefício nos ensaios clínicos pediátricos • Ocasões em que a criança é vulnerável e não decide
Dificuldade de aprovação do protocolo de ensaio clínico em crianças no CEP	–
Opinião do pesquisador sobre o que é mais satisfatório: expor a criança ao risco de participar de um ensaio clínico ou de tomar medicamentos não adequados	–
Dúvidas expressadas pelo pesquisador ao encerrar a entrevista	–
Dificuldade apresentada pelo pesquisador para obter financiamento para pesquisa	–
Conhecimento do pesquisador a respeito de documentos que definam idade para ensaios clínicos pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Idade que o pesquisador considera adolescente • Idade que o pesquisador considera criança
Importância de realizar ensaios clínicos pediátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Realidade brasileira a respeito da realização de ensaios clínicos com crianças
Opinião do pesquisador a respeito da maneira de obtenção do consentimento informado	<ul style="list-style-type: none"> • Opinião do pesquisador a respeito do Consentimento informado da criança • Dificuldade em obter o consentimento informado • Relação entre idade da criança e o consentimento informado • Conhecimento do pesquisador a respeito da objeção deliberada • Opinião do pesquisador a respeito da objeção deliberada • Pessoas a quem o processo de consentimento informado é dirigido • Casos onde não é necessária a autorização dos pais ou responsáveis

3.7. Considerações éticas

Para a realização da pesquisa foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196/96 (13). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp - Processo 800/2005 (Anexo 5).

Para a etapa quantitativa não houve um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a ser assinado. As pessoas foram convidadas a participar voluntariamente e foram esclarecidas a respeito da pesquisa através da carta-convite (Anexo 1), em que se lhes assegurou a manutenção do sigilo e da confidencialidade. O fato de a pessoa responder ao questionário foi entendido como seu consentimento (39). Na etapa qualitativa foi utilizado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) elaborado pela pesquisadora principal (Anexo 6) e que foi assinado por todos os participantes.

4. História Natural da Pesquisa

Várias dificuldades como: identificar nome e endereço eletrônico de docentes-pediatras, localizar pesquisadores que realizassem ensaios clínicos pediátricos, entre outras citadas, foram enfrentadas ao longo deste estudo. Inicialmente foi necessário saber se eram realizados ensaios clínicos com crianças no Brasil, quem realizava e em que localidade. Primeiramente contatou-se a Sociedade Brasileira de Pediatria através do seu *site*⁹ e via telefone para localizar essa informação, mas não houve nenhum retorno. Também a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foi contatada em busca dessa informação, mas também não houve resposta. Optou-se, portanto, por procurar essas informações nas faculdades de medicina, pois as mesmas são responsáveis por grande porcentagem das pesquisas realizadas no Brasil.

Foi realizado um levantamento das faculdades de medicina do Brasil no *site* do Ministério da Educação (MEC) e do Conselho Federal de Medicina (CFM), verificando-se que as listas fornecidas eram diferentes. Logo, uma lista única foi

⁹ <http://www.sbp.com.br/>

preparada, contendo os nomes de todas as faculdades de medicina e dados como endereço, telefone e página na Internet. Iniciou-se a investigação dos *sites* dessas faculdades na Internet, com o objetivo de encontrar o nome e *e-mail* dos docentes pediatras. Entretanto, muitas faculdades não possuíam *site*, ou se os possuíam, estavam desatualizados. Muitas vezes foi difícil – até impossível – localizar as informações das faculdades de medicina que pertenciam a universidades, pois, no *site* das universidades encontravam-se informações gerais e não havia dados específicos das faculdades de medicina.

Após a localização das faculdades de medicina, teve início a busca de informações sobre os docentes pediatras nos Departamentos de Pediatria. Entretanto, algumas vezes não havia Departamento de Pediatria. Algumas vezes foram encontradas informações sobre os Departamentos de Pediatria, mas não os nomes dos docentes. Outras vezes encontraram-se os nomes de todos os docentes da universidade, sem especificar a qual faculdade ou departamento pertenciam. Localizar o e-mail dos docentes foi outra grande dificuldade! Foi necessário telefonar para as faculdades, contatar secretários ou coordenadores e pedir as informações. Muitas vezes as pessoas foram extremamente solícitas e dispostas a ajudar; no entanto, de outras obteve-se o silêncio como resposta. Os *sites* foram vasculhados exaustivamente. Várias ligações foram feitas para as faculdades, nos casos em que os dados procurados não se encontravam na Internet. No entanto, essa etapa que deveria ter durado aproximadamente um mês acabou por estender-se em quase seis meses.

Após a obtenção das informações, os docentes foram convidados a participar da pesquisa através de um *e-mail* personalizado que incluía o questionário como anexo. Esse *e-mail* era composto de uma carta-convite nominal ao docente, explicando os objetivos do estudo e convidando-os. Porém, a maioria dos *e-mails* enviados retornou por endereço inexistente ou por caixa postal cheia. Nesses casos foram realizados novos contatos com as faculdades na tentativa de encontrar os endereços corretos, o que nem sempre foi possível. De posse dos endereços aparentemente corretos, ou quando as caixas postais estavam cheias, foram feitas até duas novas tentativas de contato via endereço eletrônico. O índice de resposta do questionário foi 20%. Ou seja, além de não ter conseguido entrar em contato com muitos docentes por falta de informações, de ter muitos endereços inexistentes, dos 625 docentes que teoricamente receberam o questionário, 499 simplesmente não responderam e 37 responderam e recusaram-se a participar.

Terminada esta etapa quantitativa, iniciou-se a etapa qualitativa. Primeiro, foi preciso selecionar os docentes pesquisadores que seriam entrevistados pessoalmente, mas foi descoberto que havia um número menor que o previsto. Deveriam ser entrevistados 20 pesquisadores, sendo quatro de cada uma das cinco regiões geográficas do Brasil. Entretanto, apenas na região Sudeste havia pelo menos quatro docentes pesquisadores que cumpriam os critérios de inclusão. Nas outras havia menos de quatro ou nenhum. Por sugestão da banca de qualificação, decidiu-se entrevistar todos os pesquisadores que aceitaram o convite para participar da etapa qualitativa. Havia o total de 26 da região

Sudeste, porém apenas sete foram entrevistados. Os demais não participaram por diferentes motivos: não responderam ao novo convite ou recusaram-se oficialmente por motivo de falta de tempo. Apesar das barreiras encontradas, as informações fornecidas pelos pesquisadores nessa etapa foram extremamente ricas, permitindo observar o problema dos ensaios clínicos com crianças por novos ângulos e novas perspectivas.

5. Publicações

Artigo 1 – **Ensaio clínico com crianças no Brasil.**

Guariglia F, Hardy E.

Artigo submetido à Revista de Saúde Pública.

Artigo 2 – **Opinião de docentes-pediatras e pesquisadores brasileiros sobre diretrizes éticas para ensaios clínicos com crianças**

Guariglia F, Hardy E.

Artigo submetido aos Cadernos de Saúde Pública.

5.1. Artigo 1

De: RSP [mailto:rspline@fsp.usp.br]

Enviada em: quarta-feira, 28 de outubro de 2009 12:48

Para: Ellen Hardy

Assunto: RSP - Confirmação do recebimento de artigo



Prezado(a) Senhor(a) Ellen Hardy ,

Acusamos o recebimento do artigo “Ensaio clínico com crianças no Brasil”, enviado para análise na Revista de Saúde Pública, com vista a possível publicação. O artigo está registrado sob o protocolo nº 1736.

Para acompanhar o processo de avaliação, acesse o endereço www.fsp.usp.br/rsp

Atenciosamente,

Secretaria RSP

Ensaio clínico com crianças no Brasil

Pediatric clinical trials in Brazil

Ellen Hardy¹

Fabiana Guariglia²

1. Professora Associada – Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

2. Aluna de pós-graduação em nível de doutorado - Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – Unicamp

Correspondência para

Ellen Hardy

Caixa Postal 6181

CEP 13083-970 – Campinas SP

hardy@unicamp.br

Projeto de pesquisa financiado pela FAPESP – Processo 05/60517

Resumo

Objetivo: descrever a experiência de pesquisadores pediatras com a realização de ensaios clínicos com crianças no Brasil. **Métodos:** Realizou-se um estudo descritivo com abordagem quantitativa e qualitativa. Foram identificados 716 docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras, que foram localizados a partir das páginas *on-line* das faculdades, e lhes foi enviada uma carta-convite personalizada e um questionário a ser autorrespondido. Uma parte (91) das mensagens retornou por endereço inexistente, 37 docentes recusaram-se a participar, e 89 (14%) responderam o questionário. **Resultados:** Apenas 17 dos 89 docentes que responderam o questionário referiram ter desenvolvido, nos 24 meses anteriores, algum ensaio clínico para avaliar fármacos, procedimentos e/ou formas de administração em crianças; nove pesquisadores tinham concluído doutorado e seis pós-doutorado ou livre-docência; em média, haviam publicado 6,5 artigos científicos nos 12 meses anteriores. Cinco dos ensaios clínicos referidos não receberam qualquer financiamento para sua realização. A faixa etária das crianças variou bastante, incluindo desde recém-nascidos até adolescentes. Em todos os estudos referiu-se obtenção de consentimento de um responsável através de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); em 12 casos o TCLE foi assinado apenas por um dos pais ou pelo responsável legal; em quatro ensaios foi assinado tanto por um dos pais ou responsável quanto pela criança que participava do estudo. Nas entrevistas semi-estruturadas, os pesquisadores enfatizaram a falta de apoio financeiro para desenvolver ensaios clínicos com crianças, e a ausência de normas explícitas para a realização dessas pesquisas no Brasil. **Conclusões:** Assim como

em outras partes do mundo, no Brasil parece haver ainda um longo caminho a percorrer para que se alcance um desenvolvimento adequado na realização de ensaios clínicos com crianças, incluindo a formação de pesquisadores e a existência de incentivo e apoio a esse tipo de pesquisas.

Descritores: ensaios clínicos como assunto; menores; bioética.

Abstract

Objective: To describe the experience of pediatric researchers with clinical trials involving children in Brazil. **Methods:** A descriptive study with quantitative and qualitative approach was carried out. Subjects were 716 academicians in Pediatric or Neonatology Departments of the Brazilian Medical Schools. They were identified through colleges' web pages, and they were sent a personalized invitation letter and a questionnaire to be self-administered. A portion (91) of the messages returned by non-existent address, 37 academicians refused to participate, and 89 (14%) answered the questionnaire. **Results:** Only 17 of the 89 academicians who answered the questionnaire reported having carried out in the preceding 24 months a clinical trial to test drugs, procedures and / or forms of administration in children. Among them, nine researchers had a doctoral degree and six had a post-doctoral degree. On average, these researchers had published 6.5 scientific papers in the previous 12 months. Five of these 17 trials did not receive any funding. The age of participant children varied widely, ranging from newborns to adolescents. Researchers referred that in all studies the subjects assent was

obtained through an Informed Consent Form (ICF) and in 12 cases ICF was signed by only one parent or legal guardian; in four trials this document was signed by both a parent or guardian and the child who participated in the study. In semi-structured interviews, the researchers emphasized the lack of financial support to develop clinical trials with children, and the absence of explicit rules for carrying out such studies in Brazil. **Conclusions:** As in other regions of the world, in Brazil there is still a long way towards reaching a satisfactory development in clinical trials with children, including the training of researchers and the existence of incentives and support for this kind of research.

Keywords: Clinical trials as a topic; minors; bioethics.

Introdução

Em 1968, Shirkey referiu-se às crianças como “órfãos terapêuticos”, porque os medicamentos utilizados para elas haviam sido pouco estudados. As razões para isso incluíam a complexidade dos ensaios clínicos necessários, barreiras éticas, o baixo retorno financeiro de tais pesquisas e a pressuposição de que as crianças responderiam à medicação de forma semelhante aos adultos quando apresentassem as mesmas doenças ou condições de saúde.²³

Essa situação implica que, muitas vezes, as crianças recebem medicamentos em desacordo com as especificações de sua licença para utilização (*off label*), ou seja, prescritos em dosagem, formulação ou idades diferentes do indicado/autorizado na bula.^{27; 8; 7} De acordo com a *American Academy of Pediatrics*², até o início dos anos de 1990 a grande maioria das drogas aprovadas para potencial prescrição para crianças nos Estados Unidos não havia sido devidamente testadas em crianças, e uma pequena porcentagem do total de medicamentos aprovados possuía indicação pediátrica na bula. Estima-se que nas últimas duas décadas essa situação esteja se modificando, com expressivo incremento no desenvolvimento de medicamentos específicos para crianças e, embora não haja estatísticas disponíveis, acredita-se que milhares de crianças estejam participando de ensaios clínicos nos Estados Unidos.²⁶

Na Europa, de modo geral, cerca da metade dos novos medicamentos introduzidos no mercado europeu é utilizada tanto para crianças quanto para adultos¹⁶. No Reino Unido é comum a prescrição de drogas não licenciadas para uso pediátrico, ou licenciadas com outros parâmetros de prescrição, especialmente para crianças hospitalizadas. Para minimizar o impacto negativo dessa situação

sobre a saúde das crianças, têm sido adotadas várias medidas, entre elas o incentivo e suporte das agências de saúde para a realização de ensaios clínicos e outros estudos prospectivos bem desenhados com medicamentos para crianças.²⁷ Em 2008, o Parlamento Europeu¹ incluiu em suas diretrizes para as boas práticas clínicas das pesquisas com seres humanos, uma regulamentação ética relativa aos ensaios clínicos com crianças. Nesse documento se reconhece a vulnerabilidade da população pediátrica, mas se enfatiza a necessidade de realizar ensaios clínicos que permitam tornar acessíveis às crianças os tratamentos e medicamentos mais adequados às suas características e peculiaridades.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou em 2007 a estratégia denominada *Make Medicines Child Size*, que tem como objetivo estimular e acelerar a disponibilidade de medicamentos que sejam adequados para as crianças abaixo de 15 anos de idade. Essa iniciativa reconhece a importância da pesquisa clínica para o desenvolvimento de medicamentos e técnicas adequadas ao tratamento de crianças, ao mesmo tempo em que aponta a necessidade da clara definição de normas éticas compatíveis com a vulnerabilidade dessa população.²⁸

No Brasil não existe uma regulamentação específica para registro e uso de medicamentos em crianças e também não se identifica uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria, e dispõe-se de pouca informação sobre a realização de ensaios clínicos que tenham crianças como voluntários. Encontram-se na literatura alguns estudos que evidenciam a utilização de medicamentos não licenciados ou não padronizados para a faixa etária.^{15; 6; 21; 24; 25; 7}

Este artigo apresenta resultados de um estudo realizado no Brasil com o objetivo de descrever a experiência de pesquisadores pediatras com a realização de ensaios clínicos com crianças.

Sujeitos e Métodos

O estudo foi realizado em duas etapas: a primeira, quantitativa de corte transversal, descritiva em que os participantes preenchem um questionário. A segunda, qualitativa, utilizando a técnica de entrevistas semi-estruturadas. Os sujeitos foram docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras que desenvolveram ensaios clínicos para avaliar fármacos, procedimentos e/ou formas de administração em crianças nos 24 meses anteriores à pesquisa. Neste artigo esses sujeitos são denominados apenas de pesquisadores e se definiu ensaio clínico como uma pesquisa em que tenha sido testado um novo fármaco ou uma nova forma de administração e/ou utilização de um fármaco já existente.

1 – Etapa quantitativa:

Para cada docente-pediatra (cujo nome e endereço eletrônico foram localizados nas páginas *on-line* das faculdades de medicina) foi enviada, por correio eletrônico, uma carta-convite personalizada em que se explicava o objetivo do estudo e estava anexado um questionário a ser autorrespondido. Foram enviados 716 convites e 91 mensagens retornaram por endereço inexistente. Receberam-se 37 mensagens de docentes que se recusaram a participar, e 89 questionários

respondidos, totalizando uma porcentagem de 20% de respostas, sendo 14% de questionários respondidos.

O questionário foi elaborado após uma revisão de literatura relacionada a ensaios clínicos envolvendo crianças. Foi pré-testado via correio eletrônico com pediatras que também eram pesquisadores. Continha quatro seções: 1) características do docente-pediatra; 2) informações a respeito de um ensaio clínico que ele havia desenvolvido nos últimos 24 meses anteriores à época em que recebeu o questionário; 3) obtenção do consentimento livre e esclarecido nesse estudo; 4) e considerações éticas.

2 – Etapa qualitativa:

Foram convidados a participar da etapa qualitativa todos os pesquisadores que ao responder o questionário haviam relatado ter sido pesquisador principal, nos últimos 24 meses, de um de ensaio clínico que incluiu voluntários considerados pelo pesquisador como crianças. Enviou-se, por correio eletrônico, uma carta-convite a essas pessoas, e todos os pesquisadores que aceitaram participar da etapa qualitativa foram entrevistados pessoalmente, totalizando 10 pessoas.

A técnica empregada para obtenção das informações foi uma entrevista semi-estruturada conduzida pela pesquisadora principal a partir de um roteiro temático.²⁰ O mesmo foi elaborado pela própria pesquisadora após a análise dos dados quantitativos. Cada pessoa foi entrevistada uma única vez, individualmente. Para que houvesse a garantia do registro completo e correto das informações, as entrevistas foram gravadas e posteriormente transcritas. Os textos foram conferidos com as gravações.

Para as duas etapas do estudo as pessoas foram convidadas a participar voluntariamente e foram esclarecidas a respeito da pesquisa. Na etapa quantitativa essas informações constavam da carta-convite, na qual se lhes assegurava a manutenção do sigilo e da confidencialidade, e entendeu-se por consentimento informado o fato de a pessoa responder o questionário.¹¹ Na etapa qualitativa, as pessoas que aceitaram participar assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O protocolo da pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

Resultados

Dentre os 89 docentes que responderam ao questionário, apenas 31 referiram ter desenvolvido, nos 24 meses anteriores, algum ensaio clínico do qual participaram pessoas por eles consideradas crianças. Entretanto, quando aplicada a definição estabelecida para esta pesquisa apenas 17 estudos puderam ser caracterizados como ensaios clínicos. Os outros 14 eram de outros tipos (dados não apresentados em tabelas).

Na opinião dos pesquisadores, expressa na etapa qualitativa, a realização de ensaios clínicos com crianças no Brasil é bem limitada, havendo poucos estudos desse tipo:

*“De fato, muitas drogas que são usadas em pediatria não têm estudo com criança (...) É um problema que a gente tem vivenciado na prática médica, eu acho que no mundo inteiro. Muitas vezes a gente acaba recomendando uma droga ainda não certificada para a infância”
(DP2)*

“Em geral, o que se faz no Brasil, é fundamentado nos estudos estrangeiros. Se permite que se use uma droga aqui com crianças nossas porque é usado nos Estados Unidos. Basicamente a gente concorda com o que é feito lá (...) nós não temos pesquisas, resultados de pesquisas brasileiras para fundamentar o uso de medicamentos em crianças” (DP3)

Características dos pesquisadores

A maioria (11) dos pesquisadores que havia desenvolvido um ensaio clínico era do sexo masculino, tinha completado o doutorado (9) e trabalhava com pesquisa há mais de cinco anos (14). Todos haviam apresentado algum trabalho em congressos nos últimos 12 meses. Em média, esses pesquisadores haviam publicado 6,5 artigos no ano anterior à sua participação nesta pesquisa (Tabela 1).

Características dos ensaios clínicos

Cerca da metade (8) dos ensaios clínicos teve tamanho amostral de 200 ou mais sujeitos, porém, como alguns estudos incluíam também outras faixas etárias, a maior parte das pesquisas (11) referidas teve no máximo 173 crianças. Em 12 ensaios clínicos todas as crianças que participaram estavam doentes. A faixa etária das crianças que participaram dos ensaios clínicos variou bastante, incluindo desde recém-nascidos até adolescentes. Houve menção de faixas etárias amplas e um quarto dos respondentes forneceu informações incompletas a esse respeito (Tabela 2).

Nas entrevistas semi-estruturadas verificou-se que os pesquisadores não tinham conhecimento de documentos que definem qual é a faixa etária pediátrica.

Em geral, os entrevistados citaram a amplitude que ela contém e as suas especificidades. Por exemplo, a diferença entre recém-nascidos, crianças bem pequenas, pré-adolescentes, entre outras:

“Não tenho conhecimento [de algum documento que defina faixa etária]. Eu sei o que é um bebê, o recém-nascido, que vai de tantos meses e tal, mas eu não conheço nenhum documento assim ... Eu trabalho com bebê até doze anos, quatorze anos, é uma faixa, essa faixa que eu costumo trabalhar. A partir de doze anos eu já tenho outros indicadores naquilo que eu preciso, então eu não trabalho com maior de doze anos.” (DP 7)

“De qual criança estamos falando? Da criança menor de dois anos, da criança menor de seis, nós estamos falando do adolescente de dezoito anos?” (DP 4)

Com relação ao financiamento das pesquisas, sete ensaios clínicos haviam recebido recursos de órgãos públicos, cinco foram patrocinados pela indústria farmacêutica e cinco não receberam nenhum financiamento (Tabela 2). Na fase qualitativa os pesquisadores relataram que tiveram dificuldade em obter financiamento para a realização de sua pesquisa. Na opinião deles, em geral, esse é um obstáculo encontrado no Brasil, e que pode estar relacionado à pequena quantidade de ensaios clínicos pediátricos, uma vez que os mesmos são altamente dispendiosos:

“De quatro ensaios clínicos eu só consegui financiamento para um deles, os outros três foram com recursos institucionais, com recursos próprios mesmo, a gente tira dinheiro do bolso para fazer pesquisa nesse país, isto é uma lástima” (DP4)

“Não só em nível de ensaio clínico, para qualquer pesquisa no Brasil a coisa é muito difícil, pesquisa ainda é uma coisa pouco valorizada em saúde... às vezes a verba sai e a gente até está desistindo, está pensando em outra coisa” (DP6)

Apenas um profissional entrevistado afirmou não ter tido esse problema porque ganhou um prêmio, com o qual pôde financiar a pesquisa:

“O financiamento que eu recebi não foi porque eu pedi, eu ganhei um prêmio, né? Foi até em primeiro lugar. Então, eu não tive dificuldade nisso, quer dizer, eu não pedi para nenhuma fonte de financiamento, eu apresentei esse projeto nesse prêmio, né, e ganhei” (DP5)

Consentimento Informado

Foi obtido consentimento informado utilizando um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a totalidade dos ensaios. Na maioria dos casos o TCLE foi elaborado pelos pesquisadores ou membros da equipe, e apenas em dois ensaios clínicos o TCLE já veio pronto de outra instituição. O pesquisador principal (7) e/ou algum membro da equipe de pesquisa (7) foram as pessoas mais apontadas como responsáveis por obter o consentimento informado. Em quase todos os ensaios clínicos (15) as pessoas encarregadas de obter o consentimento haviam sido treinadas para isto (Tabela 3).

Quatorze pesquisadores referiram que davam informação verbal sobre a pesquisa ao pai ou responsável pela criança; 13 mencionaram que o pai ou responsável lia o termo de consentimento, enquanto 12 entrevistados disseram que faziam a leitura em voz alta para o pai ou responsável. Sete pesquisadores

referiram ter usado três das formas acima mencionadas para obter o consentimento; cinco mencionaram duas formas e outros cinco apenas uma forma. Em 12 estudos o TCLE foi assinado apenas por um dos pais ou pelo responsável legal; em quatro casos era assinado tanto por um dos pais ou pelo responsável quanto pela criança que participava do estudo (Tabela 3).

Nas entrevistas qualitativas, os pesquisadores manifestaram o entendimento de que a obtenção do consentimento informado se dá através de um processo e não apenas em um momento isolado.

“Ter uma grande conversa com os responsáveis, tá! Um esclarecimento grande, esperar que eles decidam. É o que eu tenho feito, espero que eles decidam, passo toda a informação, toda orientação. Num retorno próximo para ser discutido peço para trazer o pai, vem o casal, vem a vó, converso com todo mundo da família. Explica o que é, leva a explicação prá casa, leva o termo de consentimento prá casa.” (DP 1)

Nesse processo a participação da criança foi ressaltada, pois a maioria dos pesquisadores considerava que elas devem ser esclarecidas, orientadas e sua opinião respeitada, na medida da capacidade de compreensão e maturidade. Apenas um docente-pesquisador afirmou o contrário.

“Bem, a explicação do que vai ser feito no nível dela, na linguagem dela, explicar porque ela está participando, explicar o que vai acontecer, perguntar se ela aceita ou não. Fica mais fácil quando a criança é mais velha, uma criança de dez, doze anos, já entende mais fácil” (DP5)

“Não sou daquela história de que toda a criança tem que saber, não! A criança gosta de ser enganada, ela engana a gente. A criança não

tem discernimento para entender o que você quer. Você vai fazer uma retirada de sangue na criança, você vai dizer o que para a criança?” (DP7)

Discussão

No presente estudo um número pequeno de pesquisadores referiu ter realizado ensaios clínicos com crianças. Ao mesmo tempo, também chama a atenção nessa amostra que uma parte dos pesquisadores (13) que responderam parecia acreditar que tinha realizado um ensaio clínico quando, de fato, sua pesquisa não poderia ser definida como tal, pois eram estudos descritivos, de prevalência ou de coorte. Isso pode indicar, por um lado, que existam deficiências na formação dos pesquisadores e, por outro lado, reflete também o fato de não existir no Brasil um documento que defina e regulamente as pesquisas clínicas. Existem Resoluções como a 196/06 e a 251/97 para orientar a pesquisa com seres humanos e a experimentação de novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, entretanto nenhuma delas apresenta normas claramente definidas para realização de ensaios-clínicos¹⁸ e, conseqüentemente, não se preocupa em definir em que consistem tais estudos.

Estados Unidos, União Europeia e Japão dispõem do *Good Clinical Practice*, documento que tem como objetivo orientar a realização de ensaios clínicos nesses países. Esse documento define ensaio clínico como “qualquer investigação em sujeitos da pesquisa, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de produtos sob investigação, e/ou identificar reações adversas ao produto investigado, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto investigado,

com o objetivo de averiguar sua segurança e eficácia”.¹² No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) disponibiliza em sua página na *internet* uma tradução desse documento ao português, entretanto, não há uma determinação para que ele seja a norma a ser seguida em todos os ensaios clínicos brasileiros. Essa situação, por certo, contribui para gerar algumas dificuldades de entendimento do que seja um ensaio clínico, bem como pode afastar os pesquisadores da intenção de realizar um ensaio clínico, por não se sentirem amparados por normatização competente.

Um pouco mais que a maioria (10) dos ensaios clínicos referidos pelos entrevistados tinha tamanho amostral superior a 150 sujeitos, e o número de crianças incluídas, em geral, foi menor que o tamanho total da amostra, indicando que, em alguns estudos, se incluíram tanto crianças como adultos. Ao mesmo tempo, a informação fornecida sobre a idade das crianças que participaram dos ensaios clínicos indica dificuldade e diversidade na maneira de definir qual faixa etária corresponde a crianças. A população pediátrica representa um grande espectro que pode variar entre recém-nascidos pré-termo a adolescentes e, até mesmo, um pouco mais, de acordo, por exemplo, com a definição do *National Institute of Health* (NIH) dos Estados Unidos que define criança como sendo o indivíduo com idade abaixo de 21 anos.¹⁷ Porém, mesmo dentro dos Estados Unidos, encontra-se divergência quanto a essa classificação, pois a *Food and Drug Administration* (FDA) adota a seguinte classificação: recém-nascidos (0-1 mês), infantes (1 mês a 2 anos), crianças (2-12 anos) e adolescentes (12-16 anos).¹³ A OMS²⁸ classifica essa população em: recém-nascidos pré-termo, recém-nascidos a termo (0 a 28 dias), lactentes (maior de 28 dias a 23 meses), criança (2 a 11 anos) e

adolescentes (12 a 16 ou 18 anos – dependendo da região). No Brasil, segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente,³ são crianças as pessoas com menos de 12 anos e são adolescentes os indivíduos que têm de 12 a 18 anos, porém na Resolução 196/96 criança e adolescente são incluídos no grupo de sujeitos vulneráveis, sem nenhuma distinção de idade. As faixas etárias citadas pelos pesquisadores neste estudo, com exceção dos recém-nascidos, não corresponderam a nenhuma dessas classificações e cobriam faixas etárias muito amplas. Uma definição mais clara das diferentes faixas etárias que correspondam à população pediátrica é fundamental para a realização de ensaios clínicos, uma vez que a absorção, farmacodinâmica e toxicidade variam substancialmente entre uma idade e outra.^{26; 13}

Essa dificuldade de estabelecer claramente a faixa etária pediátrica possivelmente também contribui para que haja indefinição sobre quem deve dar o consentimento para a criança participar da pesquisa – apenas os pais ou responsáveis ou também a própria criança. Em relação a isso, os pesquisadores entrevistados nesse estudo manifestaram conduta compatível com o que estabelecem as normas brasileiras para pesquisas com seres humanos. A Resolução 196/96,⁵ aponta que o consentimento seja fornecido pelos pais ou responsáveis legais e não faz referência à necessidade do consentimento da criança. A Resolução 251/97,⁴ que trata de pesquisas com novos fármacos envolvendo seres humanos, baseada na Resolução 196/96⁵ e na Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) nº 129/96,¹⁴ menciona que a manifestação das crianças, possíveis sujeitos de pesquisa, deve ser levada em conta, embora sua capacidade ainda não se ache desenvolvida. O documento “Boas Práticas

Clínicas – Documento das Américas”¹⁹ considera que os sujeitos vulneráveis convidados a participar de ensaios clínicos, entre eles as crianças, devem ser informados sobre o estudo e dar seu consentimento e, se capazes, também devem assinar o documento correspondente. Essa recomendação está de acordo com as determinações da Declaração de Helsinque³⁰ e com as diretrizes éticas adotadas na União Europeia¹ e nos Estados Unidos.¹⁷

Não se pode deixar de reconhecer que a taxa de respostas observada neste estudo impõe limitações para a análise e conclusões, frequentemente observadas em pesquisas desse tipo.^{9; 22} A proporção de respostas obtidas neste estudo dá origem a pelo menos dois problemas. O primeiro é que o pequeno tamanho da amostra não permite análises mais avançadas e nem estudar associações entre variáveis. O segundo é a procedência dos pesquisadores que responderam: apenas docentes em faculdades de medicina. Certamente que o número de pesquisadores na área da pediatria no Brasil é superior ao número que colaborou com a pesquisa, e os que não responderam podem ter condutas referentes aos cuidados éticos na pesquisa com crianças totalmente diferentes aos do grupo estudado. Por outro lado, a relativa baixa taxa de resposta pode estar relacionada à pouca frequência com que são realizados ensaios clínicos com crianças no Brasil. Isto ficou evidente em uma recente revisão da literatura realizada pelos autores. Utilizando as palavras-chave *clinical; trial; children*, buscaram-se artigos publicados entre os anos de 2000 e 2008 nas bases de dados LILACS, MEDLINE e SCIELO. Identificaram-se 24 artigos que apresentavam resultados de ensaios clínicos com crianças no Brasil, conforme a mesma definição adotada neste estudo. É possível, portanto,

que os 18 ensaios clínicos encontrados em nosso estudo reflitam a baixa frequência com que se realizam essas pesquisas no país.⁷ Além disso, essa mesma situação pode ter contribuído para que muitos docentes que receberam o convite para participar do estudo não tenham se motivado a responder o questionário por não estarem envolvidos em pesquisas desse tipo.

Finalmente, é preciso situar esse pequeno número de ensaios clínicos no contexto mais amplo, pois se trata de problema verificado não apenas no Brasil, mas também em outras regiões, inclusive nos países desenvolvidos.^{2; 17; 10; 26; 27} Tanto é assim que nas últimas duas décadas têm-se empenhado esforços para incrementar e normatizar a realização de ensaios clínicos com crianças, reconhecendo que se trata de um imperativo ético, de respeito aos princípios de beneficência e justiça.^{28;7} Por exemplo, o NIH estabelece que todas as pesquisas com seres humanos deveriam incluir crianças como sujeitos e, quando isso não ocorre, deve ser devidamente justificado no protocolo de pesquisa.¹⁷

No Brasil, ainda não existe uma política de estímulo às pesquisas clínicas em pediatria, porém, nos últimos anos, o assunto tem sido evidenciado, principalmente através de estudos sobre medicamentos não licenciados e/ou padronizados para o uso pediátrico.⁷ Entretanto, os resultados do estudo aqui discutidos indicam que ainda há um longo caminho a percorrer para que se alcance um desenvolvimento adequado na realização de ensaios clínicos com crianças, incluindo a formação de pesquisadores e a existência de incentivo e apoio a esse tipo de pesquisas.

Referências bibliográficas

1. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. Disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf . Acesso em 6/10/2009.
2. [AAP] American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*, 95(2): 286-94, 1995.
3. Brasil. Estatuto da criança e do adolescente: lei n. 8.069 de 13/07/1990. 2^a Ed. Brasília: Imprensa Nacional; 1997a.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos . Resolução 251/97. Diário Oficial da União, Brasília, 23 setembro 1997b. Seção I. p.21117.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 4 (suppl.): 15-25, 1996.
6. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PA, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de tratamento de unidade de tratamento intensivo. *J Pediatr* 2003; 79: 397-402.
7. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J. Pediatr* 2009; 85(3): 229-235.
8. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. *Acta Pediatr Port.* 2008; 39-17-22.

9. Duffy ME. Methodological issues in Web-based research. *Journal Of Nursing Scholarship* 34 (1): 83-88, 2002.
10. [FDA] Foods and Drugs Administration U.S. Department of Health and Human Services. The Pediatric Exclusivity Provision. 2001.
11. Hardy E, Bento SF, Osis MJD, Hebling EM. Comitês de ética em pesquisa: adequação à Resolução 196/96. *Rev Assoc Med Bras* 2004; 50(4): 457-462.
12. [ICH] International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. 1996.
13. Lasky T. Estimates of pediatric medication use in the United States: Current abilities and limitations. *Clinical Therapeutics* 2009; Volume 31(2): 436-445.
14. MERCOSUL. Grupo Mercado Comum. Boas Práticas Clínicas Resolução No. 129/96. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm>>. Acesso em: 28 nov 2005.
15. Meiners MM, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47:332-337.
16. Murier, A.L.; Jorge, A.C. (Trad.). Actualidades: fases finais da regulamentação europeia sobre medicamentos pediátricos. Disponível em: <http://www.eurodis.org/imprimer.php3?id_article=663>. Acesso em: 30 mai. 2005.
17. [NIH] National Institutes of Health. NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects. March 6, 1998.

18. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar* 2006; 48: 17-26.
19. [OPAS] Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas. Documento das Américas. IV Conferência pan-americana para harmonização da regulamentação farmacêutica. República Dominicana, 2-4 de março de 2005. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf. Acesso em 9 de Outubro de 2009.
20. Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*. 2nd. Edition. Newbury Park, SAGE Publications 1990.
21. Peterlini MA, Chaud MN, Pedreira ML. Órfãos da terapia medicamentosa: administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. *Rev Latino-Am Enfermagem* 2003; 11: 88-95.
22. Pinheiro, Ana & Silva, Bento (2004). A Estruturação do Processo de Recolha de Dados On-Line. In *Actas da X Conferência Internacional Avaliação Psicológica, Formas e Contextos*. Braga: Psiquilíbrios Edições, pp. 522-529.
23. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling. Improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA* 2003; 290(7): 905-911.
24. Santos DB e Coelho HL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006. 15: 635-640.
25. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 111-1118.

26. Steinbrook, R. Testing medications in children. *The New England Journal of Medicine* 2002; 347(18): 1462-1470.
27. Stephenson, T. The medicines for children agenda in the UK. *Br J Clin Pharmacol.* 2006; 61: 716-19.
28. [WHO] World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. France: WHO Press, 2007.
29. [WHO] World Health Organization. Essential medicines for children. Make medicines child size. Disponível em <http://www.who.int/childmedicines/en/> . Acesso em 6 de Outubro de 2009.
30. [WMA] World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. Adopted by the 18th WMA General Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and amended by the 59th WMA General Assembly, Seoul, October 2008. Disponível em <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html> . Acesso em 9 de Outubro de 2008.

Tabela 1 – Características dos pesquisadores que haviam desenvolvido ensaios clínicos

	n
Sexo	
Feminino	6
Masculino	11
Maior graduação	
Pós-doutorado ou livre docência	6
Doutorado	9
Mestrado	2
Quantidade de artigos publicados nos 12 meses anteriores	
1-4	7
5-21	10
Média	6,5
Apresentou trabalhos nos 12 meses anteriores	17
Anos em que trabalha com pesquisa*	
Até 5 anos	1
> de 5 anos	14
Total de docentes pesquisadores	17

* Dois pesquisadores não souberam precisar o número de anos

Tabela 2 – Características dos ensaios clínicos

Características	n
Tamanho amostral	
Até 60	5
100 - 190	4
200 - 400	3
600 ou mais	5
Crianças incluídas	
Até 60	8
100 - 173	3
200 - 400	3
600 ou mais	3
Idade das crianças	
Somente com menos de 12 meses	2
Até 6 anos	6
6 a 18 anos	4
Menos de 18 anos	1
Informação incompleta	4
Saúde das crianças incluídas	
Todas sadias	3
Todas doentes	12
Sadias e doentes	2
Financiamento	
Indústria farmacêutica	5
Órgão público	7
Sem financiamento	5
Total de docentes pesquisadores	17

Tabela 3 – Elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e obtenção do consentimento informado

	n
Termo elaborado por*	
Pesquisador principal	6
Co-pesquisador	3
Membros da equipe	6
Veio pronto de outra instituição	2
Consentimento obtido por* #	
Pesquisador principal	7
Enfermeira (o)	1
Membros da equipe	7
Outra pessoa	2
Pessoas treinadas para obter consentimento	15
Informação ao pai ou responsável *	
Informação verbal	14
Termo lido em voz alta para pai ou responsável**	12
Pai ou responsável leu o termo [@]	13
Número de formas de obter consentimento	
Só uma	2
Duas formas	10
Três formas	6
Pai ou responsável consentiu após^{\$}	
Ouvir a leitura do termo	7
Ler o termo	3
Ouvir e ler o termo	3
Explicação oral sobre o objetivo do estudo	1
Palestras educativas sobre a pesquisa	1
Outra ocasião	1
Termo assinado por:	
Um dos pais ou responsável	12
Um dos pais ou responsável e a criança	4
Ambos os pais e a criança	1
Total de docentes pesquisadores	17

* Alguns participantes deram mais de uma resposta

** Dois pesquisadores não lembravam

@ Dois pesquisadores não lembravam e faltou informação de um

Um participante respondeu que não foi obtido consentimento para nenhuma criança

\$ Faltou informação de um participante

5.2. Artigo 2

Prezado(a) Dr(a). Fabiana Guariglia:

Confirmamos a submissão do seu artigo "Opinião de docentes–pediatras e pesquisadores brasileiros sobre diretrizes éticas para ensaios clínicos com crianças" (CSP_1291/09) para Cadernos de Saúde Pública. Agora será possível acompanhar o progresso de seu manuscrito dentro do processo editorial, bastando clicar no *link* "Sistema de Avaliação e Gerenciamento de Artigos", localizado em nossa página <http://www.ensp.fiocruz.br/csp>.

Em caso de dúvidas, envie suas questões através do nosso sistema, utilizando sempre o ID do manuscrito informado acima. Agradecemos por considerar nossa revista para a submissão de seu trabalho.

Atenciosamente,

Prof. Carlos E.A. Coimbra Jr.

Prof. Mario Vianna Vettore

Editores



Cadernos de Saúde Pública / Reports in Public Health

Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Fundação Oswaldo Cruz

Rua Leopoldo Bulhões 1480

Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil

Tel.: +55 (21) 2598-2511, 2508 / Fax: +55 (21) 2598-2737

cadernos@ensp.fiocruz.br

<http://www.ensp.fiocruz.br/csp>

Cadernos de Saúde Pública

Página de rosto

- a) Título: Opinião de docentes–pediatras e pesquisadores brasileiros sobre diretrizes éticas para ensaios clínicos com crianças
- b) Título abreviado: Opinião de docentes sobre ética e ensaios clínicos pediátricos.
- c) Autores:
 - 1. Fabiana Guariglia:
 - Titulação: Mestre em ciências biomédicas
 - Endereço eletrônico: fabiana.guariglia@yahoo.com.br
 - Currículo na plataforma Lattes
 - Autora responsável, Pesquisadora principal
 - 2. Ellen E. Hardy
 - Titulação: Doutora em Saúde Pública
 - Endereço Eletrônico: hardy@unicamp.br
 - Currículo na plataforma Lattes
 - Orientadora
- h) Declaração de conflito de interesse: nada a declarar
- i) Instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – FCM/UNICAMP
- j) Autor responsável pela correspondência: Ellen Hardy. Caixa Postal 6181. Campinas – SP. CEP 13083-970. Tel: (19) 328928561
- k) Fonte financiadora: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP: processo 05/60517
- l) Total das palavras do texto: 4040
- m) Total das palavras do resumo: 155
- n) Número de tabelas: 1

Resumo

A realização de ensaios clínicos pediátricos não está normatizada no Brasil, porém há regras internacionais. Este estudo, descritivo de etapas quantitativa e qualitativa, apresenta opiniões de docentes pediatras brasileiros sobre normas éticas para realizar ensaios clínicos pediátricos. Enviaram-se 716 cartas-convites e o questionário autorrespondido para docentes de faculdades de medicina brasileiras. Houve 89 questionários respondidos. Convidou-se os 17 que realizaram ensaio clínico pediátrico para participar da etapa qualitativa de entrevista semi-estruturada, 10 aceitaram. Sobre as normas éticas, 47% concordou que antes de fazer um ensaio clínico deve-se ter certeza que as informações não podem ser obtidas num estudo com adultos; 96% concordaram ser necessário a criança aceitar; 85% discordaram que expor as crianças ao risco de tomar drogas inadequadas é melhor que expô-las ao risco de participar de um ensaio clínico. Conclui-se que, mesmo sem normas nacionais específicas para realizar ensaio clínico pediátrico, as opiniões e práticas dos docentes são coerentes com as normas internacionais.

Palavras-chave: ensaios clínicos como assunto; menores; bioética

Abstract

The realization of pediatric clinical trials in Brazil is not regulated in Brazil, however there are international rules. This study, qualitative and quantitative descriptive phases, presents Brazilian pediatric professors opinions about ethical rules when conducting pediatric clinical trials. 716 invitation letters and the self responded questionnaire were sent to Brazilian Medical Schools' professors. 89 questionnaires were responded. 17 subjects who carried out a pediatrics clinical trial were invited to participate in the qualitative phase of the semi-structured interview, 10 accepted. Concerning the ethical norms, 47% agreed that before carrying out a clinical trial it must be assured that the information cannot be obtained from a study with adults; 96% agreed that it's necessary that the children agrees; 85 disagreed that exposing children to the risk of taking inadequate drugs is better than exposing them to the risk of participating in a clinical trial. It's to possible that even without specific national norms to conduct pediatric clinical trial, the professors' opinions are consistent with the international norms.

Keywords: clinical trial as the subject; children; bioethics

Introdução

Apesar das crianças desfrutarem do melhor interesse na história da medicina dos países desenvolvidos, elas ainda não são beneficiadas suficientemente dos avanços da medicina. Os Estados Unidos, através da *Food and Drugs Administration*¹ e do *National Institutes of Health*², têm adotado algumas providências de incentivo à realização de estudos para o desenvolvimento de novas drogas para uso pediátrico. Eles estão se dedicando a legislar os ensaios clínicos pediátricos e, sob essa influência, a União Europeia e o Japão estão discutindo essas questões.

Muitos medicamentos são prescritos para as crianças sem orientação da bula ou sem licença para uso pediátrico, isso acarreta alguns problemas como: dosagens erradas que causam intoxicação ou tratamentos falhos; formas de administração inapropriadas (medicamentos que existem apenas em comprimidos e acabam sendo dissolvidos para a criança ingerir) prejudicam a eficácia do medicamento,³ embalagens impróprias que podem causar acidentes, entre outros problemas⁴

Uma das normas do NIH² exige que todas as pesquisas devam incluir crianças como voluntárias. Como consequência dessa norma, existe a exigência que todos os protocolos devem conter um item “Participação de Crianças”, explicando como será a mesma ou justificando a ausência delas. A American Academy of Pediatrics elaborou o “*Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations*”⁵. O objetivo desse guia é orientar os estudos que testam fármacos para que haja uma real proteção de crianças envolvidas nos mesmos. Nesse segmento a Organização mundial de Saúde organizou “*Ethical Considerations for Clinical Trials on Medicinal Products Conducted with Paediatric Population*”.⁶

Segundo Kauffman⁷ o efeito dessas iniciativas nos Estados Unidos da América foi aumentar a demanda por ensaios clínicos em crianças (desde a infância até a adolescência). Essa demanda tem desafiado a indústria farmacêutica, as regulamentações existentes e a comunidade de pesquisadores, pois o período da infância envolve diferentes idades e grandes mudanças físicas e psicológicas, por isso é necessário que o investigador modifique os métodos utilizados na pesquisa ou desenvolva novos. Como exemplo pode-se citar a necessidade de elaborar novas técnicas para se realizar um exame, sendo necessária uma menor quantidade de sangue⁸.

Na tentativa de reproduzir a realidade encontrada nos Estados Unidos, após cientistas do Reino Unido elaborarem um estudo onde apresentou que dois terços das crianças tratadas nos hospitais recebiam medicamentos que não foram testados de acordo com sua faixa etária, a União Europeia criou uma lei que obriga a indústria farmacêutica testar medicamentos para serem utilizados na população pediátrica, mas aumenta para seis meses o período de aprovação de patente (como um período de proteção). Como esse tipo de estudo demanda mais tempo e custos (dentre outros motivos, pela vulnerabilidade e pela amplitude de faixa etária) algumas medidas foram tomadas, como a criação de um fundo para financiamento e criação de centros de pesquisa especializados⁹.

Dentre os documentos internacionais, as “Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres humanos”¹⁰ contêm dois capítulos que se referem à participação de crianças em pesquisas: “¹³. Pesquisas de que participam pessoas vulneráveis” e o “¹⁴. Pesquisas de que participam crianças”.

Esses capítulos indicam que os pesquisadores deveriam estudar grupos menos vulneráveis antes do que os mais vulneráveis.

No Brasil, pesquisas revelam que há uma quantidade elevada no uso de medicação não aprovada e não padronizada para uso pediátrico.^{11, 12, 13, 14} Apesar disso não foi encontrada uma orientação específica para realização de pesquisas clínicas pediátricas. Com relação à participação de crianças como sujeitos de pesquisa, a Resolução 196/96¹⁵ somente orienta como deve ser obtido o consentimento informado de integrantes de grupos vulneráveis e, cita crianças e adolescentes como participantes dos mesmos. A Resolução 196/96 exige que o consentimento seja fornecido pelos pais ou responsáveis legais.

Apesar dessa ausência de normatização específica, são desenvolvidos ensaios clínicos com crianças no Brasil. Este artigo apresenta de resultados de um estudo que se propôs a descrever a opinião de docentes – pediatras e pesquisadores sobre orientações contidas em documentos nacionais e internacionais, que se referem aos ensaios clínicos com crianças.

Sujeitos e Métodos

O estudo foi realizado em duas etapas: quantitativa, de corte transversal, qualitativa, realizando entrevistas semi-estruturadas.

Quantitativa

Foram convidados a participar 716 docentes de Departamentos de Pediatria e Neonatologia das Faculdades de Medicina do Brasil. Enviou-se por correio eletrônico uma carta-convite personalizada em que se explicava o objetivo do estudo e estava anexado um questionário a ser autorrespondido. Noventa e uma

mensagens retornaram por endereço inexistente. Receberam-se 37 mensagens de docentes que se recusaram a participar, e 89 questionários respondidos (14%).

O questionário foi elaborado após uma revisão de literatura relacionada a ensaios clínicos envolvendo crianças^{2, 5,10}. Foi pré-testado via correio eletrônico com pediatras que também eram pesquisadores. Continha quatro seções: 1) características do docente-pediatra; 2) informações a respeito de um ensaio clínico que ele havia desenvolvido nos últimos 24 meses anteriores à época em que recebeu o questionário; 3) obtenção do consentimento livre e esclarecido nesse estudo; 4) e considerações éticas. Neste artigo apresentam-se resultados da seção 4 (tabela 1). As informações foram duplamente digitadas, a análise de consistência inicial foi elaborada no módulo Validate do Epi Info 6.04d. Os dados foram exportados para o software SPSS v.11.5, e foi realizada análise descritiva univariada, que consistiu de tabelas de distribuição de frequências de todas as variáveis consideradas.

Qualitativa

A etapa qualitativa foi realizada com o propósito de aprofundar aspectos relativos aos resultados observados na etapa quantitativa. Assim sendo, quando esta foi finalizada, foram convidados a participar dessa nova etapa todos os 37 docentes-pediatras que referiram ter desenvolvido um ensaio clínico em que havia crianças como sujeitos nos 24 meses anteriores à pesquisa. Esses docentes passam a ser denominados aqui de docentes – pesquisadores. Foi realizado um contato via *e-mail* enviando-se uma nova carta-convite para explicar que seria feita uma visita para entrevistá-los. Dez docentes aceitaram e foi marcado dia e local para fazer a entrevista. A técnica empregada para obtenção das informações foi uma entrevista semi-estruturada de questões abertas contidas em um roteiro temático,

elaborado pela pesquisadora principal após a análise dos dados quantitativos¹⁶.
¹⁷. As entrevistas foram gravadas e transcritas. Os textos correspondentes à transcrição das entrevistas foram inseridos no programa computacional *The Ethnograph version 5.0*¹⁸ para facilitar a análise temática dos dados¹⁹.

Foram identificadas as seguintes unidades de significado nas falas dos docentes-pesquisadores e foram estabelecidas as categorias de análise mostradas no quadro 1.

Para a realização do estudo foram seguidas as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos contidas na Resolução 196/96¹⁵. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp (Processo 800/2005).

Resultados e Discussão

Foi detectado que as opiniões dos docentes-pediatras estavam em harmonia com as orientações internacionais existentes atualmente, embora eles não tenham manifestado conhecimento apurado das normas existentes no Brasil (representadas pela Resolução 196/96¹⁵ e 251/97¹⁹) e das normas internacionais^{2, 5, 10} para a realização de ensaios clínicos na população pediátrica. Houve consenso quanto à necessidade cada vez maior de se realizar ensaios clínicos para essa população e, conseqüentemente, do indispensável compromisso de se regulamentar esse tipo de pesquisa no Brasil.

- i. Conhecimento a respeito das normas brasileiras para realizar ensaios clínicos em crianças

- Conhecimento a respeito do conteúdo da Resolução 196/96 em relação a ensaios clínicos em crianças: a maior parte dos docentes-pesquisadores declarou não conhecer o que dizem em relação à participação de crianças, mas referiram que, geralmente, seguem as orientações do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de sua instituição.

“Não me lembro, está por aí nas minhas coisas (a Resolução 196/96), mas não me lembro se ela tem sobre crianças. Não deve ter, senão teria chamado a atenção” (DP 1)

“Veja bem, o Comitê de Ética me pede isso aqui, pronto, resolveu meu problema” (DP 7)

“Em geral fico muito aquém desse limiar de aprovação ao Comitê de Ética numa universidade” (DP 3)

- Opinião a respeito da necessidade de existirem normas para a realização de ensaios clínicos em crianças: quase a metade (47%) dos docentes-pediatras concordou plenamente e 33% concordaram parcialmente que antes de fazer um ensaio clínico com crianças o pesquisador deve ter certeza de que as informações não podem ser obtidas de um ensaio clínico com adultos. Perguntou-se aos docentes-pesquisadores que especificações em relação à criança um protocolo de pesquisa deve incluir, essa opinião também foi expressa pelos docentes-pesquisadores:

“As pesquisas têm que iniciar com adulto, eu acho que é mais coerente, eu acho que é até mais moral do que ético. Primeiro tem que fazer com adulto, depois com criança” (DP1)

- Opinião sobre estabelecimento de normas semelhantes ao NIH no Brasil

O princípio da justiça²⁰ exige que a criança partilhe de tratamentos e de novas tecnologias adequados às suas necessidades. Para isso, é fundamental a realização de pesquisas com crianças, uma vez que algumas enfermidades atingem apenas os menores e outras que atingem tanto adultos quanto crianças, mas, se manifestam de formas diferentes⁵. Além disso, existem diferenças psicológicas e fisiológicas entre os dois grupos as quais devem ser levadas em conta quando se trata da dosagem de medicamentos⁶. O organismo das crianças não pode ser encarado como uma espécie de miniatura do organismo dos adultos, a população pediátrica representa um leque de diferentes fisiologias⁷.

Nos Estados Unidos, iniciativas recentes do Congresso norte-americano, da *Food and Drugs Administration*¹ (FDA) e do *National Institutes of Health*² (NIH) têm adotado algumas providências de incentivo à realização de estudos para o desenvolvimento de novas drogas para uso pediátrico. Uma das normas do NIH exige que todas as pesquisas devem incluir crianças como voluntárias. Como consequência dessa norma, há a exigência de que todos os protocolos devem conter um item “Participação de Crianças”, explicando como será a mesma ou justificando a ausência delas. Para o NIH, quando um protocolo incluir crianças, deve conter as seguintes especificações, por exemplo: faixa etária dos sujeitos e uma amostra adequada para que os resultados da pesquisa sejam confiáveis². Sobre a necessidade de justificar a não inclusão de crianças em ensaios clínicos, 62% dos participantes deste estudo concordaram plenamente e 20% o fizeram de modo parcial.

- ii. Cuidados éticos ao elaborar o protocolo de pesquisa para realizar ensaios clínicos em crianças

A partir dessas mesmas orientações, verifica-se que, em geral, as crianças não são sujeitos adequados para pesquisas de Fase I ou para ensaios de vacinas Fase I ou II, porém pode haver exceção quando for observado efeito terapêutico de uma droga testada em adultos, para uma doença que se manifesta em todas as faixas etárias. A opinião dos docentes-pediatras (85% consideraram necessário repetir o ensaio clínico em crianças) esteve em concordância com essa diretriz, desde que os riscos causados devido às intervenções próprias da pesquisa não sejam maiores que os presentes no contexto do cuidado da saúde ^{8,9}.

- Opinião do pesquisador a respeito da relação risco-benefício: a maioria dos docentes pesquisadores ressaltou a relação risco-benefício nos ensaios clínicos pediátricos de acordo com essa diretriz.

“Ah, o benefício é muito maior que o risco. Eu acho que assim, uma proporção muito maior do que o benefício do adulto, eu acho que há de ter mais cuidado com as crianças. Então o benefício que vai trazer é muito maior, quando comparado com essa balança de risco/benefício em relação ao adulto” (DP 1)

Os princípios da beneficência e da não maleficência ressaltam que, em qualquer pesquisa envolvendo seres humanos, o benefício individual e coletivo deve ser maximizado, e os possíveis danos devem ser mínimos²⁰. No entanto, para a American Academy of Pediatrics (AAP)⁵ estudos que **não** promovam benefícios

(individuais e coletivos), mesmo envolvendo risco mínimo, não devem ser realizados em crianças; tratando-se de ensaio clínico pediátrico deve-se prever o máximo benefício e o mínimo risco não apenas às crianças em geral, mas, também, para cada criança **individualmente**⁶. A maioria (78%) dos docentes-pesquisadores concordou plenamente que o risco de intervenções próprias do ensaio clínico, que não tenham possibilidade de beneficiar diretamente a criança participante, não deve ser maior que o risco associado a um exame médico ou psicológico de rotina.

Os riscos em pesquisa pediátrica incluem desconforto, inconveniência, dor, separação dos pais ou familiares, efeitos no desenvolvimento e crescimento dos órgãos⁷. Os docentes-pesquisadores relataram essa noção de risco específica para as crianças:

“Por exemplo, uma pesquisa tem risco... a criança que desenvolve um estresse, que fica separada da mãe. Qual é a dose dessa separação que é tolerado aí? Que não leva nenhum comprometimento do desenvolvimento afetivo da criança, com que idade essa criança pode se separar dessa família o dia inteiro, todo dia?” (DP 2)

- Cuidados especiais em relação a procedimentos realizados durante os ensaios clínicos: todos os docentes-pesquisadores ressaltaram ser necessário atentar para os procedimentos nos ensaios clínicos pediátricos.

“...uma população adulta que participa da pesquisa na área de nutrologia, em que a pessoa tem que comparecer todo dia em um lugar para se alimentar de um determinado alimento. Veja as pessoas tem consciência de que são adultos que já tiveram sua oportunidade de

brincar, oportunidade de se educarem, estão, em princípio, com seu psicoemocional completo. Uma criança pode querer brincar, ela pode não querer perder seu tempo com isso. Ela tem o direito de comer o alimento que ela tá com vontade de comer, e não aquilo do ensaio clínico.” (DP 3)

“Vou fazer uma punção digital, vou furar uma criancinha para fazer pesquisa. Bom, vou furá-la duas vezes por ano. Agora, eu quero furá-la uma vez por mês em seis meses, não vai trazer nenhum benefício para ela. Então é uma linha muito tênue que divide o que é interesse do pesquisador e do que é interesse de quem pode se beneficiar da sua pesquisa e até onde você pode ir com o experimento [...] Eu evito fazer punção venosa porque, se for uma filha – agora neta minha – eu não acho que vai fazer punção venosa no meu filho por causa de uma pesquisa, que não vai beneficiar nada” (DP 3)

Dentre as especificidades do ensaio clínico pediátrico há o cuidado com a disponibilidade da criança e dos seus pais para realizar os procedimentos necessários, deve se evitar o impulso de realizar uma pesquisa muito complexa e ter o cuidado para que os procedimentos de coleta das amostras sejam o mais viável possível – exame de sangue e urina, por exemplo – e que acarrete o mínimo desconforto para a criança⁷. Também é alertado pela AAP⁵ e pela WHO⁶ que os procedimentos dolorosos devem ser minimizados, preferencialmente utilizar procedimentos não invasivos, utilizar reduzida quantidade de sangue.

Há também o alerta para que os ensaios clínicos pediátricos devam ser realizados em locais onde seja possível oferecer apoio psicológico e médico tanto à criança quanto aos pais¹⁰. Essa necessidade foi percebida pelos docentes-pediatras entrevistados (96% concordaram) e por boa parte dos docentes-pesquisadores.

“Um ensaio clínico que vai ter medicações dolorosas, medicações de repetição. Não tem nem o que questionar... vai mexer no psique da criança. E, aí, nós como médicos estamos pensando no que a enzima alterou ou não. E o psique da criança? Ficou onde?... Então, eu acho um consenso que haja um apoio do psicólogo, da assistente social, do sociólogo...” (DP 7)

iii. Opinião do pesquisador a respeito da obtenção do Consentimento Informado

No Brasil não há uma regulamentação específica para a realização de ensaios clínicos pediátricos. Com relação à participação de crianças como sujeitos de pesquisa, a Resolução 196/96¹⁵ apenas se refere que o consentimento informado deve ser obtido dos pais ou responsáveis legais, uma vez que cita crianças e adolescentes como integrantes de grupos vulneráveis. A Resolução 251/97¹⁹, baseada na Resolução 196/96 e na Resolução do Grupo Mercado comum (GMC) nº 129/96²¹ se refere a pesquisas com novos fármacos envolvendo seres humanos; cita a participação de crianças ao referir-se à obtenção do consentimento informado. Além disso, segundo a Resolução 251/97, cabe ao CEP “avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada”¹⁹.

Dentre os documentos internacionais, em caso de pesquisa não terapêutica o consentimento deve ser dado por ambos os pais ou pelo responsável legal⁵ os docentes-pediatras concordaram com essa orientação (49% concordaram plenamente e 25% concordam parcialmente). Quando um dos pais ou responsável autoriza a participação do menor no estudo pode observar a pesquisa (até onde seja razoável) para retirar seu consentimento se achar necessário¹⁰, essa orientação obteve a concordância de 74% dos docentes-pesquisadores.

Quase a totalidade (96%) dos docentes-pediatras concordou ser necessário complementar o consentimento dos pais ou responsável com a concordância da criança (assentimento), quando a mesma possui maturidade e inteligência que lhe permitam compreender as informações. Em diversos documentos foram encontrados os termos “*consent*” e “*assent*” com um significado prático diferente^{6, 10}, porém no Brasil não existe essa diferenciação prática. “*Consent*” (consentimento) significa que o consentimento é dado por indivíduos considerados legalmente capazes. Já os indivíduos legalmente incapazes dão o “*assent*” (assentimento) juntamente com “*consent*” do seu responsável legal. Mesmo não havendo normatização no Brasil a respeito da participação das crianças no consentimento informado os docentes-pesquisadores descreveram a respeito de situações onde a participação da criança é necessária.

“Eu tenho a impressão que a criança não vai nunca autorizar um procedimento doloroso, mas com certeza tem que ouvir a criança, tem que explicar pra criança o que é para que ela entenda” (DP 1)

“Se ela já tiver nível de escolaridade, de cognição, de compreensão sobre aquele tema ela pode participar do processo de consentimento” (DP 2)

Segundo a AAP⁵, a criança deve assentir (*assent*) na medida de sua capacidade e, se a criança tornar-se capaz para dar seu consentimento no decorrer da pesquisa, o pesquisador deve tentar obtê-lo para que continue participando e deve respeitar a sua decisão. Um pouco mais de um terço (68%) concordou plenamente e quase um quarto (22%) concordou parcialmente com essa orientação. Caso a criança tenha sete anos ou mais, pode se recusar a participar, a não ser

quando isso lhe trará prejuízos. Essa negação é chamada de “objeção deliberada”.

¹⁰ A maioria (mais de 80%) concordou que a recusa da criança deve sempre ser respeitada, a menos que ela necessite de um tratamento não disponível fora do contexto da pesquisa, que a intervenção em estudo implique na probabilidade de benefício terapêutico e que não haja terapia alternativa aceita.

“Nesse aspecto eu sou bem radical. Se for alguma coisa que a criança vá proporcionar informações raras, informações que realmente vão trazer uma série de benefícios, vamos dizer assim, você, de alguma forma, vai fazer ela fazer a pesquisa. Agora, se for uma coleta de dados comum, eu acho que isso pode aguardar” (DP6)

- iv. Opinião do pesquisador sobre o que é mais satisfatório: expor a criança ao risco de participar de um ensaio clínico ou de tomar medicamentos não adequados

Como a ausência de estudos em crianças representa um dilema ético para o profissional responsável pela saúde dos menores, os medicamentos acabam sendo ministrados sem a garantia das doses serem adequadas às necessidades de cada grupo etário (infância-adolescência). Estes profissionais não têm orientação oficial a respeito do melhor para as crianças: expô-las ao risco de tomar medicamentos não adequados ou ao risco de um ensaio clínico. A maioria (85%) dos docentes-pediatras discordou plenamente que expor as crianças ao risco de tomar medicamentos não adequados é melhor que expô-las ao risco de um ensaio clínico.

Segundo a AAP⁵ as crianças correm muito mais riscos ao se sujeitarem a tomar fármacos não adequados do que se participarem como sujeitos de um ensaio clínico, o que também foi mencionado pelos docentes-pesquisadores:

“O dano que a gente venha a fazer numa criança, isso pode ter repercussão para o resto da vida. Não que não vá ter uma repercussão na vida do adulto, mas em termos de desenvolvimento a criança está em desenvolvimento” (DP 1)

“Com a pesquisa você vai determinar o que não presta e você joga fora. Pra você comprovar que alguma coisa não presta de forma desorganizada, eu acho que você já vai ter causado grandes males para a Humanidade. Então a pesquisa é uma ferramenta de se estruturar, de se observar aqueles pontos que você julga naquele momento que são fundamentais para decidir se aquilo vale ou não vale a pena” (DP2)

Os docentes-pesquisadores foram unânimes em reconhecer a necessidade de se elaborar uma normatização específica para a realização de ensaios clínicos pediátricos.

“Você fazer um capítulo no Estatuto da Criança e do Adolescente da ética em pesquisa sobre a criança e o adolescente. Sobre suscetibilidade, dificuldades, procedimentos a serem respeitados, seria um avanço para o pesquisador e com certeza a gente poderia lidar melhor com essa questão do que agora. Agora depende muito mais da sensibilidade, da percepção de cada pesquisador, de cada Comitê de Ética.” (DP 3)

Sabe-se que a utilização de medicamentos para crianças é baseada nos cálculos de dosagens dos medicamentos adultos^{11, 12, 13, 14} e esse grupo etário fica submetido aos riscos de tomar medicação não adequada. Portanto é necessário o incremento dos ensaios clínicos pediátricos para que não sejam mais órfãos terapêuticos²². Porém, para que esse grupo não fique sujeito á

novos riscos, para que seja garantida a sua proteção é urgente a necessidade de elaboração de uma regulamentação que oriente esse tipo de pesquisa.

Agradecimentos

Agradeço a toda equipe do CEMICAMP pelo apoio organizacional, administrativo e emocional. À FAPESP pelo financiamento do estudo e à todos os docentes que participaram como sujeitos dispendo seu tempo para responder ao questionário e à entrevista.

Referências bibliográficas

1. Department of Health and Human Services US. Foods and Drugs Administration. The Pediatric Exclusivity Provision. 2001.
2. National Institutes of Health. NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects. 1998.
3. Santos DB, Coelho HLL. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brasil. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006;15:635-40
4. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. France: WHO Press; 2007
5. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1995;95(2): 286-94.
6. Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Ethical considerations for clinical trials on medicinal products conducted with the pediatric population. Disponível em

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-10/ethical_considerations.pdf. Acesso em 6/10/2009.

7. Kauffman RE. Clinical trials in children: problems and pitfalls. *Pediatric Drugs*. 2000;2(6): 411-18.
8. Kauffman RE. Scientific Issues in Biomedical Research with children. In: Grodin MA, Glantz LH, editores. *Children as Research Subjects: science, ethics, and law*. New York, Oxford: Oxford University Press; 1994.
9. Murier AL, Jorge AC (trad). Actualidades: fases finais da regulamentação europeia sobre medicamentos pediátricos. http://www.eurodis.org/imprimer.php3?id_article=663. Acesso: 30/05/2005.
10. Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas, Gonçalves MS, Sobral AU, tradutores. *Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos*. São Paulo: Edições Loyola; 2004.
11. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64:1111-18
12. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PA, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de tratamento de unidade de tratamento intensivo. *J Pediatr* 2003; 79: 397-402.
13. Novak E, Allen PJ. Prescribing medications in pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. *Pediatric Nursing*. 2007 Jan-Feb; 33(1)64-70
14. Meiners MM, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47:332-337.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*. 1996; 4 (suppl.): 15-25.
16. Bardin L. *Análise de Conteúdo*. Lisboa: Ed 70; 2008.
17. Patton MQ. *Qualitative evaluation and research methods*. 2nd. Edition. Newbury Park, SAGE Publications 1990.
18. Seidel J. *The Ethnograph (programa de computador) Version 5.0*. Salt Lake City UT: Qualis Research Associate; 1998.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Resolução 251/97. *Diário Oficial da União*, Brasília. 23 de setembro de 1997; Seção I: 21117.
20. The Belmont Report: ethical guidelines for the protection of human subjects. <http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>. Acesso: 22/09/2004.
21. MERCOSUL. Grupo Mercado Comum. Boas Práticas Clínicas. Resolução No. 129/96. <http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm>. Acesso: 28/11/2005.
22. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics*. 1999; 104(3):585-90.

Tabela 1 – Distribuição absoluta e relativa dos pesquisadores segundo resposta às questões éticas (n=89)

QUESTÃO	TODOS	
	n	%
Antes de fazer um ensaio clínico com crianças o pesquisador deve ter certeza que as informações não podem ser obtidas de um ensaio clínico com adultos**		
Concorda plenamente	41	47
Concorda parcialmente	29	33
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	9	10
Discorda plenamente	8	9
Foi observado um efeito não terapêutico de uma droga. É necessário repetir o ensaio clínico em crianças?*		
É necessário	74	85
Não é necessário	10	11
Não tenho opinião	3	4
O risco de intervenções, próprias do ensaio clínico, que não tenham possibilidade de beneficiar diretamente a criança participante não deve ser maior que o risco associado a um exame médico ou psicológico de rotina**		
Concorda plenamente	68	78
Concorda parcialmente	16	18
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	1	1
Discorda plenamente	2	2
Em ensaios clínicos não-terapêuticos, ambos os pais devem dar seu consentimento*		
Concorda plenamente	43	49
Concorda parcialmente	22	25
Não tem opinião	3	3
Discorda parcialmente	9	10
Discorda plenamente	11	13
Um dos pais ou responsável tem o direito de observar o EC, até onde sua observação não intervenha no mesmo, para retirar seu consentimento se considerar necessário*		
Concorda plenamente	65	74
Concorda parcialmente	16	18
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	4	5
Discorda plenamente	3	3
O consentimento dos pais ou responsável para que uma criança participe de um ensaio clínico deve ser complementado pela concordância da criança ...*		
Concorda plenamente	71	81
Concorda parcialmente	13	15
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	2	2
Discorda plenamente	2	2
Se a criança tornar-se legalmente capaz para dar seu consentimento, no decorrer do ensaio clínico, deve-se obtê-lo para que ela continue participando*		
Concorda plenamente	60	68
Concorda parcialmente	19	22
Não tem opinião	2	2
Discorda parcialmente	3	3
Discorda plenamente	4	5

(continuação)

QUESTÃO	TODOS	
	n	%
A recusa da criança ..., a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que ela necessite de um tratamento não disponível fora do contexto do EC*		
Concorda plenamente	47	53
Concorda parcialmente	30	34
Não tem opinião	1	1
Discorda parcialmente	4	5
Discorda plenamente	6	7
A recusa da criança ..., a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que a participação no EC implique na probabilidade de benefício terapêutico**		
Concorda plenamente	33	38
Concorda parcialmente	38	44
Não tem opinião	1	1
Discorda parcialmente	8	9
Discorda plenamente	7	8
A recusa da criança ..., a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que não haja terapia alternativa aceita*		
Concorda plenamente	34	39
Concorda parcialmente	39	44
Não tem opinião	1	1
Discorda parcialmente	6	7
Discorda plenamente	8	9
Ensaio clínico que não promovam benefícios à população em geral, mesmo com risco mínimo, não devem ser realizados**		
Concorda plenamente	43	49
Concorda parcialmente	22	25
Não tem opinião	3	3
Discorda parcialmente	9	10
Discorda plenamente	11	13
A não inclusão de crianças em ensaios clínicos deve ser justificada***		
Concorda plenamente	53	62
Concorda parcialmente	17	20
Não tem opinião	2	2
Discorda parcialmente	7	8
Discorda plenamente	7	8
Ensaio clínico com crianças devem ser realizados em locais onde seja possível oferecer apoio psicológico e médico às crianças e aos seus pais ou responsável*		
Concorda plenamente	72	82
Concorda parcialmente	12	14
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	2	2
Discorda plenamente	2	2
Expor as crianças ao risco de tomar medicamentos não adequados é melhor que expô-las ao risco de um ensaio clínico*		
Concorda plenamente	3	3
Concorda parcialmente	5	6
Não tem opinião	–	–
Discorda parcialmente	5	6
Discorda plenamente	75	85

Faltou informação de: * 1 pesquisador; ** 2 pesquisadores; *** 3 pesquisadores

6. Discussão

Como já mencionado, historicamente os menores compõem um grupo que, raramente, era incluído em estudos clínicos. Entre meados do século XX e os dias atuais houve uma mudança de visão a respeito da inclusão dessa categoria nos ensaios clínicos, alterou-se a ênfase dos princípios da não maleficência – proteção – e do respeito – consentimento informado – para o princípio da justiça - acesso (19).

Ultimamente houve um grande avanço na medicina, descobriram-se novas técnicas, equipamentos, fármacos dentre outros. No entanto, em virtude do histórico apresentado, os progressos das pesquisas para a população pediátrica têm sido muito mais lentos (19). Muitos medicamentos são utilizados para as crianças sem orientação da bula ou sem licença para uso pediátrico, isso acarreta alguns problemas, como dosagens erradas que causam intoxicação ou tratamentos falhos; formas de administração inapropriadas (medicamentos que existem apenas em comprimidos e são dissolvidos para dar à criança) que prejudicam a eficácia do medicamento, embalagens impróprias que podem causar acidentes, etc. (23).

Para defender o melhor interesse das crianças é preciso “equilibrar” a demanda de estudos clínicos com a necessidade de evitar danos. Evidentes diferenças fisiológicas, farmacológicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre crianças de diferentes idades e entre crianças e adultos demandam estudos propriamente conduzidos e construídos com relação às necessidades somáticas, emocionais e mentais das crianças (22). Entretanto, esses estudos são complexos, demandam tempo e custo elevados. A maioria dos docentes-pesquisadores relatou que o paradigma de ensaio clínico para adultos, que possui mais de 40 anos de história, não pode ser aplicado às crianças e seus protocolos devem ter desenhos apropriados para os grupos de diferentes faixas etárias (1).

Dentre as especificidades do ensaio clínico pediátrico há o cuidado com a disponibilidade da criança e dos seus pais para realizarem os procedimentos necessários, deve-se evitar a tentação de uma pesquisa muito complexa e ter o cuidado para que os procedimentos de coleta das amostras sejam o mais viável possível – exame de sangue e urina, por exemplo – e que acarretem o mínimo desconforto para a criança (1).

Ainda a respeito da especificidade da pesquisa clínica em crianças, o “*Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations*” (2) também alerta que os procedimentos devam ser os menos invasivos possíveis. Igualmente, cita alguns aspectos que devem, necessariamente, ser considerados, como o desenho do estudo deve prever o máximo benefício e o mínimo risco não apenas às crianças em geral, mas, também, para cada criança individualmente.

Ao se pensar nos riscos, fatores que não são tão relevantes para os adultos o são para as crianças, de maneira que deve ser considerado risco/benefício direto para o sujeito individualmente (1). Os riscos em pesquisa pediátrica incluem desconforto, inconveniência, dor, separação dos pais ou familiares, efeitos no desenvolvimento e crescimento dos órgãos (2).

Outra particularidade da pesquisa clínica pediátrica é a obtenção do consentimento informado. Devido à limitada capacidade cognitiva da criança, para compreender a complexidade de uma pesquisa, o consentimento deve ser dado pelos seus pais ou responsáveis legais (1,13). Foi consenso entre os docentes-pesquisadores que participaram deste estudo que os pais ou responsáveis legais devam assinar o termo de consentimento informado. Também relataram ser necessário desenvolver um processo para a obtenção do consentimento informado com a ampla participação dos pais ou responsáveis.

Nos documentos internacionais há a diferenciação entre “*consent*” e “*assent*” (14). “*Consent*” (consentimento) significa que o consentimento é dado por indivíduos considerados legalmente capazes. Já os indivíduos legalmente incapazes dão o “*assent*” (assentimento) juntamente com “*consent*” do seu responsável legal. No Brasil, a Resolução 196/96 exige que o consentimento seja fornecido pelos pais ou responsáveis legais. Mesmo não havendo normatização no Brasil a respeito da participação das crianças no consentimento informado, a maioria dos docentes-pesquisadores descreveu que é preciso levar em consideração a participação da criança no processo de obtenção do consentimento informado.

A população pediátrica representa um grande espectro de indivíduos, que pode variar entre recém-nascidos pré-termo a adolescentes, o que caracteriza outra peculiaridade dos ensaios clínicos com esses indivíduos. A World Health Organization (23) classifica essa população em: recém-nascidos pré-termo, recém-nascido a termo (0 a 28 dias), lactentes [*infants and toddlers*] (maior de 28 dias a 23 meses), criança (2 a 11 anos) e adolescentes (12 a 16 ou 18 anos – depende da região). No Brasil há a definição legal de criança (0 a 12 anos) e adolescente (12 a 18 anos) segundo o Estatuto da Criança e do Adolescente (24), porém na Resolução 196/96 criança e adolescente são incluídos no grupo de sujeitos vulneráveis, sem nenhuma distinção.

Essa ausência de definição da faixa etária para os sujeitos de pesquisa pode acarretar dificuldade para definir o que são ensaios-clínicos com crianças. Por esse motivo, as perguntas a respeito da faixa etária dos sujeitos incluídos na pesquisa foram deixadas em aberto para identificarmos o que os docentes-pesquisadores entendiam por crianças sujeitos de pesquisa. As faixas etárias citadas pelos docentes-pediatras cobriam faixas etárias muito amplas. Uma definição mais clara das diferentes faixas etárias que correspondam à população pediátrica é relevante para a realização de ensaios clínicos, uma vez que a absorção, farmacodinâmica, toxicidade variam substancialmente entre uma idade e outra.

A população pediátrica representa um leque de diferentes fisiologias. Diferenças relevantes de proporção e composição do organismo variam de acordo com o crescimento do indivíduo. Esse desenvolvimento altera a fisiologia e, conseqüentemente, a farmacologia; influencia na toxicidade, eficácia e dosagem

dos medicamentos utilizados em crianças. Por exemplo, os recém-nascidos possuem um volume maior de fluido extracelular que qualquer outra idade, seja pediátrica ou adulta, a porcentagem de gordura do corpo dobra do quarto para o quinto mês, essas e outras diferenças influenciam na distribuição do medicamento pelo corpo (23). A necessidade cada vez mais imperiosa de se realizar ensaios clínicos para testar novos fármacos de uso por parte dessa população foi claramente percebida pelos docentes-pesquisadores que participaram deste estudo.

Outro aspecto que chamou a atenção neste estudo foi o fato de que vários docentes que haviam realizado alguma pesquisa nos 24 meses anteriores pareciam acreditar que tinham realizado ensaio clínico quando, de fato, sua pesquisa não poderia ser definida como tal, pois eram estudos descritivos, de prevalência ou de coorte. Isto pode indicar certas limitações na formação dos pesquisadores, bem como, por certo, reflete as controvérsias que costumam envolver as pesquisas com sujeitos na faixa etária pediátrica. Vale lembrar que a orientação, fornecida pela AAP (2) aos pesquisadores que incluem crianças nos seus estudos com seres humanos para obter informações sobre modalidades de tratamento que atingem adultos e também crianças, afirma que são essenciais a competência e a conduta ética do pesquisador para garantir a segurança e proteção das crianças. (2).

Ainda com respeito a essa dificuldade de definição do que é um ensaio clínico com crianças, também se pode apontar para o fato de não existir no Brasil um documento que defina e regule os ensaios clínicos. A Resolução 196/96 somente se refere a como deve ser obtido o consentimento informado

de integrantes de grupos vulneráveis, entre os quais cita crianças e adolescentes. A Resolução 251/97 (25), baseada na Resolução 196/96 e na Resolução do Grupo Mercado comum (GMC) nº 129/96 (30), cita a participação de crianças ao referir-se à forma de obtenção do consentimento informado. Porém, na amostra deste estudo, a maior parte dos docentes-pesquisadores declarou não conhecer o que dizem as normas brasileiras em relação à participação de crianças, e, em geral, referiram que seguem as orientações do CEP que avalia seus protocolos de pesquisa. Isso é coerente com resultados de um outro estudo que revelou que pesquisadores não estavam totalmente informados sobre o conteúdo da Resolução 196/96 (39).

A Resolução 251/97 determina que cabe ao CEP “avaliar se estão sendo asseguradas todas as medidas adequadas, nos casos de pesquisas em seres humanos cuja capacidade de autodeterminação seja ou esteja reduzida ou limitada” (25). Um estudo revelou que nos Estados Unidos metade dos CEP possuem uma regra que orienta quando o pesquisador deve pedir o assentimento da criança, geralmente determinado pela idade. A outra metade não possui e deixa a critério do pesquisador (40). Chambers e Kurz (32) sugerem que haja CEP nas sociedades de pediatria, pois assim poderiam influenciar a prática dos profissionais e opinar a respeito das questões éticas em relação à pesquisa. Os CEP dessas sociedades poderiam dar suporte às pesquisas em uma era de medicina baseada em evidências. Em relação ao que ocorre nos CEP do Brasil quanto a essa questão, não há informações na literatura.

Finalmente, cabe mencionar que a grande dificuldade do estudo, causa de várias limitações, foi claramente a ausência de resposta dos docentes. Não existe, entretanto, uma saída já que a participação dos docentes e pesquisadores como sujeitos de pesquisa deve ser voluntária e, portanto, depende da boa vontade de pessoas, que normalmente estão muito ocupadas para dedicar seu tempo preenchendo um questionário. A dificuldade descrita acima seguramente contribui para explicar a falta de estudos deste tipo na literatura brasileira e mundial e dá valor a estes resultados, apesar do número limitado de respostas obtidas.

Por outro lado, é possível que a falta de resposta corresponda simplesmente a pouca frequência com que se realizam ensaios clínicos com crianças no Brasil, como parece indicar o baixo número de publicações deste tipo de estudos que foram encontrados na literatura. É possível, portanto, que esta amostra de 17 pesquisadores que haviam desenvolvido ensaios clínicos não esteja tão longe do universo de pesquisadores desta modalidade no Brasil, como pode parecer em uma primeira avaliação. O número reduzido de ensaios clínicos pediátricos pode ser explicado tanto pelo histórico de pesquisas com crianças quanto pela complexidade de se realizar esse tipo de pesquisa.

7. Conclusões

- A maioria dos pesquisadores que realizou ensaios clínicos com crianças possuía doutorado, e o número médio de publicações nos 12 meses anteriores ao estudo foi quase o dobro entre os que fizeram ensaios clínicos do que entre os outros que realizaram outro tipo de estudo. O tempo de trabalho em pesquisa entre os pesquisadores que realizaram ensaios clínicos foi maior que cinco anos. Ensaios clínicos, em geral e certamente os pediátricos, são complexos e exigem uma melhor capacidade e competência do pesquisador. Por isso, a graduação, produção científica e o tempo de trabalho em pesquisa mostraram-se maiores entre os docentes-pesquisadores que realizaram ensaios clínicos.
- Dentre as características dos ensaios clínicos identificou-se que a idade dos sujeitos de pesquisa foi bastante variada, em geral as pesquisas incluíam tanto crianças quanto adultos e o predomínio do financiamento dos ensaios clínicos foi de órgãos públicos.
- Pratica-se a obtenção do consentimento informado sob a ótica de um processo que se inicia desde a elaboração do TCLE até a assinatura do sujeito ou responsável. Isso pode ser percebido com a participação ativa do

pesquisador principal nesse processo. A elaboração do TCLE se deu pelo pesquisador principal ou membros da equipe; as informações verbais aos sujeitos da pesquisa foram oferecidas na maioria dos casos e em seguida havia a assinatura do TCLE, todas essas etapas acompanhadas quase sempre pelo pesquisador principal.

- Foi detectado que, entre os pesquisadores entrevistados, não havia um conhecimento apurado das normas existentes no Brasil, representadas pela Resolução 196/96, e das normas internacionais para a realização de ensaios clínicos na população pediátrica. Entretanto, as suas opiniões estavam em harmonia com as orientações internacionais existentes atualmente. Igualmente houve um consenso quanto à necessidade cada vez maior de se realizar ensaios clínicos para essa população e, conseqüentemente, do indispensável compromisso de se regulamentar esse tipo de pesquisa no Brasil.
- O Brasil é um país com características muito específicas. Nacionalmente convive-se com contrastes sociais, econômicos, culturais que interferem substancialmente no desenvolvimento de pesquisas. Testar um novo medicamento na região metropolitana de São Paulo, onde a criança vive em uma cidade com água encanada, é muito diferente do que se testar em Belém do Pará, onde a influência indígena é determinante e as pessoas se tratam com ervas e chás. Com uma regulamentação nacional que as crianças e adolescentes do Brasil poderão ter a possibilidade de garantir seus direitos, como a proteção de sua integridade física, emocional e social. Como também o acesso a novas tecnologias que atendam às suas reais necessidades.

8. Referências Bibliográficas

1. Kauffman RE. Clinical trials in children: problems and pitfalls. *Pediatric Drugs*. 2000; 2(6): 411-8.
2. AAP. American Academy of Pediatrics. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics*. 1995; 95(2): 286-94.
3. Murier AL, Jorge AC (Trad.). Actualidades: fases finais da regulamentação europeia sobre medicamentos pediátricos. Disponível em: <http://www.eurodis.org/imprimer.php3?id_article=663>. Acesso em: 30 maio. 2005.
4. Kurz R, Gill D. Practical and ethical issues in paediatric clinical trials. *Applied Clinical Trials*. 2003 Sep 1.
5. Kurz R. The role of European ethics committees in paediatrics. *Good Clinical Practice Journal*. 2000; 7: 22-5.
6. The Belmont Report: ethical guidelines for the protection of human subjects. Disponível em: <<http://ohsr.od.nih.gov/guidelines/belmont.html>>. Acesso em: 22 set. 2004.
7. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. Fourth Edition. New York, Oxford: Oxford University Press; 1994.
8. Pautas Éticas de Investigación en Sujetos Humanos: Nuevas Perspectivas. Fernando Lolas S. Álvaro Quezada S. (Editores). Chile, Santiago. 2003. La investigación en sujetos humanos: poblaciones vulnerables. *Julio Arboleda-Florez (pág 129-42)*.

9. Brasil. Código Civil: Lei nº 10.406 de 10/01/2002. São Paulo: Saraiva; 2003.
10. Caldwell PH, Butow PN, Craig JC. Parents' attitudes to children's participation in randomized controlled trials. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 142:554-9
11. Tribunal Internacional de Nuremberg - 1947. Código de Nuremberg. [acesso em 16 de ago de 2007]. Disponível em: URL: www.ufrgs.br/HCPA/gppg/nuremcod.htm
12. AMM. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki. 52ª. Assembleia realizada em Edimburgo, Escócia. Outubro, 2000. [acesso em 4 de set de 2008]. Disponível em: URL: http://www.wma.net/policy/17-c_s.html
13. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. *Bioética*, 4 (suppl.): 15-25, 1996
14. CIOMS. Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Seres Humanos. Tradução de Maria Stela Gonçalves; Adail Ubirajara Sobral. 1. Ed. São Paulo: Edições Loyola, 2004. 151p. Título original: *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects*.
15. Lindeke LL, Hauck, MR, Tanner, M. Practical Obtaining Child Assent for Research. *Journal of Pediatric Nursing*. 2000; 15(2): 99-104.
16. Leikin S: Minors' assent, consent or dissent to medical research. *IRB* 15:1-7, 1993.
17. Lederer SE, Grodin MA. Historical Overview: Pediatric Experimentation. In: Grodin MA, Glantz LH (Ed.). *Children as Research Subjects: science, ethics, and law*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1994. p.258.
18. Beecher HK. Ethics and clinical research. *New England Journal of Medicine*. 1966; 274: 1354-60.
19. Ross LF. Children in medical research balancing protection and access: has the pendulum swung too far? *Perspectives in Biology and Medicine*. 2004; 47(4): 519-36.

- 20.Kipper DJ, Goldim JR. A pesquisa em crianças e adolescentes. *Jornal de Pediatria*. 1999; 75(4).
- 21.Kauffman RE. Scientific Issues in Biomedical Research with children. In: Grodin MA, Glantz LH (Ed.). *Children as Research Subjects: science, ethics, and law*. New York, Oxford: Oxford University Press, 1994. p.258.
- 22.Gill D et al. Ethical principles and operational guidelines for good clinical practice in paediatric research. Recommendations of the Ethics WG of the CESP. *Eur J Pediatr*. 2004; 163:53-7
- 23.WHO. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. France: WHO Press; 2007.
- 24.Brasil. Estatuto da criança e do adolescente: lei n. 8.069 de 13/07/1990. 2^a ed. Brasília: Imprensa Nacional; 1997.
- 25.Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde (CNS). Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos . Resolução 251/97. Brasília: Diário Oficial da União, 23 setembro 1997. Seção I. p.211-17.
- 26.ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. 1996.
- 27.FDA. Department of Health and Human Services U.S. Foods and Drugs Administration. The Pediatric Exclusivity Provision. 2001
28. NIH. National Institutes of Health. NIH Policy and Guidelines on the Inclusion of Children as Participants in Research Involving Human Subjects. March 6, 1998.
- 29.Rose K. Pediatric Drug Development. *Applied Clinical Trials*. 2005; 14(1).

30. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Boas Práticas Clínicas. Resolução nº. 129/96. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/bpcmerco.htm>>. Acesso em: 28 nov 2005.
31. Chambers TL, Kurz R. Ethical overview of paediatric research and practice in Europe from the Ethical Working Group of the CESP. *Eur J Pediatr*. 1999;158:537-40.
32. Houaiss A, Villas MS, Franco FMM. *Minidicionário da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro: Editora Moderna e Editora Objetiva. 2ª edição; 2004.
33. Patton MQ. *Qualitative Evaluation and rResearch Methods*. London: Sage; 1990.
34. Pinheiro A, Silva B. A Estruturação do Processo de Recolha de Dados On-Line. In *Actas da X Conferência Internacional Avaliação Psicológica, Formas e Contextos*. Braga: Psiquilíbrios Edições. 2004, p 522-9.
35. Bardin L. *Análise de Conteúdo*. Lisboa: Ed 70; 2008.
36. Turato ER. *Tratado da Metodologia da Pesquisa Clínico-Qualitativa*. Petrópolis: Editora Vozes; 2003.
37. Seidel J. *The Ethnograph (programa de computador) Version 5.0*. Salt Lake City UT: Qualis Research Associate; 1998.
38. Minayo MS. *O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde*.
39. Hardy E, Bento SF, Osis MJ. Consentimento livre e esclarecido: experiência de pesquisadores brasileiros na área da regulação da fecundidade. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002; 20(1): 216-23.
40. Hardy E, Bento SF, Osis MJD. Consentimento Informado Normatizado pela Resolução 196/96: Conhecimento e Opinião de Pesquisadores Brasileiros. *RBGO*. 2002; 24(1):59-65.

9. Anexos

9.1. Anexo 1 – Carta-convite



UNICAMP/CEMICAMP



Prezado Dr.

Pela presente gostaríamos de lhe convidar para participar de uma pesquisa a respeito dos ensaios clínicos realizados com crianças no Brasil.

O objetivo é conhecer a experiência e opinião de docentes, de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras, a respeito de ensaios clínicos para avaliar fármacos, procedimentos e formas de administração em crianças.

Cada participante e sua respectiva universidade serão identificados apenas por um número. Qualquer outra informação que lhe possa identificar será apagada. O protocolo foi aprovado pelo CEP/FCM/Unicamp que autorizou a não utilização de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado, por se tratar de uma pesquisa feita através de correio eletrônico. O fato do Dr.(a) devolver o questionário respondido será considerado como sua aceitação em participar voluntariamente da pesquisa.

Se o Dr.(a) aceitar participar, solicitamos responder o questionário (em Anexo) e enviá-lo para biaguari@fcm.unicamp.br. Gostaríamos de salientar que, nesse caso, há 5% de possibilidade de novamente entrarmos em contato com o Dr(a) para realizarmos uma entrevista pessoalmente. Caso decida não responder o questionário anexo, que é seu direito, solicitamos que, por favor, nos comunique a sua decisão.

Caso tenha alguma dúvida, por favor, entre em contato pelo telefone (15)9103-4706 ou pelo correio eletrônico acima. Também pode contatar minha orientadora Profa. Dra. Ellen Hardy, Departamento de Tocoginecologia, FCM/UNICAMP. Através do e-mail hardy@unicamp.br ou o telefone (19) 3289-2856.

Agradecemos sua atenção e aguardamos sua resposta.

Atenciosamente,

Fabiana Guariglia
Aluna de doutorado, Departamento de Tocoginecologia, FCM/UNICAMP.

9.2. Anexo 2 – Questionário autorrespondido

--	--	--	--	--	--	--	--

Ensaio Clínicos em Crianças QUESTIONÁRIO PARA PESQUISADORE

SEÇÃO 1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DO PARTICIPANTE

Por favor, para responder cada pergunta faça um X na casela da categoria correspondente a sua resposta ou escreva na linha em baixo da pergunta

1.1. Sexo:

1 Feminino

2 Masculino

1.2. Assinale a alternativa que corresponde ao maior grau de escolaridade completado pelo Sr.(a):

2 Superior completo

3 Doutorado

4 Mestrado

5 Pós-Doutorado

6 Especialização

7 Outro → Qual? _____

1.3. Qual é a sua formação profissional?

1 Médico(a)

2 Enfermeiro(a)

3 Biólogo(a)

4 Psicólogo(a)

5 Dentista

6 Outra → Qual? _____

1.4. Quantos artigos o Sr.(a) publicou em revistas científicas nos últimos 12 meses? [Coloque um dígito em cada casela]

--	--

NÚMERO

1.5. Durante os últimos 12 meses o Sr.(a) apresentou trabalho(s) em Congressos Científicos?

1 Sim

2 Não

1.6. Nos últimos 24 meses o Sr.(a) foi pesquisador principal de alguma pesquisa envolvendo crianças?

1 Sim

2 Não

CONTINUE NA SEÇÃO 4

1.7. Há quanto tempo o Sr.(a) trabalha com pesquisa?

1 Menos de 1 ano

2 1 a 5 anos

3 6 a 10 anos

4 acima de 10 anos

SEÇÃO 2 – INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Caso tenha sido pesquisador principal de mais de uma pesquisa envolvendo crianças (incluindo recém-nascidos), nos últimos 24 meses, escolha aquela que foi uma intervenção ou um experimento (ou seja, estava testando um fármaco, um procedimento ou uma maneira de administração), para responder as perguntas desta Seção.

Caso contrário continue na Seção 4

2.1. A pesquisa sobre a qual o Sr.(a) vai se referir era de intervenção ou experimental (ou seja, estava testando um fármaco, um procedimento ou uma maneira de administração). Assinale a alternativa em que se enquadra a sua pesquisa.

1_ Fármaco 2_ Procedimento 3_ Forma de administração 4_ Outro

Por favor responda a 2.2. apenas se o Sr(a). estiver estudando um medicamento, caso contrário continue na pergunta 2.3

2.2. O que o Sr.(a) está testando?

1_ Novo fármaco 2_ Fármaco já existente

3_ Outro → Qual? _____

2.3. Qual foi o objetivo geral da pesquisa?

2.4. Qual foi o tamanho amostral da sua pesquisa? [marque apenas um dígito em cada casela]

--	--	--	--	--

NÚMERO

2.5. Quantas crianças/recém-nascidos foram incluídos nessa amostra?

[marque apenas um dígito em cada casela]

--	--	--	--	--

NÚMERO

2.6. Qual foi a faixa etária dessas crianças?

2.7. Essas crianças eram todas saudáveis, todas doentes ou algumas saudáveis e outras doentes?

1_ Todas saudáveis 2_ Todas doentes 3_ Algumas saudáveis e outras doentes

2.8. A pesquisa à qual o senhor está se referindo recebeu financiamento de alguma agência ou indústria?

1_ Sim

2_ Não

CONTINUE NA SEÇÃO 3

2.9. Quais foram as agências ou indústrias das quais recebeu financiamento?

3.9. O TCLE foi lido pelos pais ou responsável legal, pela criança, ou pelos pais/responsável e pela criança?

- _1_ Nenhum deles leu
2 Somente pelos pais ou responsável legal
3 Somente pela criança
4 Pelos pais ou responsável legal e pela criança
8 Não lembro/Não sei

3.10. Quem assinou o Termo de Consentimento?

- _1_ Um dos pais (pai ou mãe) _2_ Ambos os pais (pai e mãe)
3 Somente o responsável legal _4_ Somente a criança
5 Um dos pais (pai ou mãe) e a criança _6_ Responsável legal e a criança
7 Ambos os pais (pai e mãe) e a criança _8_ Não lembro/Não sei
9 Outro → Quem? _____

3.11. O pesquisador principal assinou todos os TCLE?

- _1_ Sim _2_ Não

3.12. Os pais ou responsável legal concordaram com a participação da criança na sua pesquisa ...

- _1_ Após ouvir a leitura do TCLE _2_ Após ler o TCLE
3 Após ouvir e ler o TCLE _8_ Não lembro/Não sei
4 Em outra ocasião → Qual? _____

3.13. Qual foi a participação da criança no processo de obtenção do consentimento informado?

SEÇÃO 4 – CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Seguem-se algumas afirmações acerca da sua opinião a respeito da participação de crianças como sujeitos em ensaios clínicos

(Marque com um X a alternativa que melhor corresponda à sua opinião)

4.1. Antes de fazer um ensaio clínico com crianças o pesquisador deve ter certeza que as informações não podem ser obtidas de um ensaio clínico com adultos.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

4.2. Foi observado um efeito terapêutico de uma droga, através de um ensaio clínico em adultos, para uma doença que se dá em todas as faixas etárias. Na sua opinião é necessário ou não repetir o ensaio clínico em crianças?

- _1_ É necessário _2_ Não é necessário _3_ Não tenho opinião

4.3. A não inclusão de crianças em ensaios clínicos deve ser justificada.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

- 4.4. Ensaios clínicos que não promovam benefícios à população em geral, mesmo com risco mínimo, não devem ser realizados.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.5. O risco de intervenções, próprias do ensaio clínico, que não tenham possibilidade de beneficiar diretamente a criança participante não deve ser maior que o risco associado a um exame médico ou psicológico de rotina.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.6. Quando o pesquisador considera que uma criança possui maturidade e inteligência que lhe permitam compreender as informações, ela pode ser convidada a participar voluntariamente de um ensaio clínico após ter sido informada.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.7. O consentimento dos pais ou responsável para que uma criança participe de um ensaio clínico deve ser complementado pela concordância (assentimento) da criança quando possui maturidade e inteligência que lhe permitam compreender as informações.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.8. Em ensaios clínicos não-terapêuticos, ambos os pais devem dar seu consentimento.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.9. A recusa da criança, que tenha 7 anos de idade ou mais, a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que ela necessite de um tratamento não disponível fora do contexto do ensaio clínico.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.10. A recusa da criança, que tenha 7 anos de idade ou mais, a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que a participação no ensaio clínico implique na probabilidade de benefício terapêutico.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião
- 4.11. A recusa da criança, que tenha 7 anos de idade ou mais, a participar de um ensaio clínico deve ser respeitada sempre, a menos que não haja terapia alternativa aceita.
- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

4.12. Se a criança tornar-se legalmente capaz para dar seu consentimento, no decorrer do ensaio clínico, deve-se obtê-lo para que ela continue participando.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

4.13. Um dos pais ou responsável tem o direito de observar o ensaio clínico, até onde sua observação não intervenha na mesma, para retirar seu consentimento se considerar necessário.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

4.14. Ensaio clínico com crianças devem ser realizado em locais onde seja possível oferecer apoio psicológico e médico às crianças e aos seus pais ou responsável.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

4.15. Expor as crianças ao risco de tomar medicamentos não adequados é melhor que expô-las ao risco de um ensaio clínico.

- _1_ Concordo plenamente _2_ Concordo parcialmente
3 Discordo parcialmente _4_ Discordo plenamente
5 Não tenho opinião

Muito obrigada por sua participação. Agradecemos que tenha dedicado seu tempo para responder o questionário. Caso tenha alguma pergunta ou comentário por favor sinta-se a vontade para contatar a pesquisadora principal, Fabiana Guariglia, biaguariglia@fcm.unicamp.br ou (15) 9103-4706

4.16. Gostaria de fazer algum comentário?

Obrigada pela sua atenção

9.3. Anexo 3 – Carta-convite para a etapa qualitativa



CEMICAMP

UNICAMP/CEMICAMP

Prezado(a) Dr.(a)

Gostaria de agradecer mais uma vez por ter respondido o questionário, da primeira etapa, de minha pesquisa para doutorado “Ensaio clínico com crianças brasileiras”.

Conforme a carta enviada anteriormente havia 5% de possibilidade de entrarmos em contato para marcar uma entrevista pessoal com o(a) Dr(a). Nesta ocasião, gostaria de lhe convidar para participar da segunda etapa. Para esta segunda etapa eu visitarei o senhor para fazer uma entrevista com a finalidade de aprofundar alguns assuntos.

Ao aceitar participar desta etapa, por favor, me informe o número de telefone para contato. Assim eu poderei telefonar para marcar dia, hora e local da entrevista.

Caso tenha alguma dúvida, por favor, entre em contato pelo telefone (15) 9103-4706 ou pelo correio eletrônico acima. Também pode contatar minha orientadora Profa. Dra. Ellen Hardy, Departamento de Tocoginecologia, FCM/UNICAMP. Através do e-mail hardy@unicamp.br ou o telefone (19) 3289-2856.

Se decidir não participar, que é seu direito, solicitamos que nos comunique.

Agradecemos sua atenção e aguardamos sua resposta.

Atenciosamente,

Fabiana Guariglia

Aluna de doutorado, Departamento de Tocoginecologia, FCM/UNICAMP.

9.4. Anexo 4 – Roteiro Temático

Ensaio clínico em Crianças Brasileiras: aspectos éticos

Características gerais e metodológicas

1. O Sr considera necessário ou não, que todos os medicamentos pediátricos sejam testados em crianças? Existem casos específicos ou não? Se sim, quais?
2. Para o Sr, qual é a realidade brasileira em relação ao desenvolvimento de ensaios clínicos com crianças? O Sr acredita que é necessária uma atenção maior quanto aos aspectos éticos da pesquisa? Em que sentido? Por que?
3. Que especificações em relação à criança, o protocolo de pesquisa de um ensaio clínico deve incluir? Na sua opinião essas especificações estão sempre contempladas nos protocolos dos ensaios clínicos? O Sr considera essas especificações suficientes ou deveria ser mais específico ainda? Como assim?
4. Quando o Sr realizou o ensaio clínico em crianças (aquele que o Sr citou quando respondeu nosso questionário) encontrou alguma dificuldade para aprovação do seu protocolo de pesquisa no Comitê de Ética em Pesquisa? Se sim, quais? E para obter financiamento, encontrou dificuldades? Se sim, quais?

Processo de obtenção do consentimento

5. Na sua opinião, quem deve dar o consentimento para participação de crianças em um ensaio clínico? Qual deve ser a participação da criança no processo de consentimento informado em relação a ser sujeito de um ensaio clínico? Por que? E qual deve ser a participação dos pais ou responsáveis nesse processo? Por que?
6. O Sr. encontrou alguma dificuldade para obter o consentimento livre e esclarecido dos sujeitos de seu ensaio clínico com crianças? (aquele que o Sr citou quando respondeu nosso questionário) Se sim, qual(is)?
7. Como o Sr considera possível garantir o princípio da autonomia em ensaios clínicos envolvendo crianças?
8. O que o Sr entende por objeção deliberada? Há uma idade a partir da qual a criança pode utilizar esse recurso? Qual? Existem situações onde a objeção deliberada não pode ser utilizada? Quais?

9. Segundo sua experiência, existem situações onde não há necessidade da autorização dos pais ou responsáveis para realização de um ensaio clínico com crianças? Se sim, quais? Se não, por que?

Opinião dos pesquisadores sobre as orientações contidas em documentos nacionais e internacionais, referentes a ensaios clínicos com crianças.

10. O que as normas brasileiras determinam a respeito da pesquisa envolvendo crianças? Há alguma regulamentação específica para os ensaios clínicos em crianças? Acredita que deveria existir? Qual(is)?
11. Existe algum documento nacional e/ou internacional que inclua a criança em uma faixa etária definida? Qual(is) documento(s) e em qual faixa etária ele(s) incluem as crianças? Qual a faixa etária que o Sr considera que pertencem as crianças?
12. O Sr conhece algum documento e/ou regulamentação que define “risco” em pesquisa pediátrica? Se sim, qual(is) e como define? Se não, o Sr acha que deveria existir? Como deveria ser?
13. Qual a opinião do Sr sobre a avaliação de riscos e benefícios em ensaios clínicos pediátricos? É a mesma de ensaios clínicos envolvendo adultos ou é diferente? Como os riscos de uma pesquisa com crianças devem ser avaliados? E os benefícios?
14. O que é mais satisfatório, na sua opinião: expor as crianças ao risco de tomarem medicamentos não adequados, ou ao risco de participarem de ensaios clínicos? Por quê?
15. No Brasil temos a resolução 196/96 para regulamentar as pesquisas com seres humanos. Essa resolução traz alguma informação a respeito de ensaios clínicos com crianças? O Sr acredita que essa resolução satisfaz as necessidades a que se propõe, ou acha que mereceria alguma modificação? Se sim, qual(is)? Se não, por que?
16. O NIH determinou que todos os protocolos de pesquisas de ensaios clínicos devem conter o item “participação de crianças”, explicando a participação delas ou justificando a não participação. Qual é sua opinião a respeito dessa determinação? O Sr acha que essa medida deveria ser implantada também no Brasil? Por quê?

9.5. Anexo 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/02/06.
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 800/2005
CAAE: 1288.0.000.146-05

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “ENSAIOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS BRASILEIRAS: ASPECTOS ÉTICOS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Ellen Elizabeth Hardy

INSTITUIÇÃO: Centro de Pesquisa e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas - CEMICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/12/2005

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/02/07

II - OBJETIVOS

Conhecer a experiência de docentes de Departamentos de Pediatria e de Neonatologia de Faculdades de Medicina brasileiras a respeito do desenvolvimento de ensaios clínicos para avaliar fármacos e formas de administração em crianças.

III - SUMÁRIO

Como a ausência de estudos em crianças representa um dilema ético para o profissional responsável pela saúde dos menores, os medicamentos acabam sendo lhes ministrado sem a garantia de doses adequadas às necessidades de cada grupo etário. Estes profissionais não sabem se é melhor expor as crianças ao risco de tomar medicamentos não adequados ou ao risco de um ensaio clínico. Portanto, este estudo se propõe a conhecer a realidade brasileira com o desenvolvimento de ensaios clínicos com crianças. Essa pesquisa será realizada em duas etapas: a primeira será quantitativa, de coorte transversal, descritivo, incluindo todos os docentes que trabalham em departamentos de pediatria e neonatologia das 157 faculdades de medicina brasileiras; a segunda será qualitativa, consistindo em entrevistas semi-estruturadas com 20 docentes-pesquisadores que desenvolvem ou desenvolveram um ensaio clínico nos últimos 24 meses. As informações quantitativas serão duplamente digitadas e a análise de consistência inicial será feita no módulo Validate do Epi Info 6.04d. Após verificação e correção dos bancos de dados, esses serão exportados ao software Stata. Será feita análise descritiva univariada que consistirá de tabelas de distribuição de frequências de todas as variáveis. Quanto a etapa quantitativa, será realizada uma análise temática, uma das modalidades de análise de conteúdo com o auxílio do programa computacional The Ethnograph version 5.0.



IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Trata-se de um projeto de doutorado onde o pesquisador responsável deve ser o aluno e não o orientador. O protocolo de pesquisa apresentado está em consonância com os aspectos éticos contidos na Resolução 196/96.

Recomendação: Trocar folha de rosto

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

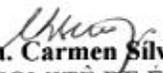
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.



VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de fevereiro de 2006.


Profa. Dra. Carmen Silvia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

9.6. Anexo 6 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Ensaio clínico em Crianças Brasileiras: aspectos éticos

Eu, _____, _____ anos,
R.G.: _____, residente na rua/avenida _____
_____, nº _____, bairro _____,
cidade _____ fui informado que esta pesquisa tem como objetivo
conhecer a experiência de pesquisadores com o desenvolvimento de ensaios clínicos,
para avaliar fármacos e técnicas de manejo em crianças. A razão para fazer o estudo é
a falta de informação sobre os ensaios clínicos com crianças no Brasil.

Serei entrevistado pela pesquisadora principal. A entrevista terá a duração de
uma hora, aproximadamente, e será gravada utilizando-se dois gravadores para haver
a garantia de não perder minhas respostas.

Poderei pedir esclarecimento antes e durante a entrevista bem como depois.
Para isso poderei contatar a pesquisadora principal deixando recado no telefone (11)
47151096 ou (15) 91034706. Poderei, também, entrar em contato com a Secretaria do
Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) para recursos ou reclamações. Poderei me
recusar a participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento da pesquisa
sem que haja qualquer prejuízo na minha atuação profissional.

Está garantido a mim a confidencialidade das informações por mim oferecidas,
bem como o sigilo de meu nome. Os dados serão utilizados exclusivamente para fins
desta pesquisa, bem como para a publicação de artigos ou apresentações em congressos.
E em nenhum momento meu nome estará vinculado a esta pesquisa.

_____, _____ de 2007.

Assinatura da pesquisadora principal: _____

Assinatura do sujeito: _____

Recursos ou Reclamações - Comitê de Ética em Pesquisa: (019) 3788 8936