

## A IMPORTÂNCIA DA ÉTICA DURANTE O DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA E ENSAIOS CLÍNICOS

### THE IMPORTANCE OF ETHICS DURING DEVELOPMENT OF RESEARCH AND CLINICAL TRIALS

**Anelvira de Oliveira Florentino<sup>1</sup>; Fernanda Torres de Santana Franca; Gercilene Cristiane Silveira<sup>2</sup>; Giovana Cristina Serra D'amico; Vivian Saccomano Henriques.**

<sup>1</sup>Faculdade Sudoeste Paulista – Itapetininga/SP – Brasil

<sup>2</sup>Faculdades Integradas de Jaú – Jaú/SP – Brasil

e-mail: anelviraflorantino@yahoo.com.br

#### RESUMO

A pesquisa clínica é um estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos. Objetivou-se, neste estudo, adquirir e ampliar conhecimento sobre a importância da ética no desenvolvimento da pesquisa e ensaios clínicos para os experimentos com seres humanos, tendo em vista proteger a sociedade de resultados dramáticos ocorridos no passado e tratar a experimentação com seres humanos com a responsabilidade necessária, prezando pela manutenção da ética nas pesquisas. Trata-se de um estudo operacionalizado mediante revisão integrativa. Realizou-se busca nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e na coleção principal da Web of Science (Thomson Reuters). Verificou-se que (15,0%) são provenientes da base de dados PUBMED, (9,5%) da SciELO, (5,5%) da WEB OF SCIENCE e (2,0 %) da LILACS. Conclui-se que a pesquisa clínica e os ensaios clínicos, são a maneira eticamente mais apropriada para se obter conhecimento, testar e renovar conceitos ou contestar teorias e tratamentos em uso. Os benefícios resultantes da pesquisa clínica são extensivos a todas as pessoas. No entanto, é fundamental que a pesquisa clínica seja desenvolvida de forma a garantir a acurácia e qualidade dos dados, bem como a sua integridade, confiabilidade e reproduzibilidade, assegurando, sobretudo, a importância de conscientizar os profissionais da área da saúde, bem como os estudantes da área, para o papel da ética, não só na pesquisa, mas como subsídio às relações diárias das pessoas.

**Palavras-chave:** Ética. Desenvolvimento. Pesquisa clínica. Ensaio clínico.

#### ABSTRACT

Clinical research is a systematic study that follows scientific methods applicable to humans. The objective of this study was to acquire and extend knowledge about the importance of ethics in the development of research and clinical trials for human experiments in order to protect society from dramatic results in the past and to treat human experimentation with The necessary responsibility, taking into account the maintenance of research ethics. It is an operationalized study through an integrative review. A search was carried out in the databases MEDLINE, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) and in the main web collection Of Science (Thomson Reuters). It was verified that (15.0%) came from the PUBMED database, (9.5%) from SciELO, (5.5%) from WEB OF SCIENCE and (2.0%) from LILACS. It is concluded that clinical research and clinical trials are the ethically most appropriate way to obtain knowledge, to test and renew concepts or to dispute theories and treatments in use. The benefits of clinical research

are extended to all people. However, it is essential that clinical research be developed in a way that guarantees the accuracy and quality of the data, as well as its integrity, reliability and reproducibility, ensuring, above all, the importance of raising awareness in health professionals, as well as Students of the area, for the role of ethics, not only in research, but as a subsidy to the daily relations of people.

**Keywords:** Ethics. Development. Clinical research. Clinical trial.

## 1 INTRODUÇÃO

Pesquisa clínica (PC) é definida como um estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos<sup>1</sup>. Como resultado desse processo, a comunidade científica obtém conhecimento sobre os medicamentos, procedimentos ou métodos que auxiliam a saúde e a qualidade de vida do ser humano. Estudos clínicos ou ensaios clínicos são sinônimos abrangidos neste conceito, que pretende responder a um questionamento científico com vistas a encontrar melhores opções terapêuticas para tratar os seres humanos<sup>2</sup>.

Entretanto, nem toda pesquisa clínica enquadra-se na definição do que seja um ensaio clínico. Um estudo transversal ou um estudo de coorte, em que não há intervenção do pesquisador, são exemplos de pesquisa clínica que não podem ser definidos como ensaios clínicos, pois não envolvem uma experiência<sup>3</sup>.

O desenvolvimento de toda pesquisa clínica ou ensaio clínico é caracterizado como um dos processos de construção do conhecimento com o intuito de descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou outros efeitos farmacodinâmicos de um produto (medicamento, instrumento ou equipamento), e/ou de identificar qualquer evento adverso a estes, e ainda estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de produtos medicamentosos com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia<sup>4</sup>.

Além disso, a pesquisa clínica é um processo de aprendizagem, tanto do indivíduo que a realiza, quanto da sociedade na qual se desenvolve. Ao mesmo tempo, é necessário enfatizar que essa investigação e os consequentes progressos estejam em conformidade com os princípios éticos e respeitem a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais.<sup>5</sup>

A participação de seres humanos em pesquisas e ensaios clínicos deve sempre ser objeto de preocupação e de estabelecimento de medidas que visem a sua proteção contra danos e abusos.<sup>6</sup> É preciso respeitar o participante em sua dignidade e autonomia, reconhecendo sua vulnerabilidade, assegurando sua vontade de contribuir e permanecer, ou não, na pesquisa, por intermédio de manifestação expressa, livre e esclarecida; precisa ponderar entre riscos e benefícios, tanto conhecidos como potenciais, individuais ou coletivos, comprometendo-se com

o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos, e garantindo que danos previsíveis serão evitados; precisa ter relevância social, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio humanitária; e, finalmente, precisa ser aprovada previamente por um Comitê de Ética em Pesquisa (CEP)<sup>7</sup>.

Desta forma, é importante ressaltar o papel fundamental dos Comitês de Ética em Pesquisa na adequada avaliação prévia destes projetos<sup>8</sup>. O adequado entendimento das diferentes fases com as suas peculiaridades é essencial para a devida avaliação do projeto e principalmente do processo de obtenção do consentimento de cada um dos possíveis participantes<sup>9</sup>. Garantir que essas pessoas sejam informáveis e informadas é uma tarefa que exige grande responsabilidade por parte dos pesquisadores<sup>9</sup>. O respeito à autonomia da pessoa humana nada mais é que o fiel cumprimento da aplicação adequada do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ou seja, a vontade e a liberdade de escolha e poder de decisão do voluntário da pesquisa jamais poderá ser subjugada<sup>10</sup>.

No Brasil, desde outubro de 1996, foram estabelecidas as Diretrizes e Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos, através da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, com o objetivo principal de garantir o respeito à pessoa. Garantia que se estende não só ao sujeito da pesquisa, ao pesquisador e equipe de pesquisa, mas também à sociedade como um todo<sup>11</sup>.

Após a Resolução 196/96, que se tornou referência nacional e internacional no cenário da pesquisa envolvendo seres humanos, vieram outras que ajudaram a normatizar a pesquisa clínica no Brasil, assegurando a preservação dos interesses individuais e universais envolvidos<sup>11</sup>.

Desta maneira e de acordo com a Resolução CNS 196/96, “toda pesquisa envolvendo seres humanos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa” (CEP) e cabe à instituição onde se realizam as pesquisas a constituição do CEP.<sup>11,12</sup>

A missão do CEP é salvaguardar os direitos e a dignidade dos sujeitos da pesquisa. O CEP contribui para a qualidade das pesquisas e para a discussão do papel da pesquisa no desenvolvimento social da comunidade. Contribui ainda para a valorização do pesquisador que recebe o reconhecimento de que sua proposta é eticamente adequada.<sup>13,14</sup>

Mas a final, o que se pode definir como ética? Segundo o dicionário Aurélio, ética é definida como o “estudo dos juízos de apreciação referentes à conduta humana suscetível de qualificação do ponto de vista do bem e do mal, seja relativamente a determinada pela sociedade, seja de modo absoluto”.<sup>14</sup> Na área da saúde, a ética vem delimitar as atividades

daqueles que buscam avanço científico, os pesquisadores, a fim de que estes respeitem a integridade das pessoas que se dispuseram a participar na pesquisa, em todos os âmbitos nos quais a pesquisa possa vir a influenciar<sup>15</sup>. Já em relação à pesquisa, da mesma forma que ela é necessária, também pode tornar-se problemática do ponto de vista ético e social.<sup>16</sup>

Vieira e Hossne<sup>17</sup> explicam que a ética, no seu sentido superficial, pode ser entendida como

Um julgamento veredito sobre determinado fato ou ação, ou seja, “a ética é um juízo crítico sobre uma situação em conflito” e, portanto, um questionamento sobre determinada decisão ou ação. Para quaisquer questionamentos, precisamos ter por base alguns valores ou princípios e, no caso da experimentação com seres humanos, bastam três princípios éticos para se mensurar os abusos cometidos: o princípio da autonomia da pessoa, que tem o direito de agir segundo suas convicções e, conforme se baseia a filosofia de Kant, todas as decisões tomadas pelas pessoas devem ser respeitadas; a beneficência, reconhecida desde o juramento de Hipócrates como o hábito de fazer o bem, ou pelo menos não produzir o dano; e o princípio da justiça, que requer que toda pesquisa distribua benefícios de forma justa, sem onerar demais muitos para beneficiar alguns, não sendo considerado justo usar determinados grupos como cobaias humanas, só porque estão à disposição ou em situação de dependência.<sup>17</sup> (p.138).

Diante deste contexto, este artigo tem por objetivo adquirir e ampliar conhecimento sobre a importância da ética no desenvolvimento da pesquisa e ensaios clínicos para os experimentos com seres humanos, tendo em vista tratar a experimentação com seres humanos com a responsabilidade necessária, prezando pela ética nas pesquisas.

### **A importância da ética durante o desenvolvimento da pesquisa e ensaios clínicos**

Considerando as atuais práticas em pesquisa envolvendo seres humanos nas diferentes realidades sociais, a execução de um estudo clínico deve estar baseada no rígido cumprimento das normas contidas no protocolo de pesquisa e estar alinhada com as diretrizes e regulamentações nacionais e internacionais vigentes. Além disso, a pesquisa é fundamental para o desenvolvimento humano e deve ser feita sempre pautada por princípios éticos e condizentes com as Boas Práticas Clínicas e as exigências regulatórias aplicáveis.<sup>4</sup> A pesquisa clínica contribui para o aumento da expectativa de vida e a redução dos índices de mortalidade, fazendo com que a prevenção, cura e controle de várias enfermidades tornem-se realidade. Os benefícios, riscos, dificuldades e efetividade de um novo método devem ser testados comparando-os com os melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos atuais.

A pesquisa clínica é regulada, na maioria dos países, sob a égide do Código de Nuremberg (1948), pela Declaração de Helsinque.<sup>18</sup> Sendo que a Declaração de Helsinque já passou por oito revisões: em 1975, 1983, 1989, 1996, 2000, 2002, 2004 e a mais recente, em 2008. O fundamento desta regulamentação baseia-se no bem estar dos indivíduos voluntários a participar de uma pesquisa<sup>19</sup>. Todos os que participam direta ou indiretamente na execução de um ensaio clínico, sobretudo as agências reguladoras, devem priorizar a segurança dos pacientes, com base na apuração e qualidade dos dados, bem como na objetividade, integridade e confiabilidade dos mesmos<sup>18,21</sup>

A realização de uma pesquisa clínica somente deve ser iniciada quando os seus benefícios justificam os riscos e inconveniências<sup>21</sup>.

A primeira etapa de um estudo clínico é o desenvolvimento do protocolo de pesquisa, que deve ser submetido a um Comitê de Ética em Pesquisa para aprovação antes de iniciar a coleta de dados. O protocolo de pesquisa, é um documento que deverá contemplar: a) Projeto de pesquisa detalhado (contemplando objetivos, material e métodos, casuística, resultados esperados e bibliografia; cronograma; orçamento; local de realização das diferentes etapas da pesquisa); b) Informações relativas ao participante da pesquisa (critérios de inclusão e exclusão, forma de recrutamento); c) Qualificação dos pesquisadores (anexar currículo ou indicar link para o Currículo Lattes); d) Termo de compromisso do pesquisador responsável e da instituição de cumprir com os termos da resolução 466/12.<sup>21</sup>

Após o parecer favorável do CEP, segue-se para a fase de recrutamento de voluntários, na qual os interessados em participar da pesquisa são submetidos a exames médicos e laboratoriais para avaliar a sua condição de saúde. Os voluntários que apresentarem o perfil adequado são escolhidos para participar do estudo clínico. O pesquisador deve conduzir o estudo de acordo com o parecer favorável do protocolo, sendo que qualquer alteração deve ser submetida à análise do CEP.<sup>22</sup>

No entanto, é necessário que os voluntários ou seus representantes legais antes da inclusão no estudo, assinem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Este documento tem o objetivo de esclarecer e proteger o participante da pesquisa, devendo estar em linguagem clara e de fácil entendimento. O TCLE deve abordar os seguintes aspectos: justificativa, objetivos, procedimentos, desconfortos e riscos possíveis e benefícios esperados, métodos alternativos existentes, forma de acompanhamento e assistência, garantia de esclarecimentos, a liberdade do participante de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, garantia do sigilo sobre os dados confidenciais,

as formas de ressarcimento das despesas e as formas de assistência imediata e assistência integral diante de eventuais danos.<sup>21,22</sup>

O desenho do estudo clínico pode ser:

- 1) Aberto: o participante da pesquisa e o investigador sabem o que está sendo administrado ao paciente.
- 2) Simples-Cego: apenas o participante da pesquisa não sabe que tratamento ele está recebendo.
- 3) Duplo-Cego: o participante da pesquisa e o investigador não sabem qual tratamento foi designado a cada paciente.
- 4) Com mais de um grupo de estudo: Pode ser paralelo ou crossover (cruzado). No paralelo, os voluntários de pesquisa são randomizados e recebem diferentes tipos de tratamento. Já no crossover, comparam-se dois ou mais tratamentos em que os voluntários, depois de completar um dos tratamentos, são movidos para outro tratamento. A principal vantagem desse estudo é eliminar a grande variação existente entre indivíduos em resposta a um tratamento, tendo em vista que todos os tratamentos são atribuídos a todos os indivíduos.<sup>23</sup>

Portanto, deve-se registrar todas as informações do estudo clínico, manuseadas e arquivadas de modo a permitir interpretações, verificações e relatos precisos.<sup>23</sup> De acordo com a Resolução CNS 466/12466/12, cabe ao pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa manter em arquivo, sob sua guarda, durante cinco anos, os dados da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP<sup>11</sup>. Durante e após a participação de um paciente em um estudo, o pesquisador deve garantir o tratamento médico adequado ao participante em qualquer evento adverso que possa ser relacionado à sua participação no estudo. Todos os eventos adversos sérios (EAS) devem ser imediatamente relatados ao patrocinador. Essas comunicações imediatas devem ser seguidas por relatórios escritos detalhados. O pesquisador deve também atender às exigências legais aplicáveis quanto aos relatos de EAS às autoridades regulatórias e ao CEP. O CEP responsável pela aprovação do projeto de pesquisa deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo<sup>24</sup>.

A análise dos dados pode ser realizada periodicamente, especialmente para verificação da segurança do produto (e/ou tratamento) em investigação. Quando o estudo clínico é finalizado, realiza-se a análise estatística final.<sup>25</sup> As conclusões retiradas da análise dos dados obtidos são finalizadas e agregadas, de forma a serem apresentadas como argumento à(s) autoridade(s) de regulação sanitária para o registro e comércio do produto, ou para a divulgação científica. Do ponto de vista ético, é desejável que toda pesquisa vise à publicação dos seus resultados, sejam eles favoráveis ou não. Pois, o comportamento ético pode ajudar a nortear

uma conduta digna, a partir de uma discussão rica e produtiva, o que conduzirá a um consenso o mais ético e transparente possível para os projetos de pesquisa envolvendo seres humanos.<sup>24,25</sup>

Desta forma, a pesquisa em qualquer área do conhecimento envolvendo seres humanos deverá ser adequada aos princípios científicos que a justifiquem e com possibilidades concretas de responder às incertezas que a precederam, prevalecendo sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis e, assegurar aos sujeitos da pesquisa os seus benefícios.<sup>26</sup>

Sendo assim, os aspectos fundamentais da ética no desenvolvimento da pesquisa clínica, referem-se à proibição de não adulterar as diversas etapas da pesquisa, não manipular os resultados nem sua publicação, respeitar as participações. Esses aspectos se referem à integridade do trabalho científico e à confiabilidade dos bens externos produzidos.<sup>27</sup>

Todo projeto de pesquisa que se propõe a trabalhar com seres humanos apresenta implicações éticas que necessitam serem discutidas e adequadas para sua execução. Para se cumprir com as determinações éticas previstas é necessário observar rigorosamente as recomendações contidas na Resolução nº 196/96.<sup>6</sup>

## 2 METODOLOGIA

O presente artigo utiliza como método a revisão integrativa da literatura, a qual tem como finalidade reunir e resumir o conhecimento científico já produzido sobre o tema investigado, permitindo: a busca, a avaliação e a sintetização das evidências disponíveis para contribuir com o desenvolvimento do conhecimento de determinado assunto<sup>28,29</sup>.

Foram seguidas as etapas preconizadas na literatura, a saber: o estabelecimento das questões e a vivência realizada no decorrer da disciplina em pesquisa clínica contemplada no mestrado profissional.

Objetivos da revisão integrativa; estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados; análise dos resultados; discussão e apresentação dos resultados; e, por última, a apresentação da revisão<sup>29</sup>. (figura 1)

A pergunta norteadora dessa revisão integrativa constitui em: Qual a importância da ética durante o desenvolvimento da pesquisa e ensaios clínicos?

A seleção dos artigos foi por meio das bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PUBMED, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e na coleção

principal da Web of Science (Thomson Reuters), com data de publicação dos últimos anos, utilizando-se os seguintes descritores: Ética. Pesquisa e ensaios clínicos.

Os critérios de inclusão foram: Artigos disponíveis nas bases de dados selecionadas; nos idiomas Português, Inglês. Artigos que abordam pesquisa e ensaios clínicos na área da saúde.

Os critérios de exclusão dos estudos foram: Artigos que não abordam a temática relevante ao alcance do objetivo da revisão. Não possuir dados suficientes para suportar a análise.

A busca foi realizada pelo acesso on-line, utilizando os descritores em português e em inglês, e os critérios de inclusão e exclusão. Inicialmente nas buscas dos descritores, associados conforme estabelecido, foram encontrados no MEDLINE, 23 artigos, sendo todos excluídos; PUBMED 35 artigos, sendo excluídos 21; LILACS, foi encontrado dois artigos; SciELO, foi encontrado 18 artigos, sendo excluídos 9 e Web of Science, foi encontrado 16 artigos e excluídos 11.

Após o atendimento aos critérios de inclusão e exclusão, a amostra foi constituída de 30 artigos.

Para a síntese e análise dos dados, foi elaborado um instrumento, que contempla os seguintes itens: identificação do artigo, características metodológicas do estudo, objetivos ou questões de investigação, resultados e conclusões ou implicações.

Nesta fase, fez-se necessário elencar algumas considerações sobre o processo de revisão realizado. Este estudo apresenta algumas limitações relacionadas à incompatibilidade entre os descritores e as palavras-chave utilizadas pelos pesquisadores dos artigos encontrados. Isto pode, por um lado, restringir a amostra final do estudo, e por outro, pode fornecer muitos artigos, porém com temas diversos, gerando dificuldade em encontrar textos que interessem ao tema da pesquisa.

A apresentação e discussão dos resultados foram feitas de forma descritiva, de natureza quantitativa, cuja trajetória metodológica apoia-se na utilização da técnica denominada Análise de Conteúdo proposta por Laurence Bardin<sup>30</sup>.

Para Bardin<sup>30</sup>, o termo análise de conteúdo designa:

um conjunto de técnicas de análise das comunicações visando a obter, por procedimentos sistemáticos e objetivos de descrição do conteúdo das mensagens, indicadores (quantitativos ou não) que permitam a inferência de conhecimentos relativos às condições de produção/recepção (variáveis inferidas) destas mensagens <sup>(30:p,47)</sup>.

Assim, possibilitando ao leitor a avaliação da aplicabilidade da revisão integrativa elaborada, de forma a atingir o objetivo desse método.

### 3 RESULTADOS

Os 30 artigos selecionados foram analisados e, a seguir, apresentou-se um panorama geral dos artigos avaliados. Nos quadros 1e 2 apresenta-se a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

Na identificação das fontes para localização dos artigos, 14 são provenientes da base de dados PUBMED, nove da SciELO, cinco da Web of sciens e dois da Lilacs.

A busca aos bancos de dados, considerando a utilização de todos os descritores e palavras-chave, localizou 94 (100%) artigos. Após a realização da leitura do título, resumo e textos na íntegra, foram excluídos 64 (68%) artigos que não contemplaram o tema do estudo (Tabela 1). Assim, foram selecionados para a amostra final 30 (32%) artigos (Quadro 1).

Tabela 1 – Distribuição dos artigos localizados, excluídos e selecionados nas bases eletrônicas de dados – 2010 a 2015

Base de dados	Selecionados	Excluídos	Amostra final*
PUBMED	35	21	14 (15,0%)
LILACS	02	0	2 (2,0%)
SciELO	18	09	9 (9,5%)
WEB OF SCIENCE	16	11	5 (5,5%)
MEDLINE	23	23	0
TOTAL	94	64	30 (32%)

\* Dados numéricos em porcentagem

Na identificação das fontes para localização dos artigos, (15,0%) são provenientes da base de dados PUBMED, (9,5%) da SciELO,(5,5%) da WEB OF SCIENCE e (2,0 %) da LILACS. A base de dados MEDLINE também foi utilizada para a investigação, contudo, os artigos encontrados que atenderam aos critérios de inclusão repetiram-se ao já localizados nas demais bases de dados sendo todos excluídos.

Dentre os artigos selecionados, 24 eram escritos em língua portuguesa e seis em língua inglesa, com o período de publicação variando entre os anos de 2000 a 2015.

Todos os artigos se referiam a pesquisa clínica e ensaios clínicos desenvolvidas com humanos. Sendo que não foram encontradas publicações em formato completo sobre a ética na pesquisa clínica. Este fato revela a necessidade de produção de estudos que discutam o processo da ética no desenvolvimento de pesquisas clínicas e ensaios clínicos, tendo em vista, que é neste espaço que os profissionais são preparados para o trabalho da docência.

Quadro 1 – Estudos selecionados por ano de publicação, título e periódico 1996 – 2016

Nº	Ano	Título	Periódico
1	2007	Ciência, tecnologia e inovação em Saúde	M. Saúde
2	2003	Revisão Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas	Revista da SOCERJ
3	1998	Note for Guidance on the PreClinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products	EMEA
4	2009	Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice	Pharmaceutical Executive.
5	2000	Problemas atuais de Bioética. São Paulo	Loyola.
6	1996	Resolução n. 196/96, de 10 de outubro de 1996.	M. Saúde
7	2012	Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa	M. Saúde
8	2007	Ética na pesquisa em saúde: Avanços e Desafios.	Cad. Saúde Pública
9	2009	Investigação científica em seres humanos: a experiência de voluntários nos ensaios clínicos de uma nova vacina. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem)	Universidade Federal de Minas Gerais,
10	2009	Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos.	Revista Femina
11	2012	Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012.	M. Saúde
12	2007	Pesquisa clínica no Brasil e responsabilidade ética: Um estudo das normas à luz da Bioética.	Âmbito Jurídico Rev.
13	2011	Aspectos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos.	E.F. Dep. Revista Digital.
14	2006	Ensaio clínicos. Princípios e práticas	ANVISA
15	2008	Ética na pesquisa com sujeitos humanos.	Psicol. Argum
16	2002	A regulamentação brasileira em ética em pesquisa envolvendo seres humanos	Atheneu.
17	1987	A ética em pesquisa	Moderna
18	2011	The Value of Medicine	Pharma.
19	2001	Human Safety in Clinical Research	Applied Clinical Trials
20	2000	What makes clinical research ethical?	JAMA
21	2010	Ética, Pesquisa e Políticas Públicas	Rubio.

22	2005	Ética e Pesquisa médica	Rev.Soc. Bras.de Med. Tropical
23	2012	Comissão Assessora de Pesquisa Clínica	Conselho Reg. de Farmácia do Estado de São Paulo
24	2003	Toward protecting the safety of participants in clinical trials	Controlled Clinical Trials
25	2012	Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa	M. Saúde
26	2003	Hipertensão arterial e aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos: implicações para a área da saúde	Rev. Brasileira de Saúde Materno Infantil
27	2005	Introdução à ética em pesquisa	UnB/Editora
28	2008	Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.	Texto & contexto Scielo
29	2002	Conflito de Interesses.	Cadernos de Ética em Pesquisa
30	2011	Análise de conteúdo	Edições 70

Fonte: Elaboração das autoras (2017).

Verificou-se que todos os estudos possuem objetivos claros possibilitando um fácil entendimento ao leitor. Quanto ao delineamento da pesquisa, 18 artigos apresentaram abordagem qualitativa, seis desenvolveram estudos com métodos quantitativos, dois artigos de reflexão e quatro revisão de literatura.

A abordagem metodológica qualitativa se preocupa com o nível de realidade que não pode ser quantificado, ela busca compreender o universo dos significados, motivos, aplicações, crenças, valores e atitudes, o que corresponde ao espaço mais profundo das relações, dos processos e dos fenômenos que não podem ser sintetizados em operacionalizações de variáveis.<sup>28</sup>

Já as pesquisas de cunho quantitativo são baseadas na medida, e buscam responder às questões de pesquisa e/ou testar as hipóteses levantadas pelo pesquisador através de uma análise sistemática dos dados, de variáveis objetivas, e na utilização de técnicas estatísticas.<sup>28</sup>

Aspectos éticos sempre foram um ponto crucial na pesquisa sistematizada e um divisor de águas na avaliação de resultados sérios. Muito se aprendeu sobre respeito ao sujeito de pesquisa. Hoje todo o processo de PC se baseia na aprovação do TCLE (termo de consentimento livre e esclarecido), com vigilância constante aos procedimentos, por parte de todas as instâncias regulatórias. São consideradas “vulneráveis” populações de crianças, idosos,

pacientes institucionalizados, indígenas, por exemplo. Mesmo a pesquisa experimental segue regras visando a preservação dos animais de estudo da morte e do sofrimento desnecessários.<sup>27</sup>

No entanto, a análise dos 30 artigos selecionados revelou maior número de publicações de resultados de pesquisas clínicas na PUBMED, bem como de artigos publicados em 2009, conforme evidenciado no Quadro 1. Com relação à autoria dos artigos, distribuídos pelos 30 artigos analisados, destaque-se a participação incipiente de profissionais enfermeiros.

Ao analisar a importância da ética no desenvolvimento da pesquisa e ensaios clínicos, encontrou-se os seguintes resultados, conforme mostra o quadro 2.:

Quadro 2 – Síntese da avaliação crítica dos artigos selecionados

<b>Autores/Ano</b>	<b>Título</b>	<b>Resultados</b>
Brasil. M. da Saúde. 2007	Ciência, tecnologia e inovação em Saúde	Define Pesquisa clínica como um estudo sistemático que segue métodos científicos aplicáveis aos seres humanos
Lima, .S et al. 2003	Revisão Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas	Este artigo tem como objetivo principal abordar alguns aspectos inerentes aos ensaios clínicos com medicamentos.
EMEA -1998	Note for Guidance on the PreClinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products	Fornecer orientação para a investigação clínica de agentes anticancerígenos.
ICH-GCP 2009	Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice	Elaborou Diretriz Tripartida Harmonizada para Boas Práticas Clínicas. A diretriz visa formular recomendações para investigações farmacodinâmicas
Pessini; Barchifontain e 2000	Problemas atuais de Bioética. São Paulo	Procura trabalhar as questões numa perspectiva dialogal. A intenção é criar nas pessoas o senso crítico e despertar nelas a capacidade de decidir responsável e livremente diante das situações polêmicas, difíceis e conflituosas que as ciências da vida e da saúde nos apresentam hoje. Espera que este trabalho possa servir de inspiração e sensibilidade no resgate e no compromisso com a dignidade humana e a qualidade de vida, hoje tão espezinhadas entre nós.
Brasil. M. da Saúde 1996	Resolução n. 196/96, de 10 de outubro de 1996.	Estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.
Brasil. M. da Saúde 2012	Manual Operacional para	Elaborou manual de normas operacionais

	Comitês de Ética em Pesquisa	
Ribeiro; Barbosa ; Moreira, 2007	Ética na pesquisa em saúde: Avanços e Desafios.	O grande contingente de pesquisadores lidando com pesquisas envolvendo seres humanos, motivou a realização de uma jornada de capacitação ética em pesquisa em maio de 2006 na Universidade de Brasília. Com o processo de globalização da pesquisa em saúde, a ética tem despertado interesse devido a questões econômicas e de vulnerabilidade dos países em desenvolvimento. Recentemente esses conflitos se tornaram evidentes em pesquisas adotando um duplo padrão ético, conforme a população estudada, publicadas em conceituados periódicos. Essas situações demonstram de modo inequívoco que as diretrizes e normas nacionais e internacionais que regem os princípios éticos na prática de pesquisa, constituem o primeiro passo para a proteção dos participantes, porém é importante a formação de um comportamento ético.
Almeida, 2009	Investigação científica em seres humanos: a experiência de voluntários nos ensaios clínicos de uma nova vacina. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem)	Este estudo tem como objetivo de analisar as experiências vivenciadas pelos voluntários nos ensaios clínicos de uma nova vacina contra Ancilostomídeos, realizados em Americaninhas, zona rural do nordeste de Minas Gerais. Reporta-se a investigação científica em seres humanos. Esses estudos despertam debates sobre a ética em pesquisa, em especial quando desenvolvidas em áreas de vulnerabilidade social.
Carneiro; Andrade; Bastos 2009	Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos.	No Brasil, a legislação regulamentada em 1996 evidencia a atualidade e a relevância do tema, visto que pouco se sabe sobre a participação de pessoas em ensaios clínicos e quais os aspectos que envolvem a experiência de ser um voluntário: a decisão e motivação de participar, percepções, sentimentos e atitudes.
Brasil. M. da Saúde 2012	Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012.	A presente Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como, autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa a assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado.

Hanshkov, 2007	Pesquisa clínica no Brasil e responsabilidade ética: Um estudo das normas à luz da Bioética.	A pesquisa com seres humanos é antiga e sempre provocou polêmica no que tange aos aspectos éticos. Nela está inserida a pesquisa clínica e, especialmente a que envolve novos medicamentos, vem crescendo muito em nosso país nos últimos dez anos, cujo desenvolvimento se deve, fundamentalmente, à Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde. Após a Resolução 196/96, que se tornou referência nacional e internacional no cenário da pesquisa envolvendo seres humanos, vieram outras que ajudaram a normatizar a pesquisa clínica no Brasil, assegurando a preservação dos interesses individuais e universais envolvidos.
Moro, Mattos, Sartori, 2011	Aspectos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos.	O objetivo deste estudo foi descrever os aspectos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos, através de uma revisão da literatura. O resultado aponta que alguns fatos tiveram grande impacto histórico, impondo a necessidade de discussões de cunho ético, como as experiências atrozizadas realizadas pelos cientistas com os prisioneiros na última grande guerra, o que motivou a edição do Código de Nuremberg, que estabeleceu, pela primeira vez, regras a serem observadas na pesquisa em seres humanos. A partir disso, surgiram mais normatizações em resposta às atrocidades cometidas em pesquisas, as quais devem ser executadas dentro de padrões éticos.
Oliveira, 2006	Ensaio clínicos. Princípios e práticas	A pesquisa clínica no Brasil, mostra que a regulação foi almejada desde os anos de 1970, desenvolveu-se em progressão geométrica somente a partir de meado dos anos 1990.
Araújo Freitas, Silveira 2008	Ética na pesquisa com sujeitos humanos.	A presente investigação teve por objetivo verificar o que é relevante em pesquisas clínicas. Os resultados confirmam a importância de conscientizar os profissionais da área da Saúde, bem como os estudantes da área, para o papel da ética, não só na pesquisa, mas como subsídio às relações diárias das pessoas.
Palacios, Rego, Schramm 2002	A regulamentação brasileira em ética em pesquisa envolvendo seres humanos	A declarada importância da relação ética no desenvolvimento das experimentações em seres humanos tem sido observada nos mais diferentes padrões. O texto aborda a complexidade de procedimentos, normativas, análise de riscos e benefícios e as inúmeras contribuições dada a significativa reflexão pertinente e atual sobre o tema.
Vieira, Hossne 1987	A ética em pesquisa clínica.	O uso de seres humanos em experimentos científicos traz inegáveis benefícios para a sociedade. No entanto, há sempre o conflito entre o indivíduo submetido à experimentação e a ciência
New Medicine 2011	The Value of Medicine	Este artigo apresenta os conceitos e a aplicação da pesquisa clínica sugerindo algumas estratégias para o sistema de saúde.

Schmidt, 2001	Human Safety in Clinical Research	Pesquisa Segurança Humana em Clínica, recentemente, muito tem sido escrito sobre investigação clínica envolvendo seres humanos.
Emanuel, Wendler, Grady, 2000	What makes clinical research ethical?	Muitos acreditam que o consentimento informado torna a pesquisa clínica ética. No entanto, o consentimento informado não é necessário nem suficiente para a investigação clínica ética. Com base nas filosofias básicas subjacentes aos principais códigos, declarações e outros documentos relevantes para a investigação com seres humanos, foi proposto neste estudo sete requisitos que elucidam sistematicamente um quadro coerente para avaliar a ética dos estudos de investigação clínica.
Sarti, Santos, 2010	Ética, Pesquisa e Políticas Públicas	Oferece aos leitores elementos que auxiliam na reflexão sobre pressupostos éticos que podem ser assumidos na proposição, na avaliação e em pesquisas acadêmicas cujo foco sejam as políticas públicas.
Castilho, Kalil, 2005	Ética e Pesquisa médica	Abordam questões práticas do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido decorrente de suas experiências na direção do Comitê de Ética e Pesquisa que analisa mais de 1.000 projetos por ano no Complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Brasil, CRFSP, 2012	Comissão Assessora de Pesquisa Clínica	Objetivo é discutir propostas e ações, bem como assessorar em assuntos relacionados à Pesquisa Clínica.
Califf, Morse, Wittes, 2003	Toward protecting the safety of participants in clinical trials	Os conselhos de avaliação de ética em pesquisa não são capazes de realizar monitoramento de segurança por meio da revisão de eventos adversos individuais e são frequentemente sobrecarregados por revisões duplicativas de grandes estudos multicêntricos
FIACRUZ, 2012	Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa	As diversas Unidades técnico-científicas da Fiocruz que realizam inúmeras pesquisas envolvendo seres humanos estão comprometidas com estes princípios éticos. Os respectivos Comitês de Ética acompanham e aprovam todos os projetos, avaliando e opinando sobre os problemas éticos, jurídicos, científicos e sociais pertinentes.
Vieira, 2003	Hipertensão arterial e aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos:	O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) é um colegiado interdisciplinar e independente, com “múnus público”, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, criado para defender os interesses dos sujeitos em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro dos padrões éticos

	implicações para a área da saúde	
Schuklenk, 2005	Introdução à ética em pesquisa	Este é um manual sobre ética em pesquisa com seres humanos. Foi elaborado para informar profissionais e conselheiros de saúde sobre os aspectos éticos a serem observados nas pesquisas com seres humanos.
Mendes, Silveira, Galvão, 2008	Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.	O objetivo do estudo foi apresentar os conceitos gerais e as etapas para a elaboração da revisão integrativa, bem como aspectos relevantes sobre a aplicabilidade deste método para a pesquisa na saúde e enfermagem. A revisão integrativa é um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, sendo o seu produto final o estado atual do conhecimento do tema investigado, a implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde e a redução de custos, bem como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas.
Goldim, 2002	Conflito de Interesses.	O desenvolvimento e a crescente incorporação de novas tecnologias nas práticas de atenção à saúde, a difusão do conhecimento científico pela mídia e a ampliação dos movimentos sociais em defesa dos direitos individuais e coletivos contribuíram para ampliar o foco sobre a discussão sobre a ética aplicada à saúde.
Bardin, 2011	Análise de conteúdo	Procura trazer ao mundo da pesquisa científica um concreto e operacional método de investigação. Aplicou as técnicas de Análise de Conteúdo na investigação psicossociológica e nos estudos das comunicações de massas.

Fonte: Elaboração das autoras (2017).

Nota-se que a maioria dos autores concorda que um ensaio clínico metodologicamente bem desenhado é ético, pois pode responder a perguntas que tenham grande repercussão para a saúde humana, sem prejuízo do sujeito da pesquisa, individualmente. Nivelado desta forma, o ensaio clínico é uma experiência verdadeira (sob o ponto de vista conceitual) e deve abrigar importantes características do método científico quais sejam: quantificação e reprodutibilidade; registro escrito, com referências e explicitação da hipótese ou teoria a ser testada; desenho do estudo que implique em controle de fatores externos (controle de vieses); submissão dos resultados ao reconhecimento externo<sup>16</sup>.

Deve-se deduzir, ainda, que a ética em pesquisa clínica compreende três princípios que fundamentam a sua execução: (1) respeito pelas pessoas (obtenção de um termo de consentimento livre e esclarecido; confidencialidade; proteção daqueles com incapacidade de tomar decisões); (2) beneficência (não causar dano, maximizar benefícios reduzindo os riscos); (3) justiça distributiva (desenho adequado do estudo, pesquisadores e equipe qualificados, balanço favorável risco/benefício, seleção equitativa de pacientes).

Os protocolos devem ser aprovados por Comitês de Ética Institucionais, além de seguir outros procedimentos regulamentadores nacionais e internacionais<sup>19</sup> Estudos multicêntricos devem ter Comitês de Avaliação de Segurança independentes para monitorar os dados do estudo e decidir, com autonomia, a continuidade ou não do mesmo.

Aliás, em uma revisão recente sobre os processos de garantia da segurança dos participantes em ensaios clínicos, Califf et al.<sup>25</sup> discutem uma série de possibilidades e limitações dos comitês de ética, patrocinadores, comitês independentes de avaliação dos dados de segurança, instituições de pesquisa, autoridades reguladoras e pesquisadores, e propõem recomendações extremamente relevantes. Se colocadas em prática, essas recomendações permitiriam que se chegasse a condições muito mais precisas sobre processos e métodos de garantia da segurança de pacientes incluídos em pesquisa clínica, entre as quais citam-se o planejamento adequado da monitoria, a revisão de dados centralizada para estudos multicêntricos, e a inspeção local para estudos realizados em um único centro.

Embora seja um assunto complexo para ser abordado, uma das principais dificuldades de se contemplar aspectos éticos em pesquisa clínica resulta de uma dicotomia encontrada na distinção artificial do que se denomina pesquisa e prática em Saúde.<sup>22</sup>

## 5 CONCLUSÃO

Com base nos resultados apresentados, evidenciou que a pesquisa clínica e os ensaios clínicos, são a maneira eticamente mais apropriada para se obter conhecimento, testar e renovar conceitos ou contestar teorias e tratamentos em uso. Os benefícios resultantes da pesquisa clínica são extensivos a todas as pessoas.

No entanto, é fundamental que a pesquisa clínica seja desenvolvida de forma a garantir a acurácia e qualidade dos dados, bem como a sua integridade, confiabilidade e reproduzibilidade, assegurando, sobretudo, a segurança dos sujeitos envolvidos.

A literatura pertinente confirma a importância de conscientizar os profissionais da área da saúde, bem como os estudantes da área, para o papel da ética, não só na pesquisa, mas como subsídio às relações diárias das pessoas.

A responsabilidade pela execução e controle da pesquisa clínica e dos ensaios clínicos é de todos os que dela participam, direta ou indiretamente, e deve ser conduzida dentro dos métodos científicos e seguindo as normas e regulamentos vigentes. O treinamento / desenvolvimento de todas as pessoas responsáveis pela análise e execução da pesquisa clínica é fator indispensável à proteção dos sujeitos da pesquisa.

## REFERÊNCIAS

01. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Secretários de Saúde. Ciência, tecnologia e inovação em Saúde. Nota técnica. Brasília (DF); 2007.
02. Lima, .S.; La Reza, D.; Teixeira, S.; Costa, C. Artigo de Revisão Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Sanofi-Synthelabo Ltda (Brasil) Vol 16 No 4 – pg. 225-233. Revista da SOCERJ - Out/Nov/Dez 2003. Disponível em: [http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2003\\_v16\\_n04\\_art01.pdf](http://www.rbconline.org.br/wp-content/uploads/a2003_v16_n04_art01.pdf). Acesso em: abril/2017.
03. European Medicines Agency - EMEA. Note for Guidance on the PreClinical Evaluation of Anticancer Medicinal Products – CPMP/SWP/997/96. London: 1998. Disponível em: Acesso em: 15 Março. 2017.
04. ICH-GCP. Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice (1996) - ICH Topic E6. IMS Health. The Pharmerging Future. Pharmaceutical Executive. v. 29. n. 7, 2009.
05. Pessini, L.; Barchifontaine, C. P. Problemas atuais de Bioética. São Paulo: Loyola. 2000.

06. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196/96, de 10 de outubro de 1996. Estabelece as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, 1996.
07. Brasil, Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde. 2012. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/etica-em-pesquisa-com-seres-humanos>. Acesso em: março de 2017.
08. Ribeiro, L.F.J.; Barbosa, M. A.; Moreira, M A.R. Ética na pesquisa em saúde: Avanços e Desafios. Guilhem D, Zicker F, organizadores. Brasília: LetrasLivres/Editora UnB; Cad. Saúde Pública vol.23 no.11 Rio de Janeiro Nov. 2007. 338.
09. Almeida, C. H. Investigação científica em seres humanos: a experiência de voluntários nos ensaios clínicos de uma nova vacina. 2009. 136f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem) – Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2009.
10. Carneiro, R.; Andrade, R. P.; Bastos, L. C. Pesquisa clínica em seres humanos: o papel do coordenador de estudos clínicos. Revista Femina, Rio de Janeiro, v.37, n.11, p.627-32, nov., 2009.
11. Brasil, Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html). Acesso em: março de 2017.
12. Hanshkov, V. Pesquisa clínica no Brasil e responsabilidade ética: Um estudo das normas à luz da Bioética. In: Âmbito Jurídico, Rio Grande, X, n. 48, dez 2007. Disponível em: [http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n\\_link=revista\\_artigos\\_leitura&artigo\\_id=2616](http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=2616)>. Acesso em mar 2017.
13. Moro, G.M.B.; Mattos, K. M. de; Sartori, F. Aspectos éticos em pesquisas envolvendo seres humanos. E.F. Deportes.com, Revista Digital. Buenos Aires, Año 15, Nº 153, Fevereiro de 2011. Disponível em: <http://www.efdeportes.com/>. Acesso em: 8 de março de 2017
14. Oliveira GG. Ensaio clínicos. Princípios e práticas. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Ministério da Saúde. Brasília (DF): ANVISA; 2006.
15. Araújo de Freitas, A.P.; Silveira, N.L.D. Ética na pesquisa com sujeitos humanos. Psicol. Argum. V.26. N. 52. 2008 jan./mar., 35-46.
16. Palacios, M.; Rego, S. & Schramm, F. R. (2002). A regulamentação brasileira em ética em pesquisa envolvendo seres humanos. In: R. M., Machado, D. M., Carvalho, C. K., Block, R. R Luiz, & G. L., Werneck, (Org.). Epidemiologia. São Paulo, Atheneu.

17. Vieira, S.; Hossne, W. S. A ética em pesquisa. In: \_\_\_\_\_. Experimentação com seres humanos. São Paulo: Moderna, 1987. p.51-70.
18. The Value of Medicine. New Medicine New Hope: 1-30. Disponível em <<http://www.pharma.org>> Acesso em: 24 de abril/2017.
19. Schmidt, MJ. Human Safety in Clinical Research. *Applied Clinical Trials* 2001;40-47.
20. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000;283(20):2701-2711.
21. Sarti, F. M.; Santos, G. A. Ética, Pesquisa e Políticas Públicas. Rubio. Rio de Janeiro, 2010.
22. Castilho, E. A.; Kalil, J. Ética e Pesquisa Médica: Princípios, Diretrizes e Regulamentações. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005.
23. Brasil. Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. Secretaria dos Colaboradores. Comissão Assessora de Pesquisa Clínica. Pesquisa Clínica. / Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo. – São Paulo: Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, 2012. 64 p.; 20 cm. - - ISBN 978-85-63931-29-0.
24. Califf, R.M.; Morse, M.A.; Wittes, J. et al. Toward protecting the safety of participants in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 2003;24:256-271.
25. Fundação Oswaldo Cruz. FIACRUZ. Manual Operacional para Comitês de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br>. Acesso em: março de 2017.
26. Vieira, V. A. Hipertensão arterial e aspectos éticos em pesquisa envolvendo seres humanos: implicações para a área da saúde. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, Recife, v.3, n.4, p.481-488, out./dez., 2003.
27. Schuklenk, U. Introdução à ética em pesquisa. Brasília: Editora UnB/Editora LetrasLivres, 2005. p. 31-44. Disponível em: <http://www.udoschuklenk.org/files/modulo1.pdf>. Acesso em: 12 de abril de 2017.
28. Mendes K.D.D.; Silveira, R.C.C.P.; Galvão, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & contexto enferm.* [periódico na internet] 2008; 26;17(4):758-64. Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/tce/v17n4/18.pdf>. Acesso em março de 2017.
29. Goldim, J. R. Conflito de Interesses. *Cadernos de Ética em Pesquisa*, Brasília, v. 5, n. 9, p. 21-22, jan. 2002.
30. Bardin L. Análise de conteúdo. São Paulo: Edições 70; 2011. 279p.