

Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos nos Estados Unidos da América

Carlos A. von Muhlen

Professor Adjunto de Medicina Interna e Reumatologia, Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) - Porto Alegre-RS; Doutor em Medicina pela Universidade do Norte do RenoWestfália - Alemanha; Pós-Doutorado no The Scripps Research Institute, W. M. Keek Autoimmune Disease Center, La Jolla, Califórnia - EUA.

Os Comitês de Ética em Pesquisa em instituições de pesquisa médica assumem dois papéis principais: orientação em Bioética a pesquisadores e avaliação ética de protocolos. Cumprindo tais objetivos, os Comitês de Ética em Pesquisa facilitam a pesquisa médica no interesse da sociedade, protegem os pacientes de possíveis danos, preservam seus direitos, e asseguram à sociedade que a pesquisa em seres humanos vem sendo

feita de forma eticamente correta. Nos Estados Unidos houve um respeito crescente ao princípio de autonomia individual, com muitos dos instrumentos legais nos quais se embasa a Bioética no país tendo como foco de atenção a doutrina do consentimento informado. Baseado em sua experiência, o autor recomenda os seguintes aspectos a serem implementados em Comitês de Ética em Pesquisa no Brasil: revisão periódica de protocolos de pesquisa aprovados, criação e implementação de formulários para a submissão de protocolos de pesquisa, desenvolvimento de guias de orientação e cursos, relatório anual e boletim de atividades, educação continuada no campo da Bioética de pesquisa em seres humanos, instrução de Bioética para alunos de graduação e pós-graduação e orientação da opinião pública.

UNITERMOS - Bioética em pesquisa, Comitês de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Introdução

Ética é o estudo filosófico da moral. A Bioética como disciplina foi definida apenas recentemente, dizendo respeito a aspectos morais da prática e da pesquisa biomédica. O exercício paternalista do autoritarismo médico perdurou por séculos. Apenas a partir da década de 60 vimos o nascimento da chamada Bioética, quando membros de outras profissões e setores da sociedade passaram a participar da regulamentação da pesquisa médica e das decisões à beira do leito (1,2). Filósofos, bioeticistas, advogados, teólogos, cientistas, enfermeiros, sociólogos, antropólogos e outros passaram a se envolver de forma constante e organizada em delicadas situações na relação médico-paciente em que antes apenas o médico tinha opinião e comando.

Em artigo publicado em 1966 na revista *New England Journal of Medicine*, Beecher relatou o uso eticamente incorreto de pacientes em pesquisa médica e questionou a natureza das responsabilidades do médico/investigador em relação a ciência médica, à medicina, e aos pacientes objetos de pesquisa (3). O estudo desencadeou um debate que envolveu a opinião pública americana e culminou com a ruína do tradicional sistema de pesquisa científica vigente no âmbito da medicina. Os conflitos de interesse em torno do pesquisador e do pesquisado não poderiam mais ser ignorados. O mero juramento hipocrático e a máxima de *primam nos no cera*, comum a todas as gerações de médicos até então, eram princípios claramente vagos em demasia (4). Novas leis e *comitês* de Bioética foram criados, com ênfase na necessidade de consentimento informado por parte dos pacientes objetos de pesquisa e na formação de investigadores conscientes e responsáveis. Nascia a Bioética.

1 - Leis ou documentos

Dos princípios éticos fundamentais de não-maleficência, beneficência, respeito à autonomia do indivíduo e justiça (5) são derivadas as regras éticas de honestidade, segredo médico e conduta profissional. Cumprindo tais objetivos, os Comitês de Ética em Pesquisa facilitam a pesquisa médica no interesse da sociedade, protegem os pacientes de possíveis danos, preservam seus direitos, e asseguram à sociedade que a pesquisa em *anima nobili* vem sendo feita de forma eticamente correta (6). Outra função dos Comitês é a de proteger os pesquisadores de ataques infundados, servindo como apoio legal para possíveis dificuldades com pacientes ou instituições.

Os princípios e regras éticas são comumente codificados em instrumentos formais e informais, incluindo leis ou códigos profissionais. Nos Estados Unidos da América (EUA) houve um respeito crescente nas últimas gerações ao princípio de autonomia individual, de forma que muitos dos instrumentos legais nos quais se embasa a Bioética no

país têm como foco de atenção a doutrina do consentimento informado (7). Esta assegura que um paciente tem o direito de compreender uma intervenção proposta e voluntariamente rejeitá-la ou aceitá-la. É sob este ponto de vista de auto-determinação que listamos a seguir quatro dos paradigmas na evolução da Bioética, em seus pontos importantes para a pesquisa médica.

1 - *O juramento hipocrático* - domina os aspectos éticos da prática médica por mais de 2.500 anos, enfatizando os aspectos de não-maleficiência, beneficência e confidencialidade, mas sem tocar no respeito à autonomia do paciente. Foi sem dúvida a maior contribuição para o domínio do paternalismo médico na relação médico-paciente.

2 - 1947, *Tribunal de Nuremberg ("Allied Military Tribunal")* - coloca o consentimento voluntário por parte do ser humano objeto de pesquisa como absolutamente indispensável, mas restringe suas recomendações a pessoas capazes de dar seu consentimento, não tocando em situações especiais como pesquisas em crianças ou em indivíduos com debilidade mental (4).

3 - *Declaração de Helsinque* - a Organização Médica Mundial resumiu em sua Declaração de Helsinque os aspectos básicos da pesquisa clínica, dirigidos ao profissional médico. Os princípios gerais são sumarizados, mas não há menção direta a Comitês de Ética em Pesquisa, uma necessidade surgida décadas após.

4 - 1983, Regras e Regulamentos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA - introduz a noção de consentimento informado (8), mas não clarifica como a idéia deva ser implantada na prática: de que forma médicos e pacientes, investigadores, e objetos da investigação, devem tomar decisões de forma conjunta e, de forma mais importante, com a opinião do paciente recebendo o respeito maior? Doze anos após serem editadas, as Regras e Regulamentos do Departamento de Saúde não foram suficientemente debatidas e esmiuçadas para que venham a endereçar de forma adequada e prática as questões morais em pauta "quando seres humanos servem como meios para os fins de outros" no dizer de Katz (4).

Um pesquisador médico agindo de forma eticamente correta deve ter o máximo interesse na proteção dos indivíduos objetos de sua pesquisa, sejam eles animais ou seres humanos. Danos físicos e mentais necessitam ser evitados, mas nem sempre a linha que define uma pesquisa adequada e um tratamento não-ético dos pacientes é clara (9). Comitês de Ética em Pesquisa entram neste cenário para analisar os projetos de pesquisa, propor alternativas viáveis para possíveis conflitos éticos, e auxiliar os pesquisadores a desenvolver a postura moral exigida pela sociedade. O aval do Comitê de Ética para um protocolo de pesquisa permite ao pesquisador acesso a entidades de financiamento, uma peculiaridade cada vez mais observada em diversos países.

Para que a participação de um paciente em protocolo de pesquisa seja inteiramente voluntária, deve ser-lhe assegurada liberdade completa para declinar de participar ou para abandonar o estudo. Nenhuma sanção ou represália deverá incidir sobre o indivíduo. Para tanto, o termo de consentimento informado assegura que o paciente tenha pleno conhecimento da pesquisa e de seu papel dentro dela. O médico tem a responsabilidade de assegurar que os pré-requisitos para obter um consentimento informado estejam satisfeitos. Informação adequada sobre a intervenção proposta deve ser dada ao paciente, numa forma e linguagem a ele compreensível. Tópicos indispensáveis para discussão são os riscos envolvidos, natureza e propósito da intervenção, benefícios prováveis, alternativas existentes, bem como o prognóstico sem a intervenção ou com intervenções alternativas. Para dar seu consentimento de participação em um protocolo de pesquisa o mais correto é ter a anuência do paciente por escrito, com a assinatura de testemunhas. Ao paciente deve ser assegurado o direito de recusar-se a continuar sua participação no protocolo a qualquer momento. As dificuldades naturais que o médico possa encontrar para comunicar a um potencial paciente-candidato de um protocolo de pesquisa todos os tópicos acima são reconhecidos, mas nos EUA a natureza do termo de consentimento tem servido como apoio legal para pacientes virem a processar seus médicos (7). Portanto, um tempo adequado deve ser reservado para ampla discussão do assunto com cada paciente candidato a participar de um projeto de pesquisa.

Um outro aspecto que consideramos importante e que nem sempre é formalmente observado é o respeito ao direito do paciente de saber os resultados do estudo em que esteve envolvido. Ao final da pesquisa o médico ou pesquisador deve permitir ao paciente a expressão de seu desejo ou de seu desinteresse de conhecer as conclusões do estudo.

2 - Institutional Ethics Committee e Institutional Review Boards

Nos Estados Unidos os Comitês de Ética em uma instituição de saúde são denominados *Institutional Ethics Committee* (Comitê de Ética Institucional). *Institutional Review Boards* (IRB), para recipientes de recursos federais, surgiram em meados da década de 60, com critérios estritos de funcionamento ditados pela Administração Federal de Drogas e Alimentos (*Food and Drug Administration, FDA*). O *curriculum vitae* dos membros de um IRB é analisado pela FDA antes de sua aceitação. Os IRB, da maneira em que atualmente são constituídos, não protegem os pacientes sujeitos de pesquisas, mas sim a instituição e os pesquisadores dessa instituição (10). A

maioria de seus membros são também membros da instituição, com objetivos e interesses similares aos investigadores, e suas ações como membros do IRB tendem a proteger a conduta de investigadores e a não colocar impedimentos que poderiam também afetar direta ou indiretamente suas próprias aspirações e interesses pessoais (4).

Com tais dificuldades em mente, e com recentes relatos de dados forjados em protocolo para terapia de câncer de mama, um sistema de monitoramento de pesquisas clínicas (*Clinical Trials Monitoring Branch*) acaba de ser criado pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (11). Cada protocolo aprovado e custeado pelo Instituto será revisado periodicamente por auditores independentes para identificar problemas, principalmente no que tange a fraudes nos dados de pesquisa. Uma vez identificada fraude há o corte sumário de verbas e as providências legais cabíveis são instauradas. Outra medida proposta na mesma linha, desta feita por um Comitê Federal de Ciência, Engenharia e Saúde Pública, é a criação de um Comitê Assessor de Integridade Científica pela comunidade científica e instituições de pesquisa, com o objetivo precípua de lidar com casos de má conduta ética em pesquisa (12). Recomenda-se cada instituição a manter, além disso, procedimentos escritos sobre regras de conduta científica e conduta a ser seguida em casos de má conduta ética. Tais orientações deveriam ser seguidas principalmente por agentes financiadores de pesquisa, sejam privados ou governamentais, por seu maior poder efetivo de fazer cumprir exigências de caráter ético e científico. O *National Institute of Health (NIH)*, por exemplo, tem um Escritório de Integridade em Pesquisas (*Office of Research Integrity*) que investiga falsificação de dados em pesquisas financiadas pela instituição (13).

Ainda outra maneira de controlar o problema ético em pesquisas é a postura assumida pelo corpo editorial de algumas revistas científicas, que simplesmente se recusam a publicar artigos gerados de pesquisa em que não houve consentimento informado por parte dos pacientes ou em que o desenho da pesquisa submeteu os indivíduos a riscos considerados desnecessários ou exagerados.

O debate atual em Bioética nos Estados Unidos se concentra em certos tópicos preferenciais. Abaixo exemplificamos algumas situações, que na liberal sociedade americana encontram ressonância imediata nos meios de comunicação de massa e sensibilizam a opinião pública:

a) *Uso de animais em pesquisa biomédica* - Pelo menos cinco diferentes tipos de legislação existem para proteger animais utilizados em pesquisa biomédica, em nível de governos federal e estadual, organizações independentes, sociedades profissionais e instituições individuais (14), o que não tem prevenido grupos organizados de cometer atos de vandalismo, invadindo laboratórios e destruindo em minutos anos de árdua pesquisa (15). A *Scripps Clinic em La Jolla*, Califórnia, mantém seu laboratório de primatas para pesquisas neurológicas em um ponto indeterminado da área de San Diego, afastado de seu campus principal, e os animais utilizados rotineiramente - como coelhos, cobaias e ratos - estão em um setor do hospital com portas que se abrem com códigos secretos trocados a cada incertos meses, sem letreiros afixados identificando o local. Apenas aos chefes de cada laboratório é dado acesso ao código, e a burocracia para os pesquisadores terem acesso aos animais no dia a dia é deliberadamente enorme.

b) *Conflitos de interesse* (16-19) - Pesquisadores ou instituições subsidiadas por empresas privadas podem ter interesse especial em seus resultados, e o NIH procurou recentemente legislar a respeito sem sucesso (20). A *Scripps Clinic* vem sendo manchete constante nos principais jornais dos Estados Unidos desde o final de 1993 porque firmou um contrato de 10 anos com a empresa Sandoz em que o gigante farmacêutico com sede na Suíça se compromete a auxiliar as pesquisas desenvolvidas na *Scripps* com verbas de 300 milhões de dólares americanos. Em troca, a Sandoz tem direitos de patente sobre quaisquer descobertas que venham a ocorrer naquele período. O problema surge não apenas quando diretores e pesquisadores da *Scripps* parecem ter interesses privados no contrato, mas também quando o governo federal é reconhecidamente o maior financiador de projetos da instituição. Em outras palavras, o contribuinte americano financiaria pesquisas, estas reverteriam em inventos, os inventos seriam patenteados com exclusividade pela empresa Sandoz, o que geraria lucros para a empresa privada. Na atualidade a empresa Johnson & Johnson detém os mesmos direitos e financia a *Scripps Clinic* desde há muitos anos. A situação está em aberto, e vem sendo discutida pelo Congresso em Washington.

c) *Atuação dos Comitês de Ética em Pesquisa* - Até que ponto os Comitês devem acompanhar a aplicação e o desenvolvimento dos protocolos de pesquisa já aprovados? Recentemente o NIH determinou que nenhum paciente novo deveria entrar em qualquer estudo sendo conduzido na Universidade da Califórnia em San Diego (UCSD), uma das Universidades americanas com maior produção científica por parte de seu corpo acadêmico médico. No início de março de 1994 a determinação apareceu como manchete nos jornais, sob a justificativa de que um determinado grupo de pesquisadores da Universidade havia deixado de relatar a morte de uma paciente durante a aplicação de um protocolo terapêutico. Os 12 membros do Comitê de Ética em Pesquisa necessitaram de reuniões constantes para oferecer um relatório completo ao NIH, sugerir medidas administrativas contra os pesquisadores envolvidos no problema da morte da paciente (depois descobertos como reincidentes em outros problemas com o Comitê de Ética), e também sugerir medidas emergenciais que assegurassem um melhor controle das pesquisas em

andamento. Tais medidas consistiram em:

1- apontar um comitê *ad hoc* para estudar e relatar às autoridades da UCSD, a cada quatro meses, como o Comitê de Ética aplica seu novo modo de monitoramento das pesquisas na Universidade, acompanha as necessidades de seus membros e avalia o seu desempenho e performance;

2 - informar aos membros da comunidade acadêmica a nova política e procedimentos assumidos pelo Comitê de Ética em Pesquisa, para assegurar que eles são seguidas e que os experimentos vêm sendo conduzidos da maneira mais apropriada e em nível de excelência; e

3 - instituir um novo procedimento para relatar eventos adversos ou a morte de algum paciente em um protocolo de pesquisa. O Comitê além disso adicionou novos membros aos seus integrantes e consultará especialistas de forma mais liberal no julgamento e acompanhamento dos protocolos de pesquisa da Universidade. Com a rápida resposta da UCSD a proibição para que novos pacientes entrassem em suas pesquisas durou uma semana apenas, mas foi uma maneira drástica da instituição revitalizar e revalorizar seu Comitê de Ética em Pesquisa, que necessitou assumir novas e ampliadas funções.

d) *Modificação gênica de células germinais* -As técnicas já estão disponíveis para a micromanipulação de embriões, com o uso rotineiro de animais transgênicos nos centros mais avançados de pesquisa, como a Scripps Clinic. A modificação ou introdução de genes em embriões humanos com o objetivo de prevenir doenças genéticas potencialmente letais é o passo lógico a seguir em futuro próximo, e os óbices éticos vêm sendo discutidos de forma intensa nos meios acadêmicos (21). Quatro tipos de intervenção genética vêm sendo contempladas:

tipo 1, terapia genética de células somáticas, que envolve a correção de defeitos genéticos em qualquer das células do corpo, à exceção das células reprodutivas ou germinais;

tipo 2, intervenção genética envolvendo a correção ou prevenção de deficiências genéticas por meio da transferência de genes funcionantes em células reprodutivas;

tipo 3 e 4, com intervenções em células somáticas ou germinais respectivamente, com o objetivo de afetar de forma seletivo certos atributos físicos ou mentais do indivíduo. Por questões de espaço não comentamos aqui em detalhe cada uma das situações acima, mas a utilidade de tais medidas terapêuticas ou preventivas se torna de imediato patente quando imaginamos a possibilidade real de cura de doenças uniformemente fatais como o retinoblastoma (câncer que surge por alterações nas células da linhagem germinal), a síndrome de Lesch - Nyhan (deficiência da enzima hipoxantina-guanosina fosforibosil-transferase, com hiperuricemia e grave disfunção neurológica), a doença de Tay-Sachs (ausência de atividade da enzima beta-hexosaminidase, com acúmulo de gangliosídeos ou esfingolípídios complexos em granulos lisossomais, principalmente em neurônios), ou a leucodistrofia metacromática, outra doença de depósito lisossomal. O debate ético envolvendo tal forma de tratamento apresenta inúmeros aspectos a favor e aspectos contrários (21), com a grande probabilidade de pressões escusas virem a ocorrer no sentido de cientistas efetuarem intervenções tipos 3 e 4. Modificações de células germinais podem ser ultimamente consideradas como muito perigosas, ou podem alternativamente ser vistas como uma terapêutica justificável à luz da gravidade de certas formas de doenças hereditárias.

e) *Outros tópicos* - Muitos outros são os tópicos em discussão, sem resposta definitiva no presente, como transplante de órgãos e terapêutica nos indivíduos com infecção pelo vírus da Imunodeficiência Humana - HIV) ou ordens para não efetuar medidas de ressuscitação em pacientes terminais (7).

3 - Sugestões para um Comitê de Ética em Pesquisa no Brasil

Regras morais que guiam a pesquisa médica são importantes não apenas para a proteção dos pacientes objeto da investigação, mas também para os próprios pesquisadores e para a sociedade como um todo (22). Infelizmente há a grande e natural resistência dos médicos aos Comitês de Ética e a qualquer outra entidade que se coloque (aparentemente) entre ele próprio e seu paciente (23).

É importante lembrar então aos pesquisadores que as necessidades individuais do paciente não devem ser comprometidas pelas necessidades rígidas e frias da metodologia de um protocolo de pesquisa (4), fazendo ver que o Comitê não é um empecilho para o pesquisador, mas seu amparo. A meta será sempre orientar, e não incriminar.

Os temas em que um Comitê de Ética em Pesquisa no Brasil deve se envolver tenderão a ser mais e mais complexos, seguindo um roteiro tradicional em que novos modelos são criados no primeiro mundo e imediatamente

copiados e ampliados nas restantes latitudes. Transplantes de tecido fetal, terapêutica genética em humanos, novos métodos de fertilização *in vitro* e outros tópicos consistirão com certeza pontos de interesse de pesquisadores e, por conseguinte, em objeto de máxima atenção por parte de Comitês de Ética em Pesquisa em nosso país. A necessidade de manter consultores *ad hoc* aptos a gerar apreciações do conteúdo de tais pesquisas será uma constante.

Entendemos que os seguintes aspectos deveriam ser implementadas nos comitês de nosso país:

1 - revisão periódica de protocolos de pesquisa aprovados, com acompanhamento anual (relatório dos pesquisadores sobre o andamento do estudo e problemas éticos encontrados (24), bem como revisão dos termos de consentimento informado assinados pelos pacientes). Apenas ocorrendo efetiva comunicação entre o Comitê e os médicos e pacientes de uma instituição é que a pesquisa sairá beneficiada (25); discutir os princípios de Bioética e convidar pesquisadores para participação ativa em reuniões seria extremamente útil;

2 - criação e implementação de formulários para a submissão de protocolos de pesquisa aos Comitês de Ética em Pesquisa, com termos de consentimento informado apropriados. Modelos para as situações mais corriqueiras seria o ideal. "Um experimento é eticamente correto ou não no momento de sua concepção; ele não se torna eticamente correto *post hoc*. Não há distinção ética entre fins e meios" (3). Portanto, desde seus passos iniciais no protocolo, o pesquisador deve receber apoio visando a formulação de um experimento eticamente correto com apoio do Comitê de Ética em Pesquisa;

3 - desenvolvimento de guias de orientação e cursos para protocolos de pesquisa, com sólida estrutura de epidemiologia clínica e estatística - no nosso entender fazer um estudo sem qualidade científica também pode ser eticamente condenável, uma vez que os pacientes estarão sujeitos a um protocolo de pesquisa sem validade interna;

4 - orientação aos pesquisadores sobre o conteúdo ético a ser sempre introduzido num protocolo de pesquisa, e como potenciais problemas éticos serão conduzidos. Teoricamente os pesquisadores deveriam se fazer as seguintes perguntas de fundo ético, quando do desenho de uma pesquisa (22): quais interesses estão envolvidos? Quem pode se sentir ou será ameaçado com as perguntas a serem feitas? Há risco de dano real aos pacientes? Confidencialidade é observada? Há justificativa para que pacientes tenham seu acesso negado a um tipo específico de tratamento (em geral os que caem no grupo controle)? Há algum grupo de pacientes excluído, mas que deveria participar do estudo? O projeto de pesquisa tem sólidas bases científicas? O tamanho da amostra é correto para discriminar entre as hipóteses em questão? Os dados a serem coletados são suficientes para explorar o problema? Para trazer uma resposta real à questão formulada? Qual será o efeito das conclusões do estudo nos pacientes? E em outros interessados? Quem fará uso das informações e conclusões e de que modo?

5 - relatório anual de atividades às autoridades da Universidade, governamentais, ou outras em questão. Relatórios periódicos de circulação entre os pesquisadores da Instituição com notícias, fatos importantes, projetos aprovados, artigos informativos, no formato de um Boletim ou Jornal;

6 - inclusão de um membro leigo no Comitê de Ética em Pesquisa;

7 - educação continuada no campo da Bioética de pesquisa em seres humanos: instrução e treinamento para que pesquisadores estejam informados, conscientes, e responsáveis. Na Scripps Clinic há duas normas impostas pelo NIH, o maior financiador de pesquisas na instituição: manter normas por escrito de conduta ética nas pesquisas científicas e fazer um curso de Bioética uma vez ao ano para novos membros associados à instituição, em geral *fellows* em nível de pós-doutorado oriundos de Universidades de todo o mundo. Possíveis tópicos a serem desenvolvidos: leis, ética do cuidado médico, autonomia do paciente, Bioética na teoria e na prática (Bioética aplicada), política de contatos com outros Comitês (como o de animais), os princípios de Bioética de Beauchamp e Childress (26), autonomia, beneficência/não-maleficência e justiça, pesquisa em crianças e mulheres, gravidez, e má conduta científica em seus principais sub-tópicos: fraude, plágio e falsificação;

8 - orientar a opinião pública por meio de seminários e entrevistas na mídia escrita e falada (27);

9 - auxílio na instrução de Bioética para alunos de graduação e pós-graduação.

Research Ethics Committees in biomedical institutions have two roles: support to researchers on bioethical issues and ethical evaluation of research protocols. Fulfilling these aims, Research Ethics Committees facilitate medical research on behalf of the society, protect patients of potential harms, preserve patients rights, and assure the society that biomedical research is being conducted on adequate ethical grounds. In the United State of America there was a growing attention to the principle of patient's autonomy, and many of the laws on biomedical research deal with the informed consent doctrine. Based on his experience, the author suggests the following issues to be implemented on Research Ethics Committees in Brazil: periodic review of approved protocols, use of specific forms for protocol submission, orientation guidelines and courses on Bioethics, annual report to authorities and bulletins, continuing bioethical courses for undergraduate and postgraduate students, and information to the general public through the media.

Referências Bibliográficas

1. Brock DW. The birth of bioethics. *Hastings Cent Rep*, 1992;22(3):41-2.
2. Levine RJ. Research, biomedical. In: Reich WT, editor. *Encyclopedia of bioethics*. New York: The Free Press, 1982: 1481-92.
3. Becher HK. Ethics and clinical research. *New Engl J Med*, 1966;274:1354-60.
4. Katz J. "Ethics and clinical research" revisited: a tribute to Henry K. Beecher. *Hastings Cent Rep*, 1993;23(5):31-9.
5. Gillon R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *Br Med J*, 1994;309:184-8.
6. Sutton JA. Clinical pharmacology and clinical trials. In: Hansch C, Sammes PG, Taylor JB, Kennewell PD, editors. *Comprehensive medicinal chemistry: the rational design, mechanistic study and therapeutic application of chemical compounds*. Oxford : Pergamon Press, 1990: 595-623.
7. Vevaina JR, Nora LM, Bone RC. Issues in biomedical ethics. *Dis Month*, 1993 ;39 869-928.
8. Department of Health and Human Services, Rules and Regulations. 1983;45 (abstract).
9. Oyster CK, Hanten WP, Llorens LA. *Introduction to research: a guide for the health science professional*. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987: 133-6.
10. Rothman D. *Strangers at the bedside*. New York: Basic Books, 1991.
11. Seachrist L. Scientific misconduct: NIH tightens clinical trials monitoring. *Science*, 1994;264:499.
12. Hamilton DP. A skaky consensus on misconduct: an academy committee says scientific misconduct should be taken seriously but recommends narrowing the definition to include only the most egregious offenses. *Science*, 1992;256:604-5.
13. Stone R. NIH confronts new fraud allegations. *Science*, 1994; 264:647.
14. Thomas JA, Hamm TE Jr, Perkins PL, Raffin TA. Animal research at Stanford University: principles, policies, and practices. *New Engl J Med*, 1988;318: 1630-2.
15. Goodwin FK. Animal rights: medical research and product testing: is this a "hang together or together we hang" issue? *Contemp Topics Am Assoc Lab AnirnSci*, 1992;31:6-11.
16. Perry CB. Conflicts of interest and the physician's duty to inform. *Am J Med*, 1994;96 375-80.
17. Emmanuel EJ, Steiner D. Sounding board : institutional conflict of interest. *N Engl J Med*, 1995;332:262-7.
18. Council on Ethical and Judicial Affairs. *Code of Medical Ethics: current opinions*. Chicago: AMA, 1992.
19. LaCombe MA. The rock and the hard place: conflicts of interest. *Am J Med*, 1994;96:381-2.
20. Anderson GC. Research ethics: no conflict of .interest rules. *Nature*, 1990;343 04.
21. Wivel NA, Walters L. Germ-line gene modification and disease prevention some medical and ethical perspectives. *Science*, 1993;262 533-8.
22. Loog AF. Some observations on research ethics. In: Long AF, editor. *Research into health and illness : issues in design, analysis and practice*. Alderhot: Gowor Publishing, 1984: 109-18.
23. McCormick RA. Ethics committee: promise or peril? In: Friedman E, editor. *Making choices ethics issues for health care professionals*. Chicago: American Hospital Publishing, 1986 185-92.
24. Cookson JB. Auditing a research ethics committee. *J Royal Coll Phys London*, 1992;26: 181-3.
25. Raffin TA. *Biomedical ethics in the 1990s*. Chest, 1991;100:4-5.
26. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1989.
27. Frankel MS. Human experimentation: social and professional control. In: Reich WT, editor. *Encyclopedia of bioethics*. New York: The Free Press, 1982: 702-10.

Endereço para correspondência:

*Rua Carlos VonKoseritz, 573 apt° 603
90540-031 Porto Alegre - RS*