



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Isabel da Silva Prata

EXPERIMENTAÇÕES EM SERES HUMANOS E
POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

Dissertação no âmbito do Mestrado em Ciências Jurídico-Forenses
orientada pelo Professor Doutor André Gonçalo Dias Pereira e
apresentada à Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra.

janeiro de 2024



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Isabel da Silva Prata

**Experimentações em Seres Humanos
e Populações Vulneráveis**

Human Subject Research and Vulnerable Populations

*Dissertação apresentada à Faculdade de Direito da Universidade de
Coimbra no âmbito do 2.º Ciclo de Estudos em Ciências Jurídico-Forenses
(conducente ao grau de Mestre).*

Orientador:

Professor Doutor André Gonçalo Dias Pereira

Coimbra, 2024

Aos meus Pais, a quem devo tudo.
Ao Tomás, pelo apoio incondicional.
Às minhas amigas, pela ajuda constante.
Ao Professor Doutor André Dias Pereira,
pela ilustre orientação.

A Coimbra.

Resumo

A utilização de seres humanos como sujeitos em experimentações é uma realidade já muito antiga que veio, ao longo dos tempos, a sofrer importantes alterações, quer quanto à sua definição, quer quanto aos termos em que esta se pode realizar.

O tema das experimentações é pautado por uma enorme relevância, quer jurídica, quer ética, para o que se impõe uma boa relação entre a disciplina do Direito e da Ética, tendo sempre como fim último a proteção do sujeito da investigação.

No domínio da temática abordada, têm uma posição central os ensaios clínicos, enquanto estudos de carácter experimental que são realizados em seres humanos. São inquestionáveis os benefícios que se retiram da realização de ensaios clínicos em todas as suas facetas (social, científica e económica), porém, acoplados a eles, surgem também riscos e inconvenientes, sendo o principal alvo destes aspetos negativos, precisamente, os seus sujeitos.

O sujeito da investigação é o interveniente que se encontra na posição mais frágil e que, por isso mesmo, merece um tratamento diligente da sua condição no âmbito das experimentações, desde logo, através da definição de regras base a respeitar por quem pretende realizar uma investigação clínica com recurso a sujeitos humanos. Ora, se estes sujeitos já são, por si só, sujeitos em situação de fragilidade, esta será tanto mais exacerbada quanto mais vulnerável seja o grupo populacional em que se inserem.

Sendo várias as populações que se poderão identificar como vulneráveis, os menores são uma população com especiais particularidades merecedoras, por isso, de uma devida reflexão neles centrada. Note-se que qualquer menor, em si mesmo, é já um sujeito pertencente a uma população vulnerável, mas esta é uma população não uniforme e dentro da qual se deverão proceder a distinções e ao estabelecimento de regras distintas, desde logo, quanto à sua capacidade para a prestação de consentimento (que consubstancia um instrumento crucial no âmbito da realização de ensaios clínicos). Tudo isto conduz ao levantamento de questões para as quais não existe uma resposta suficiente, assim se impondo o tratamento destas problemáticas numa relação conjunta entre a Ética e o Direito.

Palavras-Chave

Investigação Médica; Ensaios Clínicos; Ética na Investigação; Populações Vulneráveis; Consentimento.

Abstract

The use of human beings as subjects in experiments is a very old reality that has undergone important changes, both in terms of its definition and the terms under which it can be carried out.

The topic of experimentation is highly relevant, both legally and ethically, and a good relationship between the disciplines of law and ethics is essential, always with the ultimate goal of protecting the research subject.

Clinical trials, in particular, have a central position in this field, as experimental studies that are carried out on human beings. The benefits of conducting clinical trials in all their facets (social, scientific and economic) are unquestionable, but along with them also come risks and drawbacks, and the main target of these negative points are precisely its subjects.

The research subject is the element who is in the most fragile position and who, for this very reason, deserves diligent treatment of their situation in the context of experimentation, starting with the definition of basic rules to be respected by those who intend to carry out clinical research using human subjects. Now, if these participants are already subjects in a situation of fragility, this will be exacerbated the more vulnerable the population they are part of.

Although there are several population groups that could be identified as vulnerable, minors are a population with special particularities that deserve to be given due consideration. It should be noted that any minor, in itself, is already a subject belonging to a vulnerable group, but this is a non-uniform population within which distinctions should be made and distinct rules established, starting with their capacity to give consent (which is a crucial instrument when conducting clinical trials). All of this leads to the raising of questions for which there is no sufficient answer, and so it is necessary to deal with these issues through a joint relationship between Ethics and Law.

Key Words

Medical Research; Clinical Trials; Research Ethics; Vulnerable Populations; Consent

Lista de Siglas e Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CC – Código Civil português

CEC – Comissão de Ética Competente

CEIC – Comissão de Ética para a Investigação Clínica

CES – Comissões de Ética para a Saúde

Cfr. – Conferir

CNECV – Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida

CTIS – Sistema de Informação de Ensaio Clínicos

DGS – Direção Geral de Saúde

Ed. – Edição

EMA – Agência Europeia do Medicamento

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

n.º - Número

p. – Página

pp. – Páginas

RCM – Resumo de Características do Medicamento

UE – União Europeia

ÍNDICE

Introdução	6
I. INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA	12
1.1. Definição	12
1.2. Ética em pesquisa clínica	14
1.2.1. Princípios Fundamentais	15
1.2.2. Comissões de Ética	19
II. ENSAIOS CLÍNICOS	21
2.1. Conceito e Estruturação dos Ensaio Clínicos	21
2.1.1. Definição de Ensaio Clínico	21
2.1.2. Estruturação do Ensaio Clínico	25
2.1.3. Condições para a realização de um ensaio clínico	27
2.2. A evolução dos ensaios clínicos no tempo	30
2.3. Regulação e Legislação	32
III. ENSAIOS CLÍNICOS E POPULAÇÕES VULNERÁVEIS	38
3.1. Definição de Populações Vulneráveis	38
3.2. O caso dos menores	40
3.2.1. Ensaio clínicos em crianças	42
3.3. O impacto da participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos	48
3.4. Consentimento informado	50
3.5. Responsabilidade Civil	61
Conclusão	64
Bibliografia	69
Pareceres e Recomendações	75

Introdução

O que me proponho a alcançar com a presente dissertação de mestrado é o estudo das experimentações em seres humanos – tendo por base uma perspetiva jurídica –, dentro do qual tomarei em especial consideração o caso das populações vulneráveis enquanto possíveis participantes de ensaios clínicos.

O estudo jurídico sobre estas experimentações assume um papel de extrema importância para a sociedade e, no caso do presente texto, o objetivo será o de trazer à consciência do leitor os diversos factos e evoluções que tomaram lugar até que se alcançasse o ponto em que hoje nos encontramos; bem como alertar para os problemas e questões que ainda permanecem sem resolução ou cuja solução se pode considerar insuficiente e que carecem, portanto, de especial atenção por parte da sociedade.

Ora, poderão, desde logo, enunciar-se alguns pontos como fulcrais aquando da análise deste tema e que, por isso, procurarei abordar no desenvolvimento do texto. Entre eles estão a definição de investigação científica; o papel da ética no domínio da investigação; o conceito de ensaios clínicos e sua evolução; a regulamentação da pesquisa clínica, a realização de ensaios clínicos em populações vulneráveis; bem como a definição de população vulnerável; o requisito do consentimento informado e, ainda, a responsabilidade civil no âmbito dos ensaios clínicos.

Começando por apresentar alguns dados estatísticos, para que, desde já se perceba a relevância da matéria que no presente texto me proponho a tratar; no domínio da investigação científica e, em particular, dos ensaios clínicos, assume uma importância crucial a temática dos medicamentos e sua aprovação, sendo inquestionável, por sua vez, a importância, para a sociedade, do desenvolvimento de medicamentos. Olhando para a realidade nacional através de relatórios do INFARMED, I.P. de monitorização do consumo de medicamentos em meio ambulatorio¹, é evidente o registo de um claro aumento desse consumo. A título exemplificativo - com base nos referidos relatórios -, num período entre janeiro e junho de 2015, o número de embalagens dispensadas era de 77,4 milhões; já no mesmo período do

¹ INFARMED, Disponível em: [Análise de consumo de medicamentos em meio ambulatorio - Ambulatório - INFARMED, I.P.](#) [Consult. 26 nov. 2023].

ano de 2018, o número de embalagens dispensadas subiu para 80,8 milhões; e no mesmo período do ano de 2023, o número de embalagens dispensadas era de 91,8 milhões.

Tudo isto atesta para a clara conclusão de que, cada vez mais, se impõe à ciência que se desenvolva para conseguir superar os desafios que se lhe colocam fruto de uma vida em sociedade, para o que tem uma inegável contribuição a realização de investigação científica.

A investigação científica, definindo-a, é o estudo realizado com vista à descoberta de respostas a questões ou temáticas em relação às quais haja incerteza científica, tendo por vista o desenvolvimento do conhecimento em geral.

Ora, toda a investigação e, em particular, a realização de ensaios clínicos é uma atividade extremamente complexa e que, além de lidar com seres humanos, envolve matérias e produtos de natureza especial que requerem particulares cuidados no que contende com a sua adequada utilização. Tudo isto atesta a necessidade de atuação de inúmeros intervenientes no processo de realização dos ensaios. Dentre as partes envolvidas, apontarei, a título informativo e introdutório, quatro. Primeiramente surgem os participantes que, melhor seriam designados por voluntários informados, já que quem participa num ensaio (doente ou não) será sempre um voluntário a quem são obrigatoriamente explicadas todas as informações necessárias. Segundamente poderão apontar-se os promotores, enquanto entidades responsáveis pela conceção, realização e gestão dos ensaios. Em terceiro, os investigadores, que serão os profissionais de saúde responsáveis pela realização efetiva dos ensaios, sendo que aqui se falará, mais corretamente, em equipa de investigação, uma vez que “investigadores” implica a atuação de diversos profissionais de saúde. E, por fim, as entidades reguladoras que, como o nome indica, regularão não apenas a realização do ensaio, mas também a autorização do mesmo; e entre as quais se poderão apontar o INFARMED, I.P., a CEIC e as CES.

A avaliação de um projeto de investigação segue alguns pontos que se podem identificar como passos essenciais; podendo, desde logo, identificar-se a fundamental verificação da existência, ou não, de uma interrogação ou dúvida com relevante valor científico², seguida

² Digo “fundamental”, uma vez que a qualidade científica de um ensaio clínico é maioritariamente dependente da pertinência e do valor da questão que tenha por base. Só uma vez analisada essa questão e a sua relevância é que se poderá passar para a ponderação de outros fatores com vista à qualificação da proposta de ensaio como válida. E assim é, note-se, porque se o interesse científico da proposta não for suficiente, então a realização desse ensaio clínico é passível de colidir com a dignidade da pessoa humana ao recorrer a seres humanos como

de uma avaliação geral do referido projeto e posterior análise pormenorizada do protocolo apresentado,³ tudo isto sempre tendo como fundo a preocupação com a proteção dos intervenientes da investigação que se pretende levar a cabo. Uma proteção, note-se, exacerbada no caso das investigações que têm como sujeito populações vulneráveis.

Poderá, por fim, levantar-se a questão de saber se a realização de ensaios clínicos, dada a sua definição e implicações (nomeadamente, o facto de se tratar de uma experiência, ou seja, em relação à qual não existe um desfecho certo e seguro), poderá considerar-se ética. Em resposta, porém, parece poder afirmar-se que a realização de ensaios clínicos não se consubstancia contra os princípios da ética, desde que, claro está, devidamente protocolados e executados e dando cumprimento às regras éticas essenciais.⁴

É inquestionável que os ensaios clínicos se impõem como investigações de extrema importância. Primeiramente responsáveis por gerar e aprimorar o conhecimento científico, essencial para a evolução de qualquer sociedade, os ensaios clínicos desempenham também um papel crucial do ponto de vista dos seus participantes, ao permitirem que estes – por meio destes estudos – acedam a terapêuticas ainda não disponíveis no mercado para a sua condição.

Apesar dos benefícios, é certo que, sendo a biomedicina e, em especial, a experimentação em seres humanos, uma fonte de ameaças para as populações vulneráveis, poder-se-á questionar se não seria a melhor solução – precisamente com vista à pretendida proteção destas populações – a proibição da sua inclusão como sujeitos em investigações clínicas. Esta é uma questão antiga, tendo já sido diversas vezes analisada e tendo a resposta à mesma vindo a sofrer alterações ao longo do tempo.

Para uma melhor análise desta questão, caberá recorrer a dois documentos de extrema importância no tema da investigação científica: o Código de Nuremberga, de 1947 e a Declaração de Helsínquia de 1964.

Começando por observar o que prevê o Código de Nuremberga quanto a esta questão, a opção nele espelhada foi a da exclusão das populações vulneráveis da investigação clínica;

sujeitos de uma investigação que se sabe, *à priori*, destituída de interesse satisfatório. Cfr. OSSWALD “A avaliação ética dos ensaios clínicos”, in “Comissões de Ética: das bases teóricas à atividade quotidiana”, 2007, p. 168

³ (Osswald, 2007, p. 175)

⁴ (Osswald, 2007, pp. 165-167)

diferentemente, e olhando para a Declaração de Helsínquia, esta, embora mediante o cumprimento de determinados pressupostos, admitiu a realização de investigações científicas que tenham populações vulneráveis como sujeitos. Atualmente, a tendência é a da possibilidade de realização de investigação científica com recurso a populações vulneráveis.

Note-se que, apesar da necessidade de proteção destas populações face a eventuais ameaças, exacerbadas em contexto de ensaios clínicos, a realização destes é imprescindível, desde logo, para que essas mesmas populações possam beneficiar dos progressos alcançados através da investigação levada a cabo.⁵

Ainda no âmbito dos sujeitos da investigação, um outro aspeto que caberá frisar, já na introdução, é que o tema sob análise carece de uma devida referência aos direitos de personalidade, podendo, desde logo, começar por se referir que todas as pessoas são titulares de direitos absolutos (que incidem sobre os seus diversos modos de ser, físicos ou morais), cujo respeito se impõe a todos os demais cidadãos. Seguindo, para proceder a essa referência, a obra *Teoria Geral de Direito Civil*⁶, poderá afirmar-se que personalidade jurídica é a aptidão detida por alguém, para ser titular autónomo de relações jurídicas.⁶ Mais ainda, poderá dizer-se que a centralidade da pessoa convoca o reconhecimento a todas as pessoas da personalidade jurídica, não sendo aceitável a existência de uma gradação ou mesmo o não reconhecimento dessa personalidade.⁷

Falando agora em direitos de personalidade propriamente ditos, estes encontram-se previstos nos artigos 70º e seguintes do Código Civil, e dizem respeito a poderes jurídicos de que todos os indivíduos dispõem desde o momento do seu nascimento; tratando-se de direitos que se podem caracterizar como gerais, extrapatrimoniais e absolutos. Do artigo 70º (que consagra uma tutela geral da personalidade) poderá retirar-se: o direito à vida, o direito à integridade física, o direito à liberdade e ainda o direito à honra. Mas outros direitos de personalidade se poderão retirar dos artigos seguintes como, por exemplo, a reserva sobre a intimidade da vida privada, o direito ao nome, ou o direito à imagem, entre outros não previstos, já que a

⁵ (Raposo et al., 2022, pp. 381,382)

⁶ (Mota Pinto et al., 2020, pp. 193-196)

⁷ (Barbosa, 2023, p. 154)

enumeração feita no Código não é exaustiva. Do que se trata aqui, em suma, é de um círculo mínimo de direitos necessários e imprescindíveis da esfera jurídica de cada indivíduo.⁸

Fruto de uma análise histórica poderão identificar-se, no âmbito de uma relação médico-paciente, dois períodos distintos, um primeiro período de paternalismo médico, e um segundo período de autonomia do paciente.⁹

Num designado paradigma tradicional da relação médico-doente, assente numa influência Hipocrática, o doente não era sequer titular de direitos perante o médico, não sendo a própria atividade médica praticamente regulada pelo Direito. Sobre o médico recaía uma obrigação – deontológica – de tratar o doente, cabendo-lhe recorrer aos seus conhecimentos e, uma vez encontrada a melhor solução, procedia em conformidade, não sendo sequer necessário informar o doente sobre o tratamento escolhido, possíveis alternativas a esse tratamento, ou mesmo sobre o seu estado de saúde. O doente era encarado como um sujeito passivo no âmbito da relação terapêutica, a quem caberia somente aceitar o que fosse determinado pelo médico.¹⁰

Este paradigma veio, todavia, a ser substituído, em particular fruto de influências do Direito Anglo-Saxónico, por um paradigma da autodeterminação do paciente, assim se reconhecendo à pessoa um novo direito à autodeterminação em matéria de cuidados de saúde. A relação terapêutica passa, assim, a ser uma relação intersubjetiva entre o paciente e o profissional de saúde, em que o primeiro se assume como um centro autónomo de decisão, e o segundo tem o dever de respeitar o primeiro enquanto titular de direitos. Assim se passa a estabelecer uma relação entre as partes de colaboração no tratamento de forma consciente, informada e livre.¹⁰

Esta afirmação essencial do princípio da autonomia tem como principal reflexo no plano jurídico, a consagração da figura do consentimento informado, enquanto garantia ao sujeito do respeito pela sua vontade livre e esclarecida, fundado, em última análise, no princípio do respeito pela dignidade da pessoa humana expresso no artigo 1.º da Constituição da República Portuguesa.¹⁰ Podendo mesmo afirmar-se que a dicotomia acima apontada entre

⁸ (Mota Pinto et al., 2020, pp. 207-209)

⁹ (Pinheiro, 2020, pp. 34-36)

¹⁰ (Melo, 2020, pp. 25-37)

os dois períodos, se funda num “antes” e “depois” do consentimento informado, que transforma uma medicina silenciosa de modelo hipocrático em uma medicina de técnica baseada numa relação médico-paciente democrática e horizontal, em que o primeiro tem por função informar o segundo, e este último o papel da tomada de decisões sobre a sua própria saúde.¹¹

Visto tudo isto, parece-me agora possível iniciar verdadeira e aprofundadamente o estudo a que me proponho acerca da experimentação em seres humanos, com particular enfoque nas populações vulneráveis enquanto sujeitos de investigação clínica.

¹¹ (Pinheiro, 2020, pp. 34-36)

I. INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA

1.1. Definição

São várias as possibilidades de definição de “investigação científica”. Começo, contudo, por defini-la como o todo envolvente da descoberta de resposta a questões científicas sobre as quais exista alguma incerteza, e por distingui-la da prática clínica, uma vez que esta se caracteriza pela iniciativa do paciente e tem este sujeito como foco principal; ao passo que a investigação parte da iniciativa do investigador (ou do promotor) e não tem por foco o benefício (pelo menos direto) do sujeito, mas o desenvolvimento do conhecimento científico.

Poder-se-ão apontar seis pontos característicos do processo de investigação científica: esta tem início com a identificação de um objetivo, seguido da formulação de hipóteses explicativas e conseqüente fixação de uma estratégia de ação e sua execução, à qual se seguirá a devida análise dos resultados conseguidos e, por fim, a publicação das conclusões alcançadas.¹²

Mais do que a investigação científica, importa aqui abordar a investigação realizada em seres humanos com o fim de alcançar conhecimento científico. Esta investigação em seres humanos (que pode significar somente observação ou a intervenção, seja esta física, química ou psicológica¹³) tem-se como último recurso. Ou seja, só deverá realizar-se quando não haja outro método alternativo tido como eficaz (como, aliás, resulta do artigo 5º do Protocolo Adicional à Convenção sobre os Direitos Humanos e a Biomedicina, Relativo à Investigação Biomédica).¹⁴

A importância da investigação clínica e, em especial, dos ensaios clínicos é inegável, assentando em aspetos particulares como a melhoria do conhecimento científico no que respeita ao tratamento, diagnóstico e prevenção de doenças; a promoção de uma abordagem na saúde mais baseada na evidência; a obtenção de mais informação e informação mais fidedigna; tudo isto conducente à melhoria na prestação de cuidados de saúde de que beneficiará a sociedade em geral.

A investigação científica é absolutamente essencial para que se possa dar o desenvolvimento de novas terapias, técnicas, dispositivos médicos, medicamentos e vacinas. Se, por um lado,

¹² (Gomes, 2018, p. 350)

¹³ (Vale, pp. 1,2)

¹⁴ (Ferreira, 2022, pp. 366, 367)

este desenvolvimento se poderá fazer por meio de testes em animais, e mesmo testes *in vitro* em meio laboratorial, a verdade é que, na maioria das vezes, é imprescindível que a realização desses testes se complete com a experimentação em seres humanos.¹⁵

A investigação assume um papel fulcral para o desenvolvimento da sociedade, e a investigação clínica, em especial, acarreta particulares problemáticas, uma vez que se serve do ser humano como um meio, para atingir certos conhecimentos – fins – de que a sociedade beneficiará.¹³ Ora, precisamente por ser a sociedade, enquanto um todo, que beneficiará dos resultados alcançados pela investigação levada a cabo, caberá notar que a realização de investigações se institui como uma responsabilidade coletiva de assegurar condições de saúde para toda a comunidade, mas também para as gerações futuras.¹⁶

Ao falar em experimentação em seres humanos fala-se, então, em uma investigação que, procurando obter conhecimento científico, utiliza como meio para alcançar esse fim, uma estratégia experimental e, por sua vez, tratar-se-á de uma experiência humana quando essa estratégia comporte ensaios realizados em seres humanos.¹⁷

Uma vez no domínio da investigação científica, caberá individualizar a *pesquisa terapêutica*, por oposição à *pesquisa não terapêutica*. A primeira tem como objetivo o benefício dos pacientes e, por isso, o investigador (que atua no interesse imediato do seu paciente) procura a terapêutica que mais se adequa à patologia que se pretende tratar, com o fim de melhorar a saúde do seu paciente, que assim receberá um benefício direto. Já a pesquisa não terapêutica – também designada de investigação pura – através da realização de pesquisa em pessoas (doentes ou saudáveis), tem por intuito o desenvolvimento do conhecimento científico, e não o benefício dos sujeitos que, apesar de suportarem os encargos, não beneficiam (pelo menos diretamente) do resultado da investigação levada a cabo. Dito isto, poder-se-á agora compreender que será esta segunda modalidade de pesquisa a que mais dúvidas e questões levantará quanto à validade ética da sua realização.¹⁸

Ora, será precisamente esse o principal objeto de estudo na presente obra.

¹⁵ (Pereira, 2019, p. 12)

¹⁶ (Soares, 2008, p. 380)

¹⁷ (Alves, 2003, p. 46)

¹⁸ (Alves, 2003, p. 35)

1.2.Ética em pesquisa clínica

Impõe-se iniciar este ponto com uma referência aos três principais componentes no domínio da investigação em que poderão surgir enormes desafios éticos, sendo eles a *investigação pré-clínica*¹⁹, a *investigação clínica* e a *conduta na investigação*.

Posto isto, e incidindo com particular ênfase daqui em diante nos dois últimos pontos, parece pertinente proceder à distinção entre os dois tipos de investigação em que a investigação biomédica se divide, sendo eles a investigação básica e a investigação clínica. Distingue-as o facto de que a *investigação clínica* tem por característica principal a circunstância de ser realizada em seres humanos. Destarte, torna-se necessária (como nos tem vindo a mostrar o passado) a imposição de parâmetros éticos que procurem proteger esses sujeitos.²⁰

No âmbito da investigação clínica destacam-se os ensaios clínicos, estudos merecedores de análise, de um ponto de vista científico e ético, prévia à sua aprovação. No contexto de uma tal análise, impõe-se que estes ensaios sejam o mais rigorosos possível, desde o seu desenho experimental, até à publicação dos seus resultados, sem olvidar todo o processo da sua condução. Para que se possa ter como ética, toda a investigação clínica necessita, entre outros requisitos, de um objetivo científico que seja clinicamente genuíno e claro.²⁰

Ensina-nos a História que a investigação científica traz consigo um grave perigo de instrumentalização do ser humano para os interesses da ciência e mesmo da comunidade, um perigo que importa acautelar, preservando os direitos fundamentais do ser humano.²¹ Foi o conhecimento de atrocidades cometidas por médicos e cientistas (tema aprofundado mais adiante) que principiaram aquilo que se pode designar como uma autêntica revolução no âmbito da ética médica, tendo mesmo conduzido, em última instância, ao surgimento da bioética.²²

A investigação realizada em sujeitos humanos envolve a vida, a saúde, a integridade física e psíquica destes, o que, por si só, impõe uma intervenção de carácter ético-jurídico; uma

¹⁹ No que contende com a temática da investigação pré-clínica, os maiores questionamentos prendem-se, essencialmente, com a utilização de animais no âmbito dessa investigação; uma utilização para a qual se considera, todavia, não haver ainda alternativa viável.

²⁰ (Carneiro, 2008, pp. 21, 30, 103)

²¹ (Ferreira, 2022, pp. 366, 367)

²² (Marques, 2012, p. 103)

intervenção cuja imprescindibilidade se acentua quando em causa estejam grupos de sujeitos considerados vulneráveis.²³

Com o avanço do conhecimento científico e com o aumento das investigações levadas a cabo, algumas delas com recurso a sujeitos humanos, surgem cada vez mais questões que se colocam ao Direito, mas cuja solução deve passar por um relacionar do Direito com a Ética.²⁴

A experimentação realizada em seres humanos é um tema que levanta conflitos éticos consideráveis, desde logo porque, embora haja a necessidade de desenvolver os conhecimentos médicos e científicos (um avanço de que beneficiará a sociedade em geral), coloca-se a necessidade de proteção dos sujeitos dessas experimentações.

Com vista à prossecução desse objetivo de proteção dos voluntários informados que participam em investigações clínicas, protegendo a vida, saúde, dignidade, bem-estar e interesses destes, mas também com o propósito de preservar a integridade científica, foram criadas regras que hoje se poderão designar por *guidelines* éticas. Estas regras dispõem, em última análise, que a realização de uma investigação clínica será justificada somente quando responda àquelas que sejam as necessidades e interesses de uma comunidade, isto é, somente se a sociedade beneficiar com essa investigação concreta.²⁵

Nesse sentido, poderão apontar-se inúmeros princípios base a verificar em uma investigação clínica, para que esta se possa dizer ética, entre os quais se poderá referir a relevância social e clínica da investigação; a validade científica; a seleção correta e justa dos voluntários; a favorável relação risco-benefício; uma revisão independente; a verificação da prestação do consentimento informado; o respeito pelos voluntários; a compensação por danos causados; a continuação do tratamento; a propriedade dos resultados da investigação; entre outros.²⁵

1.2.1. Princípios Fundamentais

Para que uma investigação clínica se possa considerar ética, são vários os princípios que esta deve respeitar. Não havendo o respeito por esses princípios éticos pré-estabelecidos, não se

²³ (Santos, 2021, pp. 29, 30)

²⁴ (Neves, 2016, p. 25)

²⁵ FILIPE, Helder Mota, *Investigação Farmacêutica – conflitos de interesse, recrutamento e populações. Dilemas éticos na inovação medicamentosa*, texto gentilmente cedido na apresentação proferida no Programa Futuro da Saúde – Aspetos Legais, Centro de Direito Biomédico, 2023.

poderá justificar a exposição de seres humanos a uma experimentação, independentemente do nível de risco que esta possa acarretar. Impõe-se, portanto, uma primazia do sujeito singular que participa no estudo, e não da verdade científica e do bem-estar coletivo.²⁶

No âmbito dos princípios éticos, cumprirá chamar à colação o Relatório de Belmont (*“Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research”* – 1978), que identificou três princípios éticos como os princípios base da experimentação realizada em seres humanos, sendo eles: o princípio da autonomia, o princípio da beneficência e o princípio da justiça.

Além deste Relatório, a matéria dos princípios da ética biomédica não pode deixar de ter como base a obra de BEAUCHAMP e CHILDRESS, *“Principles of Biomedical Ethics”*, nos termos da qual os referidos autores estabelecem quatro princípios como sustentadores da bioética: o princípio da autonomia, o princípio da não-maleficência, o princípio da beneficência e o princípio da justiça.

Analisemo-los, pois, mais atentamente.

1.2.1.1.Princípio da autonomia

Iniciando com o princípio da autonomia, que se refere ao imperativo respeito pela autonomia dos indivíduos, através do respeito pelas suas decisões e escolhas, sem o exercício de pressão ou interferência por parte de terceiros. A relação médico-paciente, no âmbito da investigação clínica deverá erigir-se segundo a regra de que o médico ou investigador (uma vez prestada toda a informação relevante à formação da decisão do paciente) deverá colocar a vontade do sujeito acima da sua.

O princípio da autonomia impõe o respeito pela vontade do paciente enquanto parte detentora de um poder de decisão sobre a sua saúde e o seu corpo baseado nos seus valores pessoais. Este princípio marca a passagem para uma medicina técnica em que o consentimento informado toma um papel central na relação médico-paciente, enquanto

²⁶ (Alves, 2003, p. 55)

instrumento de proteção do sujeito vulnerável – o paciente – na relação com terceiros – os profissionais de saúde.²⁷

A autonomia, um dos princípios mais relevantes da pessoa humana, encontra-se mais limitada, precisamente, nos sujeitos mais vulneráveis, que são aqueles que mais precisam de se defender.²⁸ Significa isto que quem possua autonomia reduzida (populações vulneráveis em geral) requer uma proteção especial, para que não sejam alvo de abusos ou instrumentalização para fins alheios ao seu benefício.

Exemplificativamente, poder-se-á falar no caso dos ensaios clínicos com uso de placebo, em que pode acontecer que haja uma violação da autonomia dos participantes, uma vez que lhes pode ser administrada a substância placebo sem que tenham disso conhecimento e sem que tenham, para tanto, prestado consentimento informado; no caso, a justificação e a validade desta forma de atuar prende-se com a necessidade de um certo grau de segredo para que se possam retirar conclusões o mais fidedignas possível.²⁹

1.2.1.2. Princípios da beneficência e da não-maleficência

Como se pode observar, a diferença entre os princípios enumerados no Relatório de Belmont e os enumerados na obra referida é o acrescento, nesta segunda, do princípio da não-maleficência. Certos autores, individualizam-no do princípio da beneficência, acreditando tratar-se de um princípio autónomo, ao passo que outros entendem que este é somente parte do princípio da beneficência, não tendo sentido autonomizá-lo.

O princípio da beneficência caracteriza-se por uma dimensão positiva, de fazer o bem, ditando que haja uma ação; sendo, via de regra, as obrigações de beneficência, menos exigentes ou rigorosas do que as de não maleficência.³⁰ Poderá caracterizar-se a beneficência como uma obrigação quer de garantir o bem-estar do sujeito, quer de desenvolver os meios necessários a facilitar essa garantia.

Já o princípio da não-maleficência, diferentemente do anterior, é um princípio com uma dimensão negativa; isto é, impõe-se como uma não ação, no sentido de que deve haver uma

²⁷ (Pinheiro, 2020, pp. 37, 42).

²⁸ (Barcelos, 2022, pp. 94-97)

²⁹ (Carneiro, 2008, p. 39)

³⁰ (Barcelos, 2022, pp. 94-97)

abstenção de provocar dano. Quando, porém, este ocorra, ou seja, quando exista uma ação causadora de dano, esta tem de ser eticamente justificada, precisamente para que não se possa perceber como maleficiente.³⁰

Ora, no âmbito desta procura por promover o bem e remover o mal que deverá reger a atuação dos médicos e investigadores, surge a necessidade de analisar os riscos e benefícios no âmbito das experimentações com seres humanos.

Esta análise, denominada por relação risco-benefício, reporta-nos à necessidade de ponderar os fatores envolvidos no ensaio (como o tipo de ensaio a realizar, o tipo de população que participará, se a investigação tem fins terapêuticos ou se se trata de experimentação pura, entre outros aspetos), bem como informações já obtidas em pesquisas anteriormente realizadas (nomeadamente em ensaios realizados em animais), procurando perceber se os riscos que a investigação acarreta são proporcionais aos benefícios que dela se pretendem retirar (aqui remetendo para o artigo 5º da Lei da Investigação Clínica). No fundo, os cálculos resumem-se a: quanto menor a probabilidade de benefício, menores os riscos a que o participante poderá ser sujeito. Isto, claro está, sempre com a plena noção de que nem sempre será fácil avaliar o risco envolvido numa investigação, já que, por mais informação prévia de que se disponha, investigar implica sempre percorrer novos caminhos, e estes serão sempre desconhecidos e incertos.³¹

1.2.1.3. Princípio da justiça

Finalmente, o princípio da justiça, que se poderá caracterizar como pautando por uma equidade entre os riscos e os benefícios que a investigação importa – uma ideia de justiça distributiva. Trata-se aqui da obrigatoriedade ética de igualdade de tratamento, o que não se deverá confundir com uma obrigatoriedade de tratar todos de forma igual e no mesmo tempo.

Os sistemas de saúde estão dependentes de recursos de ordem financeira, o que acaba por determinar constrangimentos no que respeita à distribuição de cuidados de saúde a quem necessita. O princípio da justiça implica uma separação entre aquilo que se entende como justo – a oportunidade e acesso – e o injusto – a discriminação e inacessibilidade.

³¹ (Alves, 2003, pp. 63, 64)

Mais ainda, nos termos deste princípio, havendo riscos associados à investigação em curso, deverá suportá-los quem se preveja que venha a obter o benefício da mesma.³²

1.2.2. Comissões de Ética

O tratamento da temática sobre a qual incide o presente texto, obriga a uma abordagem à Ética que, no domínio dos ensaios clínicos é considerada por Comissões de Ética; entidades constituídas por profissionais que se assumem como garantes dos princípios éticos que uma investigação deve respeitar, e cujo papel e funções se encontram devidamente elencadas na Lei n.º 21/2014, 16 de abril – Lei da Investigação Clínica.

As Comissões de Ética não são, note-se, comissões deontológicas³³, mas devem procurar ser - e demonstrar ser - entidades imparciais que cuidem de uma atividade médica compatível com os direitos fundamentais dos pacientes e sujeitos de investigação.

Existem dois conceitos que importa aqui, desde já, esclarecer, o de Autoridade Competente e o de Comissão de Ética Competente (CEC), para o que recorrerei ao artigo 2º da Lei da Investigação Clínica, nas suas alíneas e) e k), respetivamente.

A Autoridade Competente poderá ser uma de duas. Relativamente a ensaios clínicos, estudos clínicos com intervenção de dispositivos médicos, ou estudos clínicos com intervenção de produtos cosméticos e de higiene corporal, será entidade competente o INFARMED, I.P.³⁴. Já nos demais estudos clínicos realizados, será entidade competente a CEIC.

Por sua vez, a CEC (artigo 36º da Lei n.º 21/2014, 16 abril) é quem se encarrega de emitir o parecer necessário à realização dos ensaios clínicos, e poderá ser a CEIC ou uma CES (quer por funcionar no centro de estudo clínico em questão, quer por ter sido para tal designada pela CEIC).

Quer o INFARMED, I.P. quer a CEC, têm a tarefa de avaliar a relação risco/benefício (remissão quanto à necessidade desta avaliação, para o ponto 1.2.1.2.) no âmbito de estudos

³² (Barcelos, 2022, p. 103)

³³ (Almeida, 2007, p. 139)

³⁴ O INFARMED, I.P., além de atuar enquanto Autoridade Competente nas situações agora descritas, tem ainda a função (mais propriamente, o seu conselho diretivo) de aprovar normas orientadoras relativamente a esses mesmos casos, de acordo com diretrizes aprovadas a nível europeu; como, aliás, resulta dos artigos 24º e 44º, n.º 1 da Lei n.º 21/2014, 16 de abril.

clínicos, além de supervisionar a realização do mesmo e a manutenção das condições iniciais no decorrer do estudo; tudo isto nos termos do artigo 5º da Lei da Investigação Clínica.

Olhando para as comissões de ética em especial, parece-me relevante uma breve caracterização das mesmas, designadamente, da CEIC e das CES.

A CEIC está prevista na Lei da Investigação Clínica, no seu artigo 35º; onde, além de enumeradas as suas competências, é feita a referência ao seu funcionamento, junto do INFARMED, I.P. e sob tutela do Ministro da Saúde. Apesar de subordinada ao Ministério da Saúde e, por isso, subordinada do ponto de vista da sua existência, a CEIC é uma comissão com independência técnica e científica, o que significa que é independente nos seus pareceres.

Por sua vez, as CES que, aquando do seu início, eram constituídas por “homens bons” que se dedicavam à análise do exercício da atividade médica, aferindo o respeito pelos direitos fundamentais; hoje, diferentemente, funcionando nas próprias instituições de saúde, são constituídas por profissionais e alavancam uma atividade médica que seja regida por padrões éticos.³⁵ Digo profissionais, note-se, porque hoje não basta que sejam “bons”; impondo-se que os membros destas comissões tenham formação; o próprio legislador, no artigo 6º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 80/2018, 15 de outubro, dita a participação de determinadas áreas profissionais na composição das CES, pautando-as, deste modo, por uma constituição multidisciplinar.

³⁵ (Almeida, 2007, pp. 132, 133)

II. ENSAIOS CLÍNICOS

2.1. Conceito e Estruturação dos Ensaio Clínicos

2.1.1. Definição de Ensaio Clínico

É no Renascimento que surge a conceção de *experimentação*, tendo, desde então, o referido conceito vindo a sofrer alterações no respeitante àquele que é o seu entendimento.

Vivem-se tempos de melhoria contínua das condições e qualidade de vida e regista-se, a nível mundial, um claro aumento da esperança média de vida. Com isto, todavia, contrasta o aparecimento cada vez maior de novas doenças (em parte associável ao envelhecimento da população e sua exposição a fatores que nunca se haviam vivenciado). Com esta nova realidade, que permanece em constante evolução, a necessidade de inovação e desenvolvimento de medicamentos e terapêuticas é cada vez maior. E para que se possam dar respostas eficientes e fidedignas a estes problemas, ocupa uma posição cimeira a investigação científica, no âmbito da qual a realização de ensaios clínicos se institui cada vez mais como um elemento fundamental.

Poderá definir-se *ensaio clínico* como um estudo, de caráter experimental, realizado em seres humanos. Desde logo, a Lei n.º 21/2014, 16 de abril, fornece, no seu artigo 2º, alínea n), a definição de ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano” que se destine à descoberta ou verificação dos efeitos clínicos ou farmacológicos, bem como a identificação de eventuais efeitos indesejáveis de medicamentos de caráter experimental, além da análise de parâmetros como a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação desses mesmos medicamentos; tudo isto com o objetivo último de averiguar os parâmetros de segurança e eficácia dos medicamentos que se pretendam introduzir no mercado. Mas também, e em jeito complementar, no Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, 16 de abril de 2014 se dispõe de uma definição de ensaio clínico, no seu artigo 2º, n.º 2, ponto 2, para a qual procedo à devida remissão.

Além do seu fim principal de gerar conhecimento científico e trazer à medicina contributos concretos (designadamente através do desenvolvimento de medicamentos, terapêuticas ou dispositivos médicos), os ensaios clínicos constituem uma oportunidade, para os pacientes doentes que neles participam, de aceder de forma precoce a tratamentos para a sua condição médica ainda não disponíveis.

Mas, e apesar de serem estas facetas social e científica as mais evidentes, os ensaios clínicos têm ainda uma importante faceta económica. Note-se que a realização de ensaios clínicos consubstancia um motor de atividade económica. Embora haja académicos ou investigadores independentes privados a realizar este tipo de investigações, é a indústria farmacêutica quem promove e financia a grande maioria dos ensaios clínicos atualmente realizados.³⁶

2.1.1.1. Conceitos anexos

Quanto ao desenho experimental, são vários os desenhos que um ensaio clínico poderá revestir, no entanto, é o ensaio aleatorizado, prospetivo e controlado – *randomized controlled trial* – o que mais frequentemente se realiza.³⁷

Os *ensaios clínicos randomizados* caracterizam-se, como indica o seu nome, pela randomização dos participantes incluídos em grupos experimentais e de controlo.³⁸ Sendo este, inclusive, o desenho eleito e indicado pela maioria, dado que a seleção não aleatória de participantes poderá resultar em tendências na distribuição dos sujeitos pelos grupos do ensaio, o que, conseqüentemente, poderá prejudicar os resultados que se venham a obter relativamente à eficácia e segurança do fármaco em estudo.³⁹

Um conceito com isto relacionado e que é importante para uma análise completa desta temática, é a *equipoise*, isto é, a circunstância de incerteza médica do investigador envolvido no ensaio clínico randomizado.

Para que o pesquisador ou a equipa estejam em *equipoise*, é necessário que haja um desentendimento sobre os méritos ou riscos do que se investiga. Ou seja, havendo uma incerteza médica relativamente à eficácia de uma terapêutica ou substância, a realização de um ensaio clínico randomizado consubstancia-se como a melhor opção para alcançar resultados que se possam considerar objetivamente válidos.⁴⁰ Em suma, a *equipoise* justifica a randomização do ensaio clínico, por se caracterizar como a assunção de que não existe uma outra opção que possa ser considerada ‘melhor’.

³⁶ (Barceló Doménech, 2017, p. 13)

³⁷ (Carneiro, 2008, pp. 21,30)

³⁸ (Kaline, 2019, p. 98)

³⁹ (Mateus, 2014, p. 19)

⁴⁰ (Glannon, 2005, pp. 51, 52)

Os ensaios clínicos aleatorizados e controlados acima referidos, consubstanciam uma das situações em que, por vezes, se verifica uma não conciliação entre a realização do ensaio e os princípios fundamentais (referidos e explicitados no ponto 1.2.1. da presente dissertação), isto nos casos em que se procede à administração de uma substância placebo aos participantes ao invés de terapêuticas já reconhecidas como eficazes para determinada patologia (sempre com vista, claro está, à determinação da eficácia da terapêutica ou intervenção sob investigação).⁴¹

Um outro conceito, então, importante no tratamento desta matéria é o conceito de placebo. Até porque se poderá considerar comum o uso, em ensaios clínicos, da substância placebo; um conceito que permanece, porém, de difícil definição.

Historicamente, poder-se-á reconduzir o termo ao século XIII, relacionado a cânticos que, entoados por desconhecidos em cerimónias fúnebres, fingiam a dor pelo falecimento do defunto; assim se ligando, desde cedo, a uma ideia de embuste, ou engano.⁴²

Para a medicina, *placebo* é uma substância que se poderá caracterizar como farmacologicamente inerte, isto é, que não se destina a tratar uma certa patologia ou um conjunto de sintomas, mas que poderá gerar efeitos terapêuticos no participante do ensaio clínico. Se, em tempos, eram pílulas de miolo de pão, hoje o placebo caracteriza-se por ser totalmente indistinguível do medicamento que visa simular.⁴³

O conceito de placebo no âmbito da medicina prende-se, assim, com a transição de uma medicina direcionada para a cura, para uma medicina como uma ciência da terapêutica e, para tal, tornou-se necessária a condução de estudos científicos que permitissem a constatação de comparações e referências entre intervenções procurando distinguir os verdadeiros efeitos das novas terapêuticas, dos falsos efeitos. Se, inicialmente, os efeitos tidos no participante – nomeadamente o alívio de sintomas –, eram associados à crença que o doente tinha no seu médico e à esperança no medicamento por este fornecido, com o tempo e com o avanço do conhecimento, passou a conceber-se o placebo como capaz de mimetizar terapêuticas e enganar até os clínicos.⁴⁴

⁴¹ (Carneiro, 2008, p. 51)

⁴² (Carneiro, 2008, p. 33)

⁴³ (Osswald, 2007, p.170)

⁴⁴ (Carneiro, 2008, pp. 34, 35)

Uma vez ocorrida essa transição, o uso de placebo permaneceu até aos dias de hoje, mesmo apesar das dúvidas e questões que se levantaram e ainda levantam relativamente à viabilidade e admissibilidade do seu uso⁴⁵.

No fundo, o propósito da utilização de placebo é eliminar a componente subjetiva que poderá gerar no sujeito alguma alteração que possa dissimular a efetiva eficácia do ativo experimental, para que se possam alcançar, mediante um método comparativo, resultados mais fidedignos.

No domínio dos ensaios clínicos com recurso à substância placebo, são duas as opções que, via de regra, se poderão colocar: primeiramente, o caso em que os sujeitos não têm conhecimento do grupo em que se inserem e, por isso, não sabem se lhes será administrada a substância placebo ou o ativo; e em segundo, o caso em que não só os sujeitos não têm conhecimento, como os próprios investigadores não sabem se estão a administrar placebo ou ativo – ensaios designados por duplamente cegos.⁴⁶

A vantagem do uso de substâncias placebo em ensaios clínicos é a obtenção de conclusões mais objetivas acerca de uma nova terapêutica, isto é, não havendo a utilização de um placebo, os investigadores não poderão concluir – com certeza – se o tratamento experimentado produz uma efetiva melhoria em determinada patologia ou condição, ou se essa melhoria sempre se teria verificado sem a intervenção do ativo.

Dito isto, e não obstante a utilização de placebo trazer vantagens, também se poderão apontar, relativamente ao seu uso, algumas desvantagens, sendo desde logo a maior delas o facto de que os sujeitos a quem seja administrado o placebo são expostos a maiores riscos na medida em que, durante o tempo em que decorrer o ensaio, não receberão qualquer tratamento ativo para a sua condição de saúde.

Esta é uma das maiores questões que se levanta quanto ao uso de placebo; precisamente, a situação em que, havendo uma terapêutica já conhecida e aceite, a administração de placebo em ensaios clínicos em sujeitos que padeçam da condição em estudo acarreta maiores riscos

⁴⁵ A principal questão que se levanta no âmbito da utilização de substância placebo prende-se com os casos em que existe já uma terapêutica em utilização na prática clínica, que é tida como eficaz e comprovada e, em investigação se opta pela administração de placebo a um dos grupos de participantes, com o fim de proceder a uma comparação com uma nova terapêutica ou fármaco que se pretende investigar. Cfr. CARNEIRO “*Investigação clínica em seres humanos*”, in “*Investigação Biomédica: Reflexões éticas*”, 2008, pp. 38-49.

⁴⁶ (Alves, 2003, pp. 65, 66)

para estes ao privá-los do possível benefício da experimentação terapêutica durante todo o decorrer do ensaio; o que pode, por sua vez, promover o surgimento de consequências (irreparáveis até) na saúde destes indivíduos.⁴⁷ Questiona-se, portanto, qual a validade ética do uso de placebo em ensaios clínicos relativos a condições médicas para as quais já exista tratamento; havendo quem defenda que, nesses casos, deverá assegurar-se ao paciente o melhor tratamento comprovado existente, não lhe devendo ser administrado placebo, sob pena de se colocar os interesses da ciência acima dos interesses individuais do sujeito. Havendo, inclusivamente, quem vá ainda mais longe e afirme ser antiético que o médico, conhecendo uma terapêutica comprovada que beneficiará a condição do paciente, lhe proponha a participação em um estudo randomizado placebo-controlado, assim retardando o tratamento do indivíduo, para obter mais um participante no ensaio clínico.⁴⁸

2.1.2. Estruturação do Ensaio Clínico

A demonstração dos parâmetros de segurança e eficácia de um medicamento ocorre, precisamente, através da realização de ensaios clínicos, dependendo a sua introdução no mercado dos resultados que daqueles se obtenham.

Quanto à sua estruturação é importante notar que o processo de desenvolvimento e introdução de um medicamento no mercado demora anos, tratando-se de um processo que se divide em fases distintas, cada uma com propósitos e participantes diversos (quantitativa e qualitativamente) e que, num todo, visam a garantia da qualidade, eficácia e segurança do medicamento que venha a ser administrado a futuros pacientes.

Comece por se identificar dois períodos principais na realização de um ensaio clínico: um período clínico (dividido em três fases) e um período de submissão e aprovação do medicamento propriamente dito. É que, note-se, dezenas de milhares de substâncias são anualmente investigadas com o intuito de poderem ser usadas na prática clínica, no entanto, apenas uma percentagem dessas substâncias serão suficientemente promissoras para

⁴⁷ (Martins, 2012, p. 133)

⁴⁸ Cfr. JEOVANNA VIANA ALVES, *Ensaio Clínicos*, 2003, pp. 68 e 69, para um tratamento mais extensivo da questão aqui somente invocada.

prossequirem para as fases seguintes e, somente uma pequeníssima percentagem, conseguirá resultados suficientemente positivos para chegar ao mercado.⁴⁹

Antes ainda de se iniciar o referido período de desenvolvimento clínico, ocorre um período de desenvolvimento não clínico, também designado por fase pré-clínica, ou fase zero, que tem por fim, avaliar a segurança e atividade biológica do fármaco, e na qual serão levados a cabo ensaios pré-clínicos de farmacologia de segurança, farmacocinética, toxicidade, entre outros que se enquadrem no domínio de estudos laboratoriais no âmbito da formulação inicial do medicamento, via de regra, conduzidos em modelos animais.⁵⁰ Sendo a aprovação da realização do ensaio clínico dependente dos resultados obtidos nesta fase zero.

Já na fase clínica, uma primeira fase é realizada em voluntários saudáveis, isto é, que não padecem da doença para cujo tratamento se realiza o estudo; trata-se de uma fase de duração muito curta e sem qualquer objetivo terapêutico. Aqui, o objetivo primordial é o da determinação da dosagem mais indicada, e análise da absorção, distribuição e eliminação da substância pelo organismo; um objetivo, portanto, mais ligado à avaliação do perfil de segurança do fármaco.^{51 52}

Uma segunda fase, tem já por sujeitos indivíduos que padeçam da patologia ou condição clínica em estudo e tem como objetivo a avaliação da eficácia e segurança do fármaco a curto prazo, aqui sim, já com objetivos terapêuticos, daí o recurso a critérios de inclusão e exclusão restritos.⁵¹

Numa terceira fase, realiza-se uma avaliação comparativa do fármaco sob estudo e outro ativo de uso corrente, procurando avaliar a sua eficácia, interações e contraindicações, o que pode demorar vários anos. Aqui, procura-se confirmar que o fármaco experimental é, efetivamente, seguro e eficaz no tratamento de certa patologia, daí que os critérios de inclusão e exclusão de participantes sejam mais alargados do que na fase anterior. É nesta terceira fase que se procede à divisão dos participantes em grupos, para que se possa proceder a uma comparação da evolução registada em cada grupo. Esta fase é essencial, já que apenas

⁴⁹ (EMA, 2018, p. 2)

⁵⁰ (Antunes, 2020, p. 406)

⁵¹ (Araújo, 2017, pp. 22, 23)

⁵² (Medeiros, 2013, pp. 13-15)

quando dela se retirem resultados positivos, se poderá conseguir a autorização para a comercialização do medicamento.^{51 52}

Finalmente, tem lugar uma quarta e última fase, já não considerada um ensaio clínico propriamente dito (diferentemente das anteriores que se consideram, em si mesmas, ensaios clínicos), uma vez que, temporalmente, esta decorre após a entrada do fármaco – já autorizado – no mercado. Sendo também designada por ensaio de vigilância pós comercialização, o propósito aqui é o de analisar o fármaco já no mundo real, avaliando a sua segurança a longo prazo⁵³, através da recolha de informação adicional acerca do modo como o medicamento se comporta no âmbito da prática clínica. Esta é uma fase fulcral para a otimização da utilização do medicamento já autorizado, podendo, em última análise, causar a remoção do medicamento do mercado.⁵² Isto porque, note-se, os resultados alcançados através de ensaios clínicos, assumem extrema importância, desde logo, para a possibilidade de obter uma AIM, mas não são definitivos. Os resultados alcançados constituem somente indícios preliminares relativos à segurança do medicamento, mas será a utilização do medicamento, uma vez introduzido no mercado, que ditará a sua efetiva segurança.⁵⁴

2.1.3. Condições para a realização de um ensaio clínico

Para que um ensaio clínico se possa realizar impõe-se a sua prévia autorização, sendo que esta carece de verificação quanto ao cumprimento de determinados requisitos e considerações. Designadamente, a realização de ensaios está dependente de um parecer favorável prévio por parte da Comissão de Ética competente para o efeito (isto é, a CEIC ou uma CES quando designada pela anterior), quando se trate de ensaios clínicos com medicamentos e estudos com intervenção de dispositivos médicos⁵⁵, juntamente com uma autorização do INFARMED, I.P. (enquanto Autoridade Competente Nacional), como resulta, de forma expressa, dos artigos 16º e 26º da Lei n.º 21/2014, 16 de abril. O pedido de parecer

⁵³ O principal propósito da avaliação do fármaco já introduzido no mercado é a identificação de eventuais acontecimentos adversos, também designados por efeitos secundários ou raros, cuja existência não tenha sido possível assinalar durante o decorrer do ensaio clínico.

⁵⁴ (Antunes, 2020, p. 408)

⁵⁵ No caso de estudos com intervenção de produtos cosméticos ou demais estudos, a Comissão de Ética competente será a CES que funcione no centro de estudo clínico em questão ou, no caso deste não dispor de uma CES, será competente a CEIC ou uma outra CES que por aquela seja designada; isto juntamente com uma notificação ao INFARMED, I.P..

será apresentado pelo promotor do ensaio clínico, ficando o parecer no Registo Nacional de Estudos Clínicos (cujo funcionamento corre junto do INFARMED, I.P.).⁵⁶

Além da referida lei, importa ainda chamar à colação o Regulamento (UE) n.º 536/2014 (que requer um funcionamento em conjugação com a lei nacional sobre a matéria de cada Estado-Membro), que dedica todo o seu Capítulo II, precisamente, ao procedimento de autorização de ensaios clínicos delineando todo o processo até à autorização efetiva do ensaio.

Desde logo, e como dispõe o artigo 4º daquele Regulamento, para que se autorize a realização de um ensaio clínico é necessária uma análise científica e ética, assim se prevendo a existência de dois níveis de controlo para a realização de um ensaio: um controlo de qualidade científica, que é centralizado; e uma análise ética que fica a encargo de uma comissão de ética no âmbito de cada Estado-Membro⁵⁷.

Com o referido Regulamento pretendeu-se uma harmonização no que respeita ao procedimento de aprovação e supervisão dos ensaios clínicos realizados no âmbito da UE, nomeadamente, através da introdução do CTIS que passou a funcionar como sistema único para o tratamento de todas as informações respeitantes a ensaios a decorrer na UE.

Optando embora por não caracterizar em detalhe todo esse processo de autorização dos ensaios que prevê o regulamento, tendo em consideração a temática da presente dissertação será relevante uma breve menção ao artigo 10º que regula, em especial, a situação das populações vulneráveis. Mais propriamente ainda, assinalar o n.º 1 do artigo 10º, que dispõe que, nos casos em que o ensaio clínico tenha por sujeitos menores, a avaliação do pedido de autorização deverá ser levada a cabo por quem detenha um particular entendimento sobre a população pediátrica já que os menores são uma população vulnerável de especiais características, que requerem essa individual atenção e consideração.

⁵⁶ (Melo, 2020, p. 171)

⁵⁷ O que é tido, por alguns autores, como um recuo em relação aos princípios éticos fundamentais já que, ao atribuir a cada Estado-Membro a decisão relativa ao nível de envolvimento das comissões de ética com o intuito de atingir uma maior competitividade no espaço europeu para ensaios clínicos, se procede a uma marginalização dessas comissões e, conseqüentemente, a uma menor proteção dos participantes dos ensaios. Cfr. MARIA ALEXANDRA RIBEIRO, em “*O Regulamento (UE) n.º 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano*”, 2021.

Para que um medicamento possa ser administrado a um paciente e, antes disso, para que este possa ser comercializado, impõe-se a existência, relativamente ao mesmo, de uma AIM, como dispõem, aliás, os artigos 14º a 16º do Decreto-Lei n.º 176/2006, 30 de agosto. O fim último desta autorização é o de garantir aos cidadãos que os medicamentos que circulam no mercado nacional cumprem os requisitos legal e cientificamente exigidos no que respeita à sua qualidade, à sua segurança e à sua eficácia.

Antes mesmo de ser autorizada a realização de um ensaio clínico já se impõe a avaliação de dois pontos fulcrais: a investigação, importando averiguar a pertinência científica em que assenta a realização dessa investigação, bem como a relação risco-benefício para os futuros participantes do ensaio; e a segurança, analisando todas as informações já disponíveis acerca do ensaio que se pretende vir a realizar.

A avaliação a que são sujeitos os resultados obtidos em investigação, para a introdução no mercado de um medicamento, têm sempre como fim último a proteção da saúde pública, isto para que os medicamentos que circulam no mercado possam ser tidos, sem mais, como fidedignos e, além disso, para que os profissionais de saúde, bem como os próprios doentes, possam dispor de informação confiável acerca do medicamento e seu uso racional.

É importante notar que os ensaios clínicos geram resultados, isto é, dados, e estes, por sua vez, servirão de evidência acerca do perfil de segurança e de eficácia do produto. Não há, contudo, medicamentos, terapêuticas ou dispositivos médicos que se possam afirmar como 100% seguros e eficazes, até porque o que os ensaios clínicos fornecem são evidências para avaliar determinados parâmetros. Mais propriamente, a avaliação realizada sobre os resultados alcançados através de ensaios clínicos incide em três parâmetros essenciais. Um primeiro é a eficácia, que se traduz na avaliação da comprovação dos efeitos biológicos propostos e resultantes do ensaio clínico. Um segundo será a segurança do medicamento, que se traduzirá na comprovação da ausência de efeitos tóxicos nocivos. E um último parâmetro é a qualidade, este mais geral, prendendo-se com o controlo das etapas no processo de fabrico do medicamento em questão.

Em suma, parece importante reter que o todo envolvente à realização de um ensaio clínico e introdução no mercado de uma nova substância medicamentosa é uma matéria de extrema importância e bastante regulamentada, desde o momento em que se pretende vir a realizar

um ensaio clínico, passando por todo o processo da sua realização, até ao momento posterior da efetiva introdução do medicamento - já autorizado - no mercado.

2.2. A evolução dos ensaios clínicos no tempo

Historicamente, o período do renascimento ficou marcado pela dissecação de cadáveres para fins de estudo e, por isso, se identifica como o período em que o método experimental tomou lugar no estudo do ser humano. Já no segundo quartel do século XVI, em Itália, Vesálio dissecava, em segredo, cadáveres e restos destes, em cemitérios e vindos da força.⁵⁸ Mas foi apenas no século XIX que se deu a expansão e aprimoramento da experimentação em seres humanos para aquilo que hoje a caracteriza: um método imprescindível para o progresso da biomedicina.⁵⁹ Foi, todavia, precisamente nesta onda de aumento da realização de investigação clínica e consequentes excessos cometidos por parte dos investigadores no âmbito das suas experiências, que se acentuou a necessidade de erigir limites à atuação científica e biomédica através da instituição de regras éticas.

Falar em experimentação humana e na sua evolução é falar, impreterivelmente, na II Guerra Mundial, que se consubstancia um ponto de viragem nesta matéria. A conjectura de uma guerra tem impactos na medicina e na ciência, nomeadamente, em uma maior necessidade de desenvolvimento dos recursos médicos no sentido de conseguir resolver problemas de saúde que surgem em proporção muito superior ao normal, impondo uma urgência de respostas, o que pode conduzir a um enfraquecimento da preocupação com o bem-estar dos sujeitos que participam na investigação.⁶⁰

Poder-se-á, inclusivamente, e seguindo o raciocínio de MARIA PATRÃO NEVES, no seu artigo sobre ética e experimentação humana⁶¹, destacar dois períodos principais. Num primeiro período, que corre entre meados do século XIX e o fim da II Guerra Mundial, o médico, procedendo com dúvidas sobre os resultados da sua atuação, age com vista à ajuda ao paciente doente, o que vai caminhando para uma situação de aumento do número de sujeitos participantes de experimentação (em estado anónimo), e já com vista à aquisição de conhecimento científico. Numa segunda fase, iniciada com o término da II Grande Guerra,

⁵⁸ (Oliveira, 2005, pp. 199-203)

⁵⁹ (Neves, 2006, p. 270)

⁶⁰ (Alves, 2003, pp. 27, 28)

⁶¹ (Neves, 2006, pp. 271-273)

começando com experimentações levadas a cabo por equipas de investigadores e frequentemente financiadas pelo Estado caminha, posteriormente, para um alargamento do número de sujeitos em ensaios clínicos, hoje abrangendo não apenas doentes, como pessoas sãs, minorias antes excluídas, e sendo cada vez mais financiados por privados.⁶¹

Seria ainda impossível falar na evolução dos ensaios clínicos sem falar no passado nazi e consequentes Julgamentos de Nuremberga, que trouxeram ao pensamento da sociedade a ameaça da medicina e suas experimentações em seres humanos.⁶² Na Alemanha foram realizadas inúmeras experiências com objetivos militares (como testes de baixa pressão, ou exposição a água e ar de baixas temperaturas, com o intuito de determinar até que ponto os pilotos e soldados conseguiriam suportar condições adversas), mas também inúmeras experiências com o intuito exclusivo de extermínio em massa no contexto de um projeto de “higiene racial”.⁶³

Aquando do julgamento das atrocidades cometidas por médicos alemães em nome da ciência médica, surgiu a necessidade – nunca antes sentida – de encontrar uma palavra denominadora da ciência de matar prisioneiros de forma rápida e em massa.⁶³

Mas, note-se, nem só os médicos e cientistas nazis levaram a cabo experiências desumanas, em expressão de uma clara despreocupação com os direitos e interesses dos sujeitos.

Poder-se-á, desde logo, apontar o caso dos Estados Unidos da América onde reclusos e indivíduos internados em hospitais para pessoas com deficiência mental, eram infetados com doenças de forma propositada para que pudessem, posteriormente, ser sujeitos a testes para a vacinação contra essas mesmas patologias. Uma prática conhecida pela população em geral que, inclusivamente, aceitava essa realidade, independentemente da capacidade destes indivíduos para consentir, por entender que essa era a forma de aqueles cidadãos contribuírem para a guerra.⁶³

Um outro caso, foram as experiências levadas a cabo por médicos e cientistas japoneses no âmbito de uma guerra biológica, que tinha como principal local de realização a China, na designada Unidade 731, onde milhares de pessoas (maioritariamente prisioneiros de guerra) foram assassinadas das formas mais cruéis possíveis. As experiências levadas a cabo

⁶² (Oliveira, 2005, pp. 199-203)

⁶³ (Alves, 2003, pp. 28-30)

passavam pela junção membros, desidratação até à morte, congelamento de partes do corpo para testar métodos de descongelamento, troca de sangue dos sujeitos por sangue de cavalo, entre inúmeras outras.⁶³

Ora, se, por um lado, os ensaios clínicos se colocam como uma temática de claros atentados a direitos fundamentais dos seus sujeitos, de questões éticas e de zonas cinzentas; por outro, e paralelamente a esse passado sombrio e questionável, caminham evoluções terapêuticas impressionantes e decisivas.

Este passado fez suscitar e continua a levantar inúmeras questões éticas, desde a validade ética da experimentação realizada em seres humanos saudáveis; à experimentação mediante compensação pecuniária; ou à experimentação levada a cabo em países em desenvolvimento.⁶⁴

Ora, com a descoberta do sofrimento sentido por prisioneiros e demais indivíduos marginalizados em nome do desenvolvimento científico, houve a necessidade de formalizar um conjunto de regras e requisitos a cumprir por parte de quem desenha e executa investigações científicas que tenham como sujeitos seres humanos como forma de proteção destes mesmos indivíduos.⁶⁵

Em suma, todo este passado conduziu a que, hoje, o investigador seja forçado a atuar no âmbito de um quadro de limitações éticas, mas também legais,⁶⁶ nunca olvidando a imprescindibilidade dos participantes, cujos interesses e direitos devem ser acautelados para que não se repita o passado sombrio que marcou a experimentação humana.

2.3. Regulação e Legislação

A investigação clínica, se traz consigo – pelo menos a possibilidade de – violações a direitos fundamentais dos seres humanos que dela são sujeitos, traz também a promoção pelo avanço do conhecimento científico que, por sua vez, conduz a melhorias nas condições e qualidade de vida das pessoas. Assim sendo, e colocando os pesos na balança, não parece plausível que

⁶⁴ Para melhor compreender estas questões, bem como encontrar mais exemplos de dúvidas éticas que se poderão levantar no âmbito da experimentação humana, cfr. *Ensaio Clínicos – perspectiva ético-jurídica*, de JOÃO MARQUES MARTINS, 2012.

⁶⁵ (Gomes, 2018, p. 344)

⁶⁶ (Oliveira, 2005, pp. 199-203)

se admita a não realização de investigação clínica; mas parece impreterível que essa investigação seja regida por um conjunto de normas e procedimentos previamente definidos que tenham como foco a proteção dos sujeitos participantes de investigações.

A regulamentação dos ensaios clínicos, enquanto investigações levadas a cabo em sujeitos humanos, terá de incidir sobre alguns pontos particulares como o seu desenvolvimento; o marketing de novos medicamentos e dispositivos médicos; os dados e resultados alcançados; a evidência, a segurança e eficácia do produto e garantia dessas condições; o suporte à introdução no mercado e o procedimento para essa introdução; a manutenção ou retirada do mercado uma vez introduzido; bem como inúmeros outros aspetos que se impõe serem devida e minuciosamente regulados normativamente.

Mais se poderá dizer, ainda antes de proceder à devida referência aos diversos instrumentos que regulam a matéria sob análise que, comum a todos eles, está a sua orientação pelos princípios do primado da pessoa humana e da proteção dos sujeitos de investigação.⁶⁷

Não se poderá falar na regulação normativa da investigação clínica sem começar por se referir dois marcos fulcrais nesta matéria, o Código de Nuremberga de 1947 e a Declaração de Helsínquia de 1964.

Mas antes, parece relevante uma breve referência a uma lei cronologicamente anterior a esses dois diplomas. No contexto dos abusos levados a cabo em investigações científicas contra os participantes das mesmas surge, na Alemanha, em 1931, uma primeira regulação legal, que destacava o respeito pelo princípio da autonomia dos sujeitos, nomeadamente através da exigência da obtenção do consentimento para a participação em investigações. Mesmo após 1933, com a Alemanha Nazi, esta lei permaneceu em vigência, simplesmente, as experiências, claramente violadoras dos direitos do ser humano, levadas a cabo em judeus, ciganos, polacos, russos e homossexuais, não eram enquadradas no âmbito de aplicação da norma, uma vez que estes indivíduos eram considerados sub-raças humanas e, portanto, não detinham sequer o estatuto de seres humanos.⁶⁸

⁶⁷ (Antunes, 2020, p. 408)

⁶⁸ (Alves, 2003, p. 26)

Regressando agora ao Código de Nuremberga e à Declaração de Helsínquia; quanto ao primeiro, que data pouco tempo depois do término da II Guerra Mundial, instituiu-se como uma medida face à descoberta das experimentações realizadas por cientistas nazis no decorrer da Grande Guerra, procurando erigir um conjunto de normas base a toda a investigação que envolva seres humanos.⁶⁹ O Código de Nuremberga surge no âmbito dos Julgamentos de Nuremberga (que julgaram os crimes cometidos por médicos alemães durante a II Guerra), tendo-se autonomizado e tornado no principal compêndio normativo no que respeita à relação entre a ética e os ensaios clínicos; caracterizando-se por um teor tendencialmente mais restritivo dado o contexto da sua elaboração.

Findo o longo período de julgamento, os juízes norte-americanos responsáveis, elaboraram um conjunto de dez princípios referentes à realização de experimentações em seres humanos, que ficaram conhecidos como Código de Nuremberga que, por sua vez, se constituiu como o padrão ético que deveria guiar o desenvolvimento na investigação. Dentre as várias regras orientadoras instituídas, este código assinala a necessidade de que toda a investigação se submeta a normas de respeito do ser humano e, nesse sentido, a responsabilidade dos investigadores e demais envolvidos em proteger os sujeitos da investigação.⁷⁰

Apesar de não se poder dizer que tenha sido o primeiro código de ética no âmbito da pesquisa em seres humanos, este código detém extrema importância e fixou-se como fonte base para regulamentações posteriores desta matéria.⁶⁹

Quanto ao segundo diploma, em 1964, surge a Declaração de Helsínquia, que veio consagrar – à semelhança do que dispunha o Código de Nuremberga – um conjunto de regras relativas à investigação realizada em participantes humanos procurando, igualmente, a proteção dos indivíduos sujeitos a investigação clínica, mas apoiando a evolução científica; podendo identificar-se três preocupações base que a Declaração procurou atender: a proteção dos participantes; a qualidade dos dados e a condução dos ensaios clínicos propriamente dita.

A Declaração de Helsínquia serviu de impulso para que os sistemas jurídicos dos vários países passassem a regular a participação de seres humanos na investigação clínica, sempre com o fim último de proteção da dignidade da pessoa humana.⁷¹

⁶⁹ (Ferreira, 2022, p. 366)

⁷⁰ (Alves, 2003, pp. 138, 139)

⁷¹ (Ferreira, 2022, p. 366)

Numa reflexão comparativa entre o Código acima referido e a Declaração agora em análise, são passíveis de se identificarem três pontos importantes que esta Declaração veio salientar: desde logo, a distinção entre pesquisa terapêutica e pesquisa não terapêutica⁷²; também a importância da existência de um mecanismo institucional que assegure o cumprimento dos princípios éticos que devem reger a investigação e, por fim, a possibilidade de consentimento por procuração.⁷³

Há quem afirme⁷⁴, para caracterizar este documento, que ele é elaborado do ponto de vista de um juramento moderno de Hipócrates; e quem afirme também que, a Declaração de Helsínquia se fixou como a magna carta da experimentação em seres humanos. Qualquer que seja o entendimento, porém, ambos ressaltam a importância crucial assumida por esta disposição na temática da investigação.

Também neste sentido, será imprescindível falar na Convenção para a Proteção dos Direitos do Homem e da Dignidade do Ser Humano face às Aplicações da Biologia e da Medicina⁷⁵, também conhecida como Convenção de Oviedo, datada de 1997 que, entre as suas disposições estabelece, no artigo 16º, a proteção de quem seja sujeito de uma investigação; impondo cinco condições a verificar para que se possa realizar uma investigação sobre certa pessoa; passando, nos artigos seguintes, a regular a proteção de quem seja incapaz de consentir. Se, por um lado, haja quem entenda que esta convenção se trata apenas de uma repetição do que já havia sido dito em textos anteriores, existe, por outro, quem defenda que se trata de um documento essencial e inovador no que respeita à experimentação em seres humanos e demais condutas biomédicas no âmbito europeu.⁷⁶

Caberá também fazer referência ao Protocolo Adicional à Convenção que afirma, no seu artigo 5º, que a investigação em seres humanos apenas se poderá realizar quando não existam alternativas de eficácia comparável; ou seja, estabelece a investigação clínica com recurso a sujeitos humanos como última *ratio*, o que demonstra, de forma clara e inequívoca, a sua preocupação com a proteção do ser humano enquanto indivíduo e da sua dignidade.

⁷² Assunto já abordado no Ponto 1.1. da presente dissertação.

⁷³ (Glannon, 2005, p. 47)

⁷⁴ Cfr. JOÃO MARQUES MARTINS, *Ensaio Clínicos – Uma Perspetiva Ético Jurídica*, 2012, p. 108.

⁷⁵ Convenção trazida para o direito nacional através da Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, 3 de janeiro.

⁷⁶ (Alves, 2003, p. 252)

Em 2001, surge a Diretiva 2001/20/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 4 de abril, relativa às boas práticas clínicas no respeitante a ensaios clínicos de medicamentos para uso humano, revogada pelo artigo 96º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, 16 de abril de 2014⁷⁷. Este Regulamento mantém, em diversos pontos, os mesmos pressupostos da referida Diretiva, tendo como foco a simplificação e harmonização dos procedimentos, o encurtamento dos prazos associados e a transparência dos resultados. Objetivos, porém, que a Diretiva não foi capaz de atingir, e que impuseram a necessidade da sua revisão.⁷⁸

Este Regulamento (UE) n.º 536/2014, sujeita todos os Estados-Membros aos procedimentos que institui e que devem ser seguidos para a realização de um ensaio clínico, mas, mais que isso, institui as competências de nível nacional que caberão aos Estados-Membros; isto porque o Regulamento em vigor coexistirá com a legislação de cada um dos Estados, cabendo a estas legislações de âmbito nacional complementar o disposto no Regulamento.⁷⁹

O Regulamento veio, deste modo, proceder a uma reforma na condução dos procedimentos para a realização de ensaios clínicos no âmbito da UE, centralizando os processos de submissão dos pedidos de avaliação e de supervisão em uma mesma plataforma – o CTIS. No fundo, criou um quadro único, a aplicar por todos os Estados-Membros da UE, para que se conseguisse, não apenas alcançar aqueles objetivos acima referidos (a simplificação, harmonização e transparência do processo), como ainda conceber o mercado interno europeu, como um mercado competitivo e mais atrativo no que respeita à realização de ensaios clínicos.^{78 80}

Ainda relevante referir é o Decreto-Lei n.º 102/2007, 2 de abril, que estabelece os princípios e as diretrizes relativas às boas práticas clínicas para medicamentos experimentais de uso humano, além dos requisitos quanto a autorizações de fabrico e importação desses mesmos produtos; transpondo para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2005/28/CE, da Comissão, 8 de abril.

⁷⁷ Que entrou em vigor a 31 de janeiro de 2022.

⁷⁸ (Ribeiro, 2021, p. 213)

⁷⁹ (PWC, Apifarma, 2019, p. 21)

⁸⁰ A instituição de mecanismos de cooperação entre Estados-Membros tem ainda outros benefícios, entre os quais se poderá contar a possibilidade de cidadãos de um Estado-Membro participarem em ensaios clínicos realizados em outro Estado, o que tem particular interesse e relevância nos casos de investigação clínica para medicamentos órfãos, isto é, medicamentos que são desenvolvidos para o tratamento de doenças raras.

Olhando agora para disposições normativas mais recentes, são vários os diplomas que se afirmam de grande relevância para a matéria da investigação clínica.

Desde logo, caberá começar por referir a Lei n.º 21/2014, 16 de abril⁸¹ - Lei da Investigação Clínica -, que revogou a Lei n.º 46/2004, 19 de agosto, que havia, por sua vez, revogado o Decreto-Lei n.º 97/94, 9 de abril – ambos referentes a ensaios clínicos. Esta Lei da Investigação Clínica, além de fornecer um conjunto importante de definições oferece, logo no seu artigo 6º, sob a epígrafe “Condições mínimas de proteção de participantes”, um conjunto de requisitos a verificar em relação ao participante para que o estudo clínico se possa realizar, o que demonstra, uma vez mais, a preocupação tida com a proteção dos sujeitos em investigação clínica.

Caberá também referir, ainda que de forma breve, o Código Deontológico da Ordem dos Médicos – Regulamento n.º 707/2016, 21 de julho – que estabelece princípios gerais a aplicar no campo da experimentação humana em várias das suas normas, nomeadamente nos artigos 84º, 85º, e 88º do referido Regulamento.

Além destes diplomas direcionados para esta temática no âmbito da saúde e medicina, várias são também as disposições dispersas em códigos de direito nacional que se referem e regulam a matéria da experimentação humana.

⁸¹ Entretanto alterada pela Lei n.º 73/2015, 27 de julho; e Lei n.º 49/2018, 14 de agosto.

III. ENSAIOS CLÍNICOS E POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

3.1. Definição de Populações Vulneráveis

Começo por frisar que o conceito de *pessoa* poderá afirmar-se como sendo um conceito evolutivo, que se vai moldando às diferentes concepções ideológicas de cada momento na História. Mais até se poderá afirmar que as reformas estruturantes ocorridas ao longo dos tempos estiveram sempre intrinsecamente ligadas a um conceito de pessoa histórico-culturalmente situado.⁸²

A noção de *vulnerabilidade* é algo relativamente recente e que, hoje, se associa a uma fragilidade de alguém dada uma sua condição ou circunstância. Este termo surgiu no campo da filosofia com EMMANUEL LEVINAS na década de 70 do século passado (para quem a vulnerabilidade era tida como uma subjetividade); tendo, ainda na mesma década, com HANS JONAS, a significação do termo “vulnerável” recebido um significado ético positivo que impõe um dever efetivo de proteger o que é vulnerável. Desde então, o seu uso veio a tornar-se cada vez mais vulgar, tendo chegado ao pensamento bioético na década de 90.⁸³

Para a bioética, a *vulnerabilidade* é perspectivada enquanto condição do ser humano, uma realidade intrínseca a este; mas que é acentuada em determinados contextos e circunstâncias, entre os quais toma uma grande fatia a investigação clínica realizada em seres humanos.

Uma vez identificada a vulnerabilidade, será precisamente à bioética que caberá proteger o ser humano do poder da biomedicina, havendo mesmo quem afirme que, assim, nasce o Princípio da Vulnerabilidade, segundo o qual se dá a obrigatoriedade de garantir a segurança dos indivíduos contra ameaças da biomedicina.⁸³

Poder-se-á concluir que qualquer pessoa é vulnerável, deste modo caracterizando a vulnerabilidade como uma condição universal do ser humano. A reflexão que aqui se impõe proceder, é a de saber se a proteção geral existente (por meio de regulamentações legais instituídas no âmbito da investigação) será bastante para proteger, em concreto e de forma satisfatória, certos sujeitos em situações ou com características particulares.⁸⁴

Podendo, então, afirmar-se que a vulnerabilidade é parte da condição humana, não se poderá ignorar que o ser humano, enquanto ser vulnerável e frágil que é, está permanentemente

⁸² (Ferreira, 2013, pp. 2848, 2868)

⁸³ (Neves, 2006, pp. 274-277)

⁸⁴ (Wendler, 2017, p. 524)

perante a possibilidade de adoecer, sendo enquanto doente e necessitado de cuidados por parte da medicina, um ser ainda mais vulnerável em si mesmo.⁸⁵ Mas nem só a situação de doença torna a pessoa mais vulnerável, podendo, ainda, afirmar-se como vulneráveis certas pessoas ou grupos de pessoas, com base em determinadas características, desde logo se podendo apontar a idade, a menor capacidade mental, a doença ou condição médica, a marginalização⁸⁶, a pobreza, o abandono⁸⁷, a baixa educação ou mesmo analfabetismo, ou até a posição de subordinação ou hierarquia^{88,89}.

Neste sentido, podem identificar-se como vulneráveis: menores, grávidas e lactantes, idosos, minorias (étnicas ou outras), pessoas com deficiência, pessoas que sofram de anomalia psíquica, reclusos, habitantes de países em desenvolvimento, refugiados, entre inúmeros outros grupos de indivíduos.

A vulnerabilidade poderá, portanto, ter por base: circunstâncias de fragilidade e/ou dependência do indivíduo, ou fatores histórico-culturais que caracterizam a situação do sujeito.⁹⁰ Não se podendo olvidar, porém, que a vulnerabilidade é um conceito variável que, por isso, requer uma análise casuística e cuidadosa. Havendo até quem se refira ao conceito de pessoa vulnerável como uma categoria aberta⁹¹ uma vez que, por mais que se tente enumerar os indivíduos passíveis de identificar como vulneráveis, tal enumeração será sempre meramente exemplificativa.

Destarte, parece poder afirmar-se que determinadas circunstâncias são passíveis de tornar certos indivíduos mais suscetíveis de sofrer violações dos seus direitos fundamentais e aos seus interesses do que os demais; o que origina, relativamente a estes, uma carência de particular segurança e proteção.

⁸⁵ (Pinheiro, 2020, p. 33)

⁸⁶ Quando se fala em marginalização, poderá pensar-se em grupos étnicos e grupos minoritários, em refugiados, em indivíduos em situação de vulnerabilidade social, entre outros casos passíveis de serem marginalizados pela sociedade.

⁸⁷ Aqui se enquadram crianças órfãs e idosos abandonados, ainda que inseridos em instituições de caráter social ou mesmo em instituições de saúde (como hospitais ou asilos).

⁸⁸ Ao remeter para um conceito de hierarquia, pretende-se abarcar quem tenha uma relação subordinada ao investigador ou à instituição onde se realiza o estudo e, poder-se-á apontar, a título de exemplo, o caso de funcionários, ou mesmo estudantes.

⁸⁹ (Biscaia, 2007, pp. 85-87)

⁹⁰ (Sottomayor, 2021, p. 705)

⁹¹ (Sottomayor, 2021, p. 715)

Abordado no ponto 1.2.1.1., o Princípio da Autonomia é um princípio baseado no respeito pela vontade e decisões dos indivíduos; ora, é precisamente essa autonomia que se encontra limitada nestas populações. Por isto e muito mais, se poderá afirmar que a vulnerabilidade se reflete em outros (se não em todos os outros) valores e princípios bioéticos.⁸⁹

3.2. O caso dos menores

Tomando agora em particular consideração o caso dos menores enquanto população vulnerável, poderá afirmar-se que o caminho para o alcance desta conclusão foi tumultuoso.

Criança é pessoa, pelo que, a sua condição jurídica será idêntica à de um adulto. No mesmo sentido, poderá recorrer-se ao artigo 12º da Constituição da República Portuguesa, que se refere a “Todos os cidadãos (...)”, não procedendo a qualquer distinção em termos etários. O que não significa, note-se, que se pode proceder a uma completa concordância entre o estatuto de um menor e o de um adulto. Entre ambas as categorias de pessoas, existe uma diferença socialmente assinalada por diversos aspetos que os distinguem, e que justificam um contexto jurídico distinto.⁹²

A criança é um ser que se poderá classificar como particularmente frágil em comparação com os adultos, tanto mais que, até ao momento em que atinja a maioridade (ou em que haja a sua emancipação), os menores são protegidos através de uma incapacidade geral de agir, suprida pelo instituto do poder paternal (artigo 124º do Código Civil), também denominado por responsabilidades parentais. Devido a características como a sua imaturidade e falta de autonomia de carácter biológico, reflexivo, ético e mesmo social, seja doente ou saudável, a criança é um ser vulnerável.⁹³

Desde logo, e olhando para o passado, era comum a ideia de que as crianças sentiam menos dor e dela se esqueciam com maior facilidade, o que servia de justificação a que, em intervenções médicas realizadas em crianças, a dose de anestesia fosse consideravelmente diminuída e os pais afastados dos filhos para não presenciarem o seu sofrimento. Foi somente com o passar dos anos e com a persistência de casos de impactos negativos provindos desta prática sobre o futuro da criança que se procurou modificar o, até então, método para

⁹² (Pinheiro, 2021, pp. 18, 19)

⁹³ (Pinheiro, 2020, pp. 21-23)

intervenções médicas em crianças e se alterou a compreensão dos menores enquanto seres autônomos e não como meras miniaturas do corpo humano adulto. Passou, deste modo, a reconhecer-se a vulnerabilidade das crianças como seres que exigiam um cuidado específico.⁹⁴ Uma mudança de paradigma que impôs uma mudança na terapêutica e nas intervenções levadas a cabo em menores, face àquela que a antecedia.

Atualmente poderá considerar-se como plenamente assente a conceção da criança como um sujeito vulnerável, dotado de direitos próprios e que merece um regime jurídico especial. Uma ótica condizente com a realidade do nosso ordenamento jurídico que dispõe de um conjunto de normas relativas à proteção desta categoria de sujeitos. Com a nota de que a verdadeira defesa dos menores passará sempre pela promoção da sua autonomia enquanto pessoa.⁹⁵

Já a Convenção dos Direitos da Criança (1989), apesar de inicialmente considerada como pouco atrativa, havia trazido consigo uma nova imagem da criança, enquanto ser dependente e vulnerável, que requer uma particular proteção (no seio familiar, por parte do Estado e da sociedade), mas também um ser com um dinamismo e personalidade próprios; em suma, uma ideia da criança enquanto ser com uma autonomia progressiva.⁹⁶ No fundo, a criança é pessoa, pelo que, a cada menor será reconhecida a sua dignidade e será, precisamente em respeito por essa dignidade da pessoa humana, que se deverá preservar o exercício da sua autonomia.⁹⁷

Os menores são uma população vulnerável e altamente particular, desde logo porque não são um grupo uniforme, alterando-se as suas características biológicas e fisiológicas ao longo da sua infância. A realidade é que não são muitos os medicamentos formulados, desenvolvidos e testados em e para crianças. A maioria dos medicamentos prescritos para o tratamento de patologias em pediatria são administrados com base na experiência dos médicos encarregues; ora, a administração *off-label* de medicação para adultos a crianças consubstancia uma prática que acarreta riscos, não apenas de ineficácia, como de reações adversas não controladas.

⁹⁴ (Biscaia, 2008, pp.108, 109)

⁹⁵ (Pinheiro, 2020, p. 133)

⁹⁶ (Pais, 2019, p. 122)

⁹⁷ (Matos, 2013, p. 61)

Nos casos em que haja uma coincidência entre aquelas que são as necessidades pediátricas, e as necessidades nos adultos, mais facilmente ocorrerá investigação para a patologia em causa. O maior problema levanta-se, porém, nos casos – muito elevados – em que a patologia sofrida por crianças seja biologicamente diferente da que afete adultos, caso em que o desenvolvimento de medicamentos pediátricos depende da decisão propositada de certa entidade ou empresa em investir nessa área específica para esta população em particular.

Visto tudo isto, parece ser de reafirmar a especificidade que caracteriza esta população vulnerável que são os menores. O que, por sua vez, reafirma a necessidade de estudo sobre esta matéria que concerne às disciplinas do Direito e da Ética.

3.2.1. Ensaios clínicos em crianças

Quando se fala na utilização de medicamentos por adultos, existe a garantia de que o fármaco foi sujeito a testes de segurança, qualidade e eficácia e a sua introdução no mercado devidamente aprovada; diferentemente, quando se fale em medicamentos utilizados em populações pediátricas, a grande maioria não foi alvo dos devidos testes e ensaios no decorrer do seu processo de desenvolvimento; e aqui jaz um enorme problema para estas populações.

Desde logo a própria administração de medicamentos a crianças é uma prática que acarreta considerações prévias importantes, como a existência de doenças específicas em populações pediátricas; o crescimento contínuo desta população, que tem consequências no ajuste da dose ao longo do tempo em caso de tratamentos prolongados; a diferença do comportamento dos próprios medicamentos no organismo das crianças; as dificuldades de administração da medicação consoante a idade; a possibilidade de toxicidades específicas na idade infantil; bem como inúmeras outras que se poderiam aqui referir.

A verdade também é que, não é fácil alcançar o ponto ótimo entre a realização de ensaios clínicos para melhoria das terapêuticas existentes ao dispor da população pediátrica, e a proteção dessa mesma população face aos perigos e consequências desconhecidas da sua

participação no ensaio, já que a investigação acarreta sempre algum desconhecimento e incerteza.⁹⁸

Se, em termos históricos, a não inclusão das crianças em ensaios clínicos era justificada por uma percepção errónea de que a sua não inclusão as protegia; hoje, ainda que ultrapassada essa visão, várias permanecem as razões apresentadas para a falta de investigação clínica em crianças no âmbito do desenvolvimento de fármacos para estes em exclusivo, entre as quais se poderão apontar: não se tratar de uma população homogénea, sendo vários os grupos em que se poderá subdividir, além de se tratar de uma população dinâmica; a decorrência de patologias específicas, isto é, que não se verificam nos adultos, ou que, mesmo verificando, têm neles um desenvolvimento distinto; a complexidade no que respeita ao recrutamento de participantes; bem como as inúmeras questões éticas que se levantam e que se colocam como obstáculo; isto além de razões económicas, dado tratar-se de uma população que requer equipamentos, técnicas e profissionais apropriados à medicina pediátrica.⁹⁹

A realização de ensaios clínicos em crianças acarreta, de facto, algumas dificuldades ou preocupações acrescidas, desde logo para garantir a não submissão de crianças a ensaios de forma desnecessária e imponderada.

Em consequência desta realidade, a grande percentagem dos fármacos prescritos e administrados a crianças não foram aprovados para estes destinatários específicos, pelo que se consideram medicamentos não aprovados ou *off-label*.

Como tentativa de combater este tipo de prescrição e administração de medicação, surgiu o Regulamento (CE) n.º 1901/2006, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de dezembro, cujo objetivo passa pela garantia da qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos devidamente aprovados para populações pediátricas antes da sua administração a crianças. Mais detalhadamente, o referido Regulamento pretende o desenvolvimento de medicamentos especificamente investigados para a população pediátrica; a garantia da devida autorização dos medicamentos; bem como a disponibilização de informações exatas e úteis sobre as indicações estudadas acerca desses fármacos; tudo

⁹⁸ (Joseph et al., 2013)

⁹⁹ (Mateus, 2014, pp. 25-29, 35)

isto com o objetivo de auxiliar os profissionais de saúde na sua tarefa de escolher o medicamento mais adequado a cada condição médica e a cada paciente.

Quando procedendo a uma retrospectiva e, para tal, chamando à colação o Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho, de 26 de outubro de 2017, intitulado: “A situação dos medicamentos pediátricos na UE aos 10 anos do Regulamento Pediátrico”, poder-se-á concluir um notável impacto tido pelo Regulamento no desenvolvimento de medicamentos pediátricos no âmbito europeu, além de um considerável progresso na disponibilidade de medicamentos para crianças em certas áreas terapêuticas. Destarte, parece poder concluir-se como positivos, os resultados obtidos do ponto de vista da investigação, com a vigência do Regulamento (CE) n.º 1901/2006, 12 dezembro.¹⁰⁰

Apesar dos resultados positivos conseguidos, o problema acima exposto não se encontra ainda resolvido, subsistindo a prática médica de prescrição *off-label* de medicamentos a crianças.

Ora, não existindo sequer uma definição concreta e legalmente definida, o que é, afinal, a prescrição de medicação *off-label*?

A prescrição de medicamentos é baseada na AIM, uma autorização concedida por parte das autoridades competentes uma vez apresentado um pedido de autorização acompanhado do RCM, que será devidamente avaliado pelo INFARMED, I.P., a quem cabe (juntamente com entidades como a EMA), e mediante comissões especializadas, pautar pela segurança, qualidade e eficácia dos medicamentos que circulem no mercado nacional. Desta forma se garante que todas as indicações terapêuticas que se encontrem no RCM (comummente designado por “folheto informativo” ou mesmo por “bula”) passaram pelos crivos das devidas e competentes entidades que, após a devida apreciação, aprovaram essas informações.¹⁰¹

É com base no RCM que os profissionais de saúde conhecem a informação resultante do processo de apreciação sobre determinado medicamento, designadamente, as condições da aprovação da AIM. E será com base no RCM que os médicos terão acesso às indicações terapêuticas aprovadas para cada medicamento, bem como o remanescente da essencial

¹⁰⁰ Eur-Lex – *Medicamentos para uso pediátrico*.

¹⁰¹ (Matos, 2016, pp. 147-166)

informação prévia à prescrição de um medicamento a um paciente.¹⁰¹ Do Estatuto do Medicamento (aprovado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, 30 de agosto) resulta, como regra geral, um uso racional do medicamento nos termos previstos na lei em sentido amplo. Ora, a prescrição de medicação em conformidade com a AIM e com o RCM figura uma clara observância das *legis artis* – em sentido estrito.¹⁰²

A *prescrição off-label* pode, então, caracterizar-se como a indicação médica de um medicamento a um paciente para certo uso que não coincide com os usos previstos no RCM do referido medicamento.¹⁰¹ Trata-se da prescrição para o uso de um medicamento em relação à qual não poderá ser garantida a sua segurança, fiabilidade ou eficácia.¹⁰³

O ordenamento jurídico português não dispõe de regulamentação em matéria de prescrição *off-label*, nada, porém, parece indicar a ilicitude desta prática médica. Desde logo, entendem certos autores ser o princípio da liberdade terapêutica, consagrado no artigo 7º do Código Deontológico da Ordem dos Médicos, a base desta liberdade de opção do tratamento em concreto, quando em face dos diversos disponíveis, ainda que mediante recurso a medicação *off-label*. Ainda neste sentido dever-se-á chamar à colação a Circular Informativa n.º 184/CD do INFARMED, I.P., 12 de novembro de 2010, na qual consta que não depende do INFARMED, I.P. a autorização destas prescrições, do que parece poder concluir-se que se está perante um ato verdadeiramente médico, lícito, e da inteira responsabilidade do médico prescriptor¹⁰⁴.¹⁰⁵

Mais ainda, se poderá aqui referir que, apesar de aceite em determinadas situações, a prescrição e administração de medicamentos *off-label*, requer o devido consentimento informado, livre e esclarecido do doente, que haja sido prestado de modo prévio e por escrito (como, aliás, se poderá retirar da Norma n.º 015/2013, 03 de outubro, da DGS, atualizada a 04 de novembro de 2015). As intervenções em saúde, deverão sempre ter por base uma preocupação com o paciente e, em especial, com a sua autonomia.

¹⁰² (CNECV, 2023, p. 21)

¹⁰³ (Barbosa, Matos, 2016, p. 162)

¹⁰⁴ Note-se, quanto a este ponto, que, a prescrição *off-label* de um determinado medicamento, ainda que justificada no âmbito do caso particular, poderá gerar no doente um resultado negativo (já que não é possível garantir a segurança e eficácia do fármaco para esse uso concreto), o que, por sua vez, é passível de gerar, para o médico prescriptor, responsabilidade por danos causados ao paciente. (MATOS, 2016, p. 161)

¹⁰⁵ (Melo, 2020, p. 179)

De forma muito genérica, poderá proceder-se a uma divisão em dois tipos de prescrição *off-label*: quando haja uma prescrição de um medicamento para o tratamento de uma patologia cuja sintomatologia é distinta da doença para a qual o medicamento havia sido aprovado; ou quando haja uma prescrição de um medicamento para o tratamento de uma condição que consta da sua AIM, mas em que são alteradas algumas especificações. Podendo, desde logo concluir-se a primeira como a alternativa mais problemática; apesar de, note-se, nenhuma das modalidades se poder garantir como segura.¹⁰⁶

Podendo a prescrição *off-label* ter lugar em qualquer área da medicina, o seu uso poderá ter-se como mais frequente em algumas áreas concretas, como alguns estudos têm vindo a mostrar. Desde logo, na área da medicina pediátrica o recurso a prescrição de medicação *off-label* é enorme, mais ainda no campo das doenças raras. Estatisticamente falando, poderá afirmar-se que mais de 50% dos medicamentos que são indicados para tratamentos em população pediátrica, não foram objeto dos devidos estudos no âmbito de uma AIM.¹⁰⁷ Tendo em consideração dificuldades na obtenção do consentimento, além da questão financeira, bem como demais razões já referidas nesta dissertação para o diminuto número de medicamentos desenvolvidos especialmente para população pediátrica; em grande parte das situações a solução que se apresenta aos médicos pediátricos é, de facto, a prescrição *off-label* por meio da segunda modalidade suprarreferida.

Além da pediatria, são diversas as áreas médicas em que existem necessidades terapêuticas que se poderão considerar não satisfeitas, a título de exemplo se podendo falar em especialidades médicas como a oncologia, a psiquiatria, a obstetrícia, a oftalmologia, entre outras. Em 2009, Vaz Carneiro, estimou que, aproximadamente, entre 30 e 40% dos medicamentos dispensados em farmácias eram utilização *off-label* dessa mesma medicação¹⁰⁸. Disto se poderá, então, concluir, que a prescrição *off-label* consubstancia uma prática rotineira no nosso país, isto não apenas em ambulatório, como também a nível hospitalar^{108, 109}.

¹⁰⁶ (Matos, 2016, pp. 147-166)

¹⁰⁷ Veja-se, a este propósito, MATOS, *Prescrição off-label de medicamentos*, in Direito da Saúde: Estudos em Homenagem ao Prof. Doutor Guilherme de Oliveira, vol. 2, 2016, p. 154.

¹⁰⁸ Diário de Notícias - “30% dos remédios usados fora das indicações terapêuticas”, 2009. Disponível em [30% dos remédios usados fora da indicação terapêutica \(dn.pt\)](#). [Consult. 21 dez 2023].

¹⁰⁹ (CNECV, 2023, pp. 9-11)

A prática de prescrição *off-label* de medicação pode, assim, considerar-se uma prática comum e mesmo inegável dos sistemas de saúde hodiernos¹¹⁰; mas, e se diversos são os problemas e questionamentos por ela levantados (maiores ainda no caso de populações vulneráveis que, por si só carecem de especial atenção e em quem a prescrição *off-label* poderá acarretar o crescimento dos riscos a que já estão sujeitos), a ela se associam também aspetos positivos, ainda que decorrentes de uma necessidade imposta; é que, perante a inexistência de uma terapia que se possa ter por eficaz no momento e para o caso entre mãos, não pode o médico, simplesmente, pedir ao paciente que aguarde o desenvolvimento de um determinado medicamento.¹¹¹ Além do que, a prescrição *off-label* ocorre em situações em que o médico que prescreve está completamente convicto da existência de benefícios para o paciente em questão. O foco desta prática (já assumida como comum e até mesmo necessária) é e tem de ser sempre o bem-estar do doente, e não uma preocupação com a dicotomia *on-label/off-label*.¹⁰⁹

Tendo, assim, abordado o conceito de prescrição *off-label*, parece-me agora pertinente esclarecer que este em nada se confunde com o uso experimental desses medicamentos. Aquele primeiro tem em vista propósitos claramente terapêuticos; ao passo que a experimentação que ocorre, nomeadamente, no âmbito de ensaios clínicos, tem um caráter científico.¹¹² No fundo, quando se fala em prescrição de medicação *off-label*, a justificação ética tida por base é o recurso à melhor terapêutica possível para o caso concreto que o profissional de saúde tem perante si; diferente desta situação são os ensaios clínicos cuja justificação ética é o desenvolvimento de novos conhecimentos e terapêuticas com vista em futuros pacientes.¹¹³

Será ainda relevante enumerar algumas das finalidades pretendidas com a realização de investigação científica em crianças, sendo elas: a dose comprovadamente eficaz de cada fármaco; as vias de administração mais adequadas à população; o sabor e consistência mais

¹¹⁰ O que impõe a necessidade cada vez mais crescente de regulamentar a sua existência e os termos da sua prática.

¹¹¹ (Barbosa, Matos, 2016, p. 157)

¹¹² (Raposo, 2018, pp. 153-155)

¹¹³ (Matos, 2016, p. 154)

adequados; tudo isto aspetos que só se conseguirão obter através da realização de ensaios clínicos em crianças.¹¹⁴

Como já frisado, em resultado do Regulamento suprarreferido, foi possível assistir-se a um aumento considerável da investigação realizada em crianças; acontece, porém, que não basta um aumento do número de investigações levadas a cabo, mais que isso, a UE procura a garantia da validade científica e ética dos ensaios clínicos que sejam realizados no âmbito europeu; uma garantia que implica a atuação de diversas autoridades, não apenas a nível europeu como a nível de cada Estado-Membro.¹¹⁵

O aumento dos ensaios realizados em população pediátrica permitirá uma maior segurança na administração dos medicamentos a crianças e aumentará o número de novos medicamentos pediátricos disponíveis, o que, por sua vez permitirá – a longo prazo – a desnecessidade de utilização em crianças de medicamentos para adultos não contemplada no RCM dos mesmos.

3.3. O impacto da participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos

Visto tudo isto, são vários os indivíduos e grupos de indivíduos que se poderão qualificar como populações vulneráveis. Entre os quais alguns ocupam um lugar de maior destaque, como sejam as crianças, as grávidas, os doentes mentais, e os idosos.

Tomando em particular consideração as crianças poder-se-á dizer que foi essencial a tomada de consciência por parte da medicina de que estas não são um adulto em ponto pequeno. As crianças são seres humanos com um dinamismo diferente e próprio¹¹⁶, daí que métodos como a prescrição *off-label* não sejam uma solução adequada, havendo a necessidade de proceder a estudos em crianças, de modo a desenvolver novas formas de tratamento para estes pacientes tão particulares.

A realidade, hoje assente, da participação de populações vulneráveis em ensaios clínicos trouxe inúmeros impactos, quer para os próprios participantes, quer para a comunidade em

¹¹⁴ (Mateus, 2014, p. 38)

¹¹⁵ Cfr. Ponto 1.2. da presente dissertação para uma abordagem mais completa sobre a matéria.

¹¹⁶ (Biscaia, 2007, p. 195)

geral e para a ciência. Tendo em consideração o que foi até aqui exposto, parece-me possível nomear alguns desses impactos.

Desde logo, poder-se-á identificar como impactos positivos dessa participação, a possibilidade destas populações vulneráveis acederem a tratamentos inovadores (ainda que experimentais) que talvez não pudessem aceder de outra forma; bem como a redução das desigualdades em saúde; a obtenção de resultados que se poderão considerar mais representativos da comunidade em geral e, conseqüentemente, a contribuição para o desenvolvimento da biomedicina e obtenção de tratamentos mais eficazes; além de um impacto positivo de aumento da confiança nas pesquisas clínicas, cada vez mais abrangentes e não discriminatórias ou inacessíveis.

Por outro lado, quanto aos aspetos negativos associados à inclusão de populações ditas vulneráveis em ensaios clínicos poder-se-ão identificar, a título exemplificativo: dificuldades de compreensão por parte destes sujeitos das informações prestadas pelos profissionais de saúde envolvidos na investigação¹¹⁷; o já mencionado grave risco de exploração das populações vulneráveis para efeitos de contribuição para o avanço científico; o risco de estigmatização das populações que se sujeitem a ensaios clínicos, que assim dão a conhecer que padecem de determinadas condições¹¹⁸ que podem conduzir ao seu descrédito em outras circunstâncias externas ao ensaio clínico.

Parece, assim, passível de se concluir que existe uma panóplia de consideráveis benefícios provenientes da inclusão de populações vulneráveis em investigação clínica, mas que esta, ainda assim, permanece uma questão que exige um tratamento ético diligente¹¹⁹.

Já a Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina, no seu artigo 16º, ponto ii, refere a necessidade de avaliação dos riscos gerados aos participantes para garantir que estes não são desproporcionais aos benefícios, como condição para a realização de uma investigação. Caberá, em jeito complementar, notar que esta análise será tanto mais importante quanto mais vulnerável se possa considerar a população de sujeitos em causa.

¹¹⁷ O que será tanto pior quanto maior seja a carência de apoio ou de representação destes sujeitos; o que, em si, consubstancia um outro risco associado à inclusão destas populações em investigação clínica.

¹¹⁸ A título exemplificativo, falo aqui em condições de saúde como algumas doenças do foro psicológico, ou doenças sexualmente transmissíveis, ainda muito estigmatizadas pela sociedade atual.

¹¹⁹ Remissão para o ponto 1.2. da presente exposição.

Pessoas que se possam considerar pertencentes a uma população vulnerável são mais suscetíveis de serem alvo de condutas abusivas no âmbito de investigações científicas, daí que se tenha desenvolvido - e subsista - uma preocupação em instituir normas especiais para proteção destas populações.

A título elucidativo e exemplificativo (uma vez que são inúmeras as referências a estas populações nos diplomas de âmbito nacional e da UE), com o fim único de corroborar o que aqui ficou dito, chamo à colação os artigos 7º e 8º da Lei da Investigação Clínica; bem como as Diretrizes 15 e 17 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Relacionadas a Saúde Envolvendo Seres Humanos (2016); os artigos 6º, 16º e 17º da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina; os artigos 13º e 15º da Resolução da Assembleia da República n.º 29/2017; e os artigos 10º, 31º e 32º do Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho, 16 de abril; todos estes artigos constituindo normas que frisam de forma clara e inegável a necessidade de garantir a proteção dos sujeitos passivos dos ensaios clínicos, em particular das populações vulneráveis.

3.4. Consentimento informado

Os direitos de personalidade (referidos na introdução), como se sabe, são inalienáveis e irrenunciáveis, constituindo o núcleo mais profundo de cada pessoa. Acontece, porém, que a sua irrenunciabilidade admite a limitação voluntária dos mesmos, desde que essa limitação não seja contrária à ordem pública¹²⁰ (remissão para o artigo 81º do Código Civil). Destarte, é admissível o consentimento para a limitação dos direitos de personalidade, desde que o consentimento prestado, entre outras características, seja livre e informado.¹²¹ Assim se estabelecendo o consentimento informado, livre e esclarecido como uma manifestação de respeito pelo próprio ser humano (no domínio da medicina ou não).¹²²

A Lei da Investigação Clínica, no artigo 2º, alínea l), define *consentimento informado* como a decisão livremente tomada de forma expressa de participar num estudo clínico. Assim, consentimento informado é uma autorização que o sujeito da investigação, ou o seu

¹²⁰ Ter-se-ia uma limitação voluntária claramente contrária à ordem pública, nomeadamente, no caso de prestação de consentimento para a lesão do bem jurídico vida. Daí que uma tal prestação de consentimento seja nula. Neste sentido, cfr. MOTA PINTO, et al., *Teoria Geral do Direito Civil*, 2020, p. 215.

¹²¹ (Mota Pinto et al., 2020, p. 101)

¹²² (Barbosa, Matos, 2016, p. 167)

representante, emanam atestando o seu consentimento esclarecido para a participação na investigação clínica.¹²³

Deste modo, poder-se-á afirmar que o consentimento se postula como um instrumento que, ao mesmo tempo que prossegue os objetivos e proveitos da medicina, tem um importante papel no respeito pelo sujeito (doente ou não). Poder-se-á, inclusive, associar ao consentimento informado duas finalidades: uma primeira, de garantia de que os sujeitos de investigações e intervenções médicas dominam a sua decisão de participação; e uma segunda, de que essa participação respeita, não só a sua dignidade humana, mas também os seus demais interesses e valores.¹²⁴

O consentimento deve postular-se como um diálogo entre profissional de saúde e paciente/participante, que haverá de culminar em um acordo quanto à realização de determinada terapêutica ou à participação em certa investigação. Isto para dizer que o procedimento de obtenção e prestação de consentimento não pode ser estanque impondo-se que se trate de um processo interativo e dinâmico.¹²⁵

A primeira vez que se pôde afirmar inequivocamente ter havido uma referência ao consentimento em um documento internacional foi com o Código de Nuremberga em 1947¹²⁶, a partir do qual se passou a considerar, mantendo-se até aos dias de hoje, o consentimento informado como um requisito imprescindível da prática clínica.¹²⁷

Dada a importância deste instrumento, a Convenção Europeia sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina (1997) consagra, no seu artigo 5º, sob epígrafe “Regra geral”¹²⁸, que qualquer intervenção médica apenas poderá ter lugar quando o sujeito tenha prestado consentimento. Ora, três importantes apontamentos a fazer a esta norma: desde logo, e frisando a importância do consentimento, este torna-se essencial para qualquer intervenção. Seguidamente, o consentimento terá de ser livre e esclarecido. E, por último, uma vez prestado, é revogável pelo sujeito a qualquer momento.

¹²³ (Carneiro, 2008, pp. 53-55)

¹²⁴ (Carneiro, 2008, p. 29)

¹²⁵ (Melo, 2020, pp. 123, 124)

¹²⁶ Apesar de existir já uma referência à necessidade de consentimento em uma lei introduzida na Alemanha, em 1931, que frisava o direito à autonomia dos sujeitos de investigação, designadamente, através da exigência de prestação de um consentimento claro e inequívoco.

¹²⁷ (Carneiro, 2008, pp. 53-55)

¹²⁸ Igualmente consagrado na Resolução da Assembleia da República n.º 1/2001, 3 de janeiro, no seu artigo 5º.

Além desta Convenção, poder-se-á ainda fazer referência ao Código Civil, nos seus artigos 81º e 340º, bem como ao Código Penal nos seus artigos 156º e 157º. E, além destes, inúmeros outros diplomas consagram a importância da obtenção de consentimento informado de forma prévia a qualquer intervenção. Exemplificativamente podendo apontar-se: a Diretriz 9 das Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Relacionadas a Saúde Envolvendo Seres Humanos (2016); o artigo 14º do Protocolo Adicional à Convenção sobre os Direitos Humanos e a Biomedicina, nos termos da Resolução da Assembleia da República n.º 29/2017; e o artigo 89º do Regulamento n.º 707/2016, 21 de julho.

De forma inovadora veio, recentemente, o Regulamento (UE) n.º 536/2014, 16 de abril, no seu artigo 35º, sob epígrafe “Ensaio clínico em situações de emergência”, fazer referência a uma exceção à obtenção de consentimento prévia à realização de ensaio clínico permitindo, em casos muito contados, a realização de ensaios clínicos sem consentimento. Aqui fala-se, a título de exemplo, em situações em que seja necessária uma intervenção imediata (no âmbito de um politraumatismo, um acidente vascular cerebral, um enfarte cardíaco, entre outras situações de perigo de vida do paciente) e em que, dadas as circunstâncias, se coloque como pertinente, a inclusão do sujeito em um ensaio clínico que esteja já aprovado.¹²⁹

Várias são as circunstâncias que poderão retirar a validade ao consentimento prestado pelo sujeito; desde logo, a falta de compreensão sobre conceitos ou termos utilizados para descrever o estudo que se pretende realizar; a participação no ensaio decidida apenas por confiança do paciente no seu médico, quando este segundo tem um interesse próprio na investigação; ou mesmo a influência ou coerção exercidas por parte do médico para que o indivíduo aceite participar no ensaio¹³⁰. Tudo isto atesta para a importância do consentimento e, mais ainda, a importância da verificação de todas as condições necessárias a um consentimento validamente prestado.

Desde logo, o consentimento informado tem um conjunto de elementos essenciais que precisam, impreterivelmente, de se verificar para que se possa considerar válido, como a descrição da investigação que se visa levar a cabo; os riscos associados à participação do sujeito no estudo; os potenciais benefícios; as alternativas à participação; a referência à

¹²⁹ (Barceló Doménech, 2017, p. 74)

¹³⁰ (Glannon, 2005, p. 58)

existência de seguro com cobertura de qualquer dano que provenha do estudo realizado; a garantia da confidencialidade de toda a informação; a voluntariedade da participação e a possibilidade desistência ou revogação do consentimento a qualquer momento.

Recuperando agora, quer a definição fornecida pela Lei da Investigação Clínica no seu artigo 2º, alínea 1), quer o artigo 5º da Convenção Europeia sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina e, usando estas disposições como base, são várias as referências e indagações que aqui se impõem erigir.

Primeiramente, parece-me essencial diferenciar a obtenção de consentimento e o dever de informar. Associado ao consentimento e sua obtenção está, impreterivelmente, um dever de informar que recai sobre o médico (artigo 6º, n.º 1, alínea a) da Lei n.º 21/2014, 16 de abril), mas este último não pode confundir-se com o primeiro, como se de um ato apenas se tratasse.

O dever de informar o sujeito reveste-se de um significado autónomo, podendo até compreender-se como uma obrigação jurídica.¹³¹ Para que o sujeito possa decidir livre e esclarecidamente, impõe-se que tenha sido informado acerca do procedimento ou investigação em causa e de todas as suas implicações, só assim se pode esperar do indivíduo uma decisão consciente e verdadeiramente livre.

O direito a ser informado consubstancia-se em um dos direitos mais importantes dos sujeitos, já que estes apenas poderão consentir validamente se a sua decisão for baseada em informação clara e adequada. Poder-se-á ir ainda mais longe, afirmando que a importância do direito à informação vai além de um consentimento que se possa considerar legitimante; é que, sem a devida informação, o sujeito vê vedada a sua possibilidade de exercer na totalidade outros direitos que lhe respeitam, nomeadamente, o direito à privacidade, o direito de recusar tratamento ou o direito de revogar o consentimento prestado.¹³²

São diversas as opiniões quanto aos trâmites concretos do direito à informação; focar-me-ei, contudo, numa posição particular - que compartilho - e que é defendida por autores como

¹³¹ (Pereira, 2015, pp. 410, 411)

¹³² (Legemaate, 2016, p. 17)

GUILHERME DE OLIVEIRA¹³³ e ANDRÉ DIAS PEREIRA¹³⁴, para quem o critério a adotar deverá ser o padrão do paciente concreto. Quer isto dizer que, sobre o médico, recai um dever jurídico de conduzir o diálogo tido com o sujeito de forma a adequar a informação prestada ao paciente concreto que tem perante si.¹³⁵

Nessa conformidade, a participação de um sujeito em um ensaio clínico terá sempre de ser voluntária e livre e, para tal, impõe-se que o sujeito tenha adquirido o conhecimento prévio de toda a informação acerca do estudo que se pretende levar a cabo, mas também a explicação, em termos compreensíveis pelo concreto sujeito em causa, de toda a organização do ensaio, bem como igual esclarecimento de quaisquer dúvidas que o sujeito (ou seu representante) possam ter – dever de esclarecimento –, tendo sempre por corolário as capacidades, necessidades e preocupações do participante concreto.¹³⁶

Um segundo ponto que carece de alguma reflexão é a imposição do consentimento como expreso. Ora, a regra geral é a da liberdade declarativa, admitindo-se declarações tácitas; diferentemente, no âmbito das intervenções médicas mais graves impõe-se o consentimento expreso, o que demonstra um privilegiamento da segurança jurídica através da procura de uma manifestação de vontade do sujeito explícita e inequívoca.¹³⁷

Um terceiro apontamento a frisar é o facto de o consentimento (prestado anteriormente ao ato médico) dever subsistir ao longo de toda a intervenção ou investigação em causa. Mais ainda do que somente subsistir, o sujeito que consentiu poderá, a qualquer momento, revogar livremente o consentimento prestado, sem mais (o que resulta, desde logo, do artigo 5º, *in fine*, da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina), devendo disso ser informado desde início (artigo 6º, n.º 1, alínea b) e n.º 6 da Lei n.º 21/2014, 16 de abril). É o respeito pela liberdade do sujeito que permite que este possa abandonar o ensaio em qualquer altura sem que dessa decisão possam decorrer para si quaisquer riscos ou desvantagens.¹³⁸

Um último ponto relevante para que se possa falar em um consentimento livre e esclarecido e, talvez um dos de maior importância, é a capacidade de quem consente. A verdade é que a

¹³³ Cfr. GUILHERME DE OLIVEIRA, *Estrutura jurídica do ato médico*, in *Temas de Direito da Medicina*, 2012.

¹³⁴ Cfr. GUILHERME DE OLIVEIRA e ANDRÉ DIAS PEREIRA, *Consentimento Informado – Relatório Final*, Entidade Reguladora da Saúde, 2009.

¹³⁵ (Barbosa, Matos, 2016, p. 169)

¹³⁶ (Osswald, 2007, p. 169)

¹³⁷ (Pereira, 2004, pp. 478, 479)

¹³⁸ (Osswald, 2007, p. 169)

investigação clínica levada a cabo em pessoas incapazes de prestar o seu consentimento acarreta um conflito entre o progresso da medicina (em particular no que respeita a populações em relação às quais o conhecimento da medicina carece de desenvolvimento, como é o caso das crianças, por exemplo, que não podem ser encaradas, para o tratamento de patologias, como meros adultos em ponto pequeno) e a proteção dos sujeitos concretos, alvo da investigação.¹³⁹

Quanto à incapacidade pode falar-se em menores de idade, ou em maiores incapazes; neste ponto, e em consonância com a opção já frisada na presente tese de especial atenção ao caso das crianças focar-me-ei na menoridade como fonte de incapacidade para consentir.

Estabelece o artigo 122º do Código Civil que se entende por “menor” aquele que não tenha ainda completado 18 anos, e acresce o artigo seguinte que os menores não dispõem de capacidade para o exercício de direitos, uma incapacidade dita geral¹⁴⁰, que poderá ser suprida através do poder paternal, ou, subsidiariamente, pela tutela, como resulta do disposto nos artigos 124º, 1878º e 1921º do mesmo diploma. Parece, portanto, daqui resultar que um menor não poderá consentir, havendo que recorrer ao poder paternal ou à tutela para suprir essa incapacidade.¹⁴¹

Em sentido distinto, o artigo 38º, n.º 3 do Código Penal, reconhece como eficaz o consentimento prestado por quem tenha mais de dezasseis anos e possua discernimento necessário para poder avaliar as informações e esclarecimentos que lhe sejam prestados. O que parece, então, opor-se ao que dispõe o nosso Código Civil.¹⁴¹

Atentando, porém, ao n.º 2 do artigo 1878º do Código Civil, poderá entender-se que este artigo e aquele do Código Penal estão de acordo, já que aquele primeiro postula uma autonomia progressiva dos menores, pautando pela atenção que deve ser dada à opinião destes.¹⁴¹ É que, a incapacidade e sua compreensão parecem dever ser diferentes no domínio do Direito Civil e no domínio do Direito da Medicina.

Por outro lado ainda, mas em consonância com o agora dito, a Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança (1989) dispõe, nos seus artigos 12º, 13º e 24º que à criança com discernimento deverá ser garantido o direito de se exprimir livremente, devendo os Estados

¹³⁹ (Raposo, Pereira, 2022, p. 382)

¹⁴⁰ (Mota Pinto et al., 2020, p. 228)

¹⁴¹ (Pereira, 2004, pp. 303, 314, 315)

Partes apoiar a criança, reconhecendo-lhe os seus direitos. Esta Convenção promoveu uma nova ideia de criança, enquanto um ser dotado de uma autonomia progressiva, um ser que não é apenas um futuro cidadão que se encontra em uma fase prévia ao alcance da sua maioridade, com a qual passará a ser um cidadão maduro, autónomo e responsável.¹⁴² A referida Convenção vem salientar a necessidade de encarar o menor como um sujeito de direito, de o reconhecer como pessoa titular de direitos e não como um mero ser passivo na sua relação com os adultos.¹⁴³

Sendo, embora, evidente que, quanto mais idade, maior será a capacidade do menor para compreender as circunstâncias clínicas em que se encontra; a realidade é que o menor deverá sempre ser envolvido na tomada de decisões que a si respeitam. Um entendimento que resulta de uma devida consideração pelo desenvolvimento da autonomia individual do menor; pela promoção da sua adesão às devidas e necessárias intervenções clínicas e como forma de contribuir para a sua educação para a saúde.¹⁴⁴

Surge, assim, como de extrema importância, a concreta avaliação realizada pelo médico acerca da (in)capacidade do menor para consentir, mediante um juízo casuístico em que considere a gravidade da intervenção em causa, a maturidade do sujeito menor, a autonomia do mesmo, a experiência que o menor tem da doença, entre outras circunstâncias especiais.¹⁴⁵ É que, note-se, apesar das eventuais dificuldades de compreensão total para poderem consentir, não se poderá ignorar o facto de que os menores (e os maiores incapazes) são pessoas¹⁴⁶, e como tal têm também direitos, entre os quais o direito a tomar decisões no que respeita à sua saúde, ainda que esse direito deva apenas admitir-se na proporção da sua capacidade de compreensão dos riscos e consequências da intervenção ou investigação em causa.¹⁴⁷

Quando se fala em investigação conduzida em menores impõe-se que os profissionais que nela trabalham detenham alguma sensibilidade e experiência, não apenas no âmbito da investigação levada a cabo, mas também com crianças, como é o caso dos médicos pediatras.

¹⁴² (Pais, 2019, p. 122)

¹⁴³ (Matos, 2013, pp. 64, 65)

¹⁴⁴ (CNECV, 2022, p. 4)

¹⁴⁵ (Pereira, 2004, p. 319)

¹⁴⁶ Cfr. RIBEIRO “*Quem decide pelos menores?*” in “*Lex medicinae*”, 2010, p.106, onde se poderá ler: “O menor, ainda que sobre o espetro da menoridade, não deixa de ser uma pessoa de plena dignidade e valor”.

¹⁴⁷ (Vieira, 2023, p. 93)

O profissional que fique encarregue de aferir a (in)capacidade da criança para consentir na intervenção em causa, deverá assegurar-se não só da compreensão que o menor tenha sido capaz de adquirir acerca do estudo ou intervenção que se pretende vir a realizar, bem como eventuais riscos e consequências que daquele podem resultar, mas também assegurar que a decisão – do menor e/ou do seu representante que haja consentido – não foi indevidamente influenciada, e respeitou o devido processo para a prestação de um consentimento que possa ter-se por válido e eficaz.¹⁴⁸

Quando se fala em menores não se poderá generalizar, aliás, é precisamente nisso que reside o tratamento especial que aos menores cabe no domínio do Direito. Cada menor deverá ser analisado de forma individualizada, e essa análise deverá ser tanto mais cautelosa e diligente, quanto mais importante seja a decisão em causa. Nisto reside, inclusivamente, a distinção entre os adultos e os menores; ao passo que quanto aos primeiros se presume a sua capacidade e autonomia, quanto aos segundos é necessário que essas características sejam demonstradas perante um médico competente.¹⁴⁹

A realidade, já bem demonstrada nesta dissertação, é que a população pediátrica é muito particular, e o exercício de autonomia por parte dos menores pode caracterizar-se como progressivo, conforme o seu desenvolvimento: ao passo que um recém-nascido é totalmente dependente de terceiros, um adolescente já será capaz de exercer alguma autonomia. Destarte, ao passo que nos primórdios da vida a informação só poderá ser prestada ao representante do sujeito ainda incapaz, a verdade é que a carência de competência comunicacional e de compreensão da criança é meramente transitória, o que implica a passagem para uma gradual legitimação do envolvimento do próprio menor na tomada de decisões. Significa isto, que não se podem pensar os menores enquanto um grupo etário uniforme, sendo imperioso que se contextualize cada menor e, em particular, cada decisão.¹⁵⁰

A obtenção de consentimento para a investigação em menores, carece de diferentes critérios consoante a sua maturidade e desenvolvimento já que, para a realização de um estudo clínico em população pediátrica, é necessária a prestação de informação ao menor acerca das condições e características do estudo, bem como o respeito pela vontade deste (dentro de

¹⁴⁸ (Biscaia, 2008, p. 113)

¹⁴⁹ (Matos, 2013, p. 68)

¹⁵⁰ (Pinheiro, 2020, p. 51)

limites).¹⁵¹ Em dispersas disposições¹⁵² é feita referência a diferentes critérios de divisão etária para termos de prestação de consentimento, o que implica uma impossibilidade de estabelecimento de um consenso quanto a uma regra geral que trouxesse alguma uniformidade de critério.

Seguindo a divisão apresentada pelo Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado para participação em ensaios clínicos em pediatria¹⁵³, poder-se-ão estabelecer três grupos no âmbito da população pediátrica¹⁵⁴: até aos 7 anos de idade; dos 7 aos 14 anos de idade; e a partir dos 14 anos de idade.

Num primeiro grupo, falar-se-á em crianças ainda nos seus primeiros anos de vida e que, por isso, não dispõem de capacidade para consentir dependendo, inteiramente dos representantes legais que exerçam por eles essa responsabilidade. Nos menores entre os 7 e os 14 anos de idade, encontra-se já alguma capacidade de compreensão da sua situação, embora ainda muito débil, o que implica um tratamento cuidadoso da situação caso a caso. Aqui, começa a ganhar espaço a vontade do menor no exercício da responsabilidade do representante, daí que se procure que haja a partilha de informação sobre a investigação com o próprio menor. Quanto aos jovens de mais de 14 anos, o entendimento é o que de estes já dispõem de discernimento e capacidade de compreensão e pensamento suficientes para que possam prestar consentimento, ainda que em paralelo com o consentimento do representante (apesar de se requerer sempre uma análise caso a caso, dependendo das características do ensaio e do próprio menor); havendo também quem prefira falar em um assentimento por parte do menor, juntamente com o consentimento do representante legal. Após os 18 anos, já não há menoridade, pelo que passam a dispor de competência total para consentir na sua participação em ensaios clínicos (a menos que o indivíduo se enquadre numa situação de incapacidade de maiores).

¹⁵¹ (Melo, 2020, p. 169)

¹⁵² Cfr. JORGE DUARTE PINHEIRO, *Limites ao exercício das responsabilidades parentais em matéria de saúde da criança*, 2020, pp. 45, 46.

¹⁵³ CEIC, “Documento Orientador sobre Consentimento Informado para participação em ensaios clínicos em pediatria”, 2015. Disponível em [Microsoft Word - CI para EC em PED %28final%29 convertido-2.doc \(ceic.pt\)](#). [Consult. 27 out. 2023].

¹⁵⁴ Apesar de serem diversas as opiniões e possibilidades quanto a uma tal divisão, podendo ser vários os números de grupos em que se organizam as faixas etárias no contexto da população pediátrica para efeitos de prestação de consentimento.

Em sentido distinto, em termos de divisão da população pediátrica para efeitos de prestação de consentimento, o CNECV redigiu recentemente uma Recomendação na qual consta que: da legislação em vigor resulta que um estudo clínico em menores apenas se poderá realizar quando seja obtido consentimento informado do menor e do seu representante legal, no caso de este ter idade igual ou superior a 16 anos; e dos seus representantes legais que reflita a vontade presumível do menor, quando este tenha idade inferior a 16 anos.¹⁵⁵

Outros autores ainda, defendem uma ideia distinta, afirmando que a validade do consentimento prestado por um menor no campo médico se reportará à sua maturidade, discernimento e aptidão psíquica para compreender o alcance e as consequências dos seus atos. Ao que acrescem que essas características e aptidões não se manifestam, simplesmente, com a idade, nem de forma instantânea. Destarte, defendem que a autodeterminação não deveria ser limitada consoante a idade do indivíduo. Até porque, note-se, o desenvolvimento cognitivo de alguém poderá ser maior ou menor consoante circunstâncias externas; e mesmo a capacidade requerida para compreender uma certa intervenção clínica poderá não ser a mesma necessária para compreender uma outra intervenção distinta. No mesmo sentido, médicos pediatras consideram que a capacidade de decisão se prende com a maturidade do indivíduo e que essa maturidade, quer ao nível cognitivo, quer psicológico, poderá ser alcançada em idades diferentes, dependendo de criança para criança. Se se impõe uma consideração individual de cada menor e de cada decisão – apesar de a idade não poder ser ignorada – acima de tudo, o essencial a considerar, deverá ser a maturidade e discernimento de cada menor no seu contexto particular.¹⁵⁶

Ora, perante a divisão doutrinária entre estabelecer faixas etárias fixas a considerar no processo de prestação de consentimento por menores e a não estatuição de quaisquer faixas de carácter etário no âmbito do consentimento, algo de certo se poderá concluir, é que a autonomia e capacidade de decisão são características que os menores adquirem de forma progressiva e em ritmo diferente de criança para criança.

Independentemente da visão sobre a definição de faixas etárias no processo de prestação de consentimento, poderá sublinhar-se que o desenvolvimento (físico e psíquico) dos jovens da

¹⁵⁵ Cfr. Recomendação n.º 3/CNECV/2022 – *O processo de consentimento informado em menores de idade : requisitos ético-jurídicos.*

¹⁵⁶ (Matos, 2013, pp. 60-74)

mesma idade é distinto, o que reafirma a imperatividade da apreciação, por parte de um profissional de saúde, caso a caso com vista à determinação, em concreto, face a cada menor, da capacidade ou não de discernimento suficiente à compreensão dos riscos e condições envolventes da terapêutica ou participação proposta.¹⁵⁷

Ainda no âmbito da capacidade dos menores, quando um indivíduo, dada a sua incapacidade, careça de representação, encontra-se sujeito à decisão do seu representante. Acontece que, em certas situações, a própria legislação proíbe determinadas intervenções médicas que, ainda que autorizadas pelo representante, sejam contra a vontade do sujeito; o que equivale a afirmar que, o sujeito, apesar de incapaz para consentir, tem um direito – legalmente reconhecido¹⁵⁸ – de impedir a realização de certa intervenção, mesmo que essa tenha já sido devidamente consentida pelo representante – *direito de veto*. Evidentemente que, em situações como ensaios clínicos, a capacidade para vetar (que, por si só, é menos exigente do que a capacidade para consentir, sob pena de se tornar num instrumento sem qualquer campo de aplicação) é, ainda assim, mais exigente do que para a maioria dos casos de intervenções médicas, em que se aproximará da capacidade natural; aqui impõe-se que o sujeito incapaz de consentir compreenda razoavelmente os riscos e consequências da sua participação na investigação clínica.¹⁵⁹

Poder-se-á, assim, dizer que se assume atualmente como uma preocupação central, a autonomia individual dos participantes em investigação, com particular empenho sobre aqueles que detêm autonomia diminuída.¹⁶⁰

Em conclusão, se, por um lado, a bioética atua através de uma ação de defesa das populações vulneráveis, por outro, tem uma ação de promoção da autonomia de cada sujeito, desde logo estabelecida na imposição do consentimento informado como condição necessária à realização de uma investigação clínica.

¹⁵⁷ (Melo, 2020, p. 83)

¹⁵⁸ Exemplificativamente, poder-se-á aqui apontar o artigo 17º, n.º 1, alínea v) da Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina, que dispõe expressamente que não se poderá realizar qualquer investigação sobre um sujeito incapaz de consentir quando este haja manifestado a sua oposição.

¹⁵⁹ (Pereira, 2004, pp. 331, 332)

¹⁶⁰ (Neves, 2006, p. 274)

3.5. Responsabilidade Civil

O direito civil protege os direitos de personalidade dos indivíduos e a violação de alguns aspetos da personalidade gera um facto ilícito civil (e mesmo um facto ilícito penal, quando desencadeie uma punição consagrada no Código Penal e assuma especial relevo para a coletividade). Já esse facto ilícito civil, por sua vez, desencadeia a responsabilidade civil do infrator como, aliás, resulta do disposto no artigo 70º, n.º 2 do Código Civil.¹⁶¹

Citando a obra *Teoria Geral do Direito Civil* dos autores CARLOS MOTA PINTO, PAULO MOTA PINTO E ANTÓNIO PINTO MONTEIRO, responsabilidade civil é a “necessidade imposta pela lei a quem causa prejuízos a outrem de colocar o ofendido na situação em que estaria sem a lesão”,¹⁶² fazendo também aqui a devida remissão para os artigos 483º e 562º do Código Civil. Destarte, a *responsabilidade civil* é a obrigação de indemnizar o lesado pelos prejuízos que a este hajam sido causados.

A responsabilidade civil implica a existência de cinco pressupostos: um facto; um dano; uma ligação causal entre o facto que gerou a responsabilidade e a lesão ou prejuízo sofrido; a ilicitude do facto praticado; e a culpa do sujeito atuante – uma responsabilidade que se poderá caracterizar como subjetiva. Quanto a estes dois últimos pressupostos, porém, casos há em que são dispensados, situação em que se admite uma conceção objetiva da responsabilidade¹⁶³.¹⁶⁴

Quando se fala em responsabilidade médica, esta pode ser de dois tipos: poder-se-á falar em má prática médica – caso em que existirá uma responsabilidade de tipo contratual -; ou em desrespeito, por parte do médico, de direitos dos pacientes – caso em que existirá uma responsabilidade extracontratual. Enquadrando-se a responsabilidade médica, em geral, no âmbito de uma responsabilidade subjetiva.¹⁶⁵

A sociedade, modificada pela Revolução Industrial e pela evolução histórica, ditou um rumo diferente do passado no âmbito da responsabilidade civil, designadamente, no sentido de

¹⁶¹ (Mota Pinto et al., 2020, p. 101)

¹⁶² (Mota Pinto et al., 2020, p. 128)

¹⁶³ Note-se que, a culpa permanece sendo *conditio sine qua non* da responsabilidade, a diferença é que assim o é via de regra, não sendo, porém, forçoso que assim aconteça em todos os casos, uma vez que se aceita a possibilidade, inclusivamente prevista na lei, de situações em que o elemento subjetivo não constitui pressuposto da responsabilidade, assim gerando responsabilidade objetiva.

¹⁶⁴ (Mota Pinto et al., 2020, p. 130)

¹⁶⁵ (Araújo, 2017, pp. 51-54)

uma responsabilidade sem culpa. De um ponto de vista histórico, esta necessidade surgiu com a multiplicação das atividades de risco no cotidiano do ser humano, ditando uma proteção jurídica face à insegurança vivida, e em relação à qual o requisito da culpa se havia tornado condicionante. Assim se deu a introdução do risco enquanto novo fundamento, passando a existir outras formas de responsabilidade que prescindem da culpa do sujeito atuante.¹⁶⁶

A responsabilidade que importa aqui referir é a responsabilidade civil objetiva, isto é, aquela que desconsidera o elemento subjetivo – a culpa – e que tem por fundo a justificação de que a reparação do dano produzido deverá ficar a cargo de quem haja criado o perigo.¹⁶⁶

Ao participar em um ensaio clínico, são inúmeros os benefícios que se poderão retirar, quer para o particular voluntário, quer para a ciência, quer para a sociedade; mas são também inúmeras as fontes de risco, e estas, maioritariamente para a saúde de quem neles participa. São precisamente estes riscos ou danos eventualmente causados nos participantes que poderão gerar responsabilidade civil.

Quanto à investigação clínica, em particular, vigora hoje a Lei n.º 21/2014, 16 de abril. Se já o inicial Decreto-Lei n.º 97/94, 9 de abril previa, no seu artigo 14º, n.º 1, o direito do participante do ensaio em ser indemnizado por danos sofridos, independentemente de culpa; hoje, na Lei n.º 21/2014, mantém-se esse entendimento. Esta lei não distingue os casos de ensaios clínicos com finalidade terapêutica, dos casos de ensaios clínicos puros, pautando simplesmente por uma responsabilidade objetiva do promotor e do investigador do ensaio clínico, que terão (de forma solidária) de reparar a lesão causada ao sujeito.

Além de vigorar, no âmbito dos ensaios clínicos, a responsabilidade civil objetiva, a lei impõe ainda a obrigatoriedade de o promotor contratar um seguro com a finalidade de cobrir essa mesma responsabilidade.¹⁶⁷ Isto porque, e como se imagina, a responsabilidade daqueles dois sujeitos ativos da investigação pode revelar-se bastante onerosa, pelo que, e procurando uma vez mais proteger o sujeito passivo da investigação, se pretende assim garantir que o lesado receberá a indemnização devida.¹⁶⁸

¹⁶⁶ (Alves, 2003, pp. 79, 80)

¹⁶⁷ (Pereira, 2015, p. 560)

¹⁶⁸ (Araújo, 2017, p. 55)

Mais ainda, dispõe a Lei n.º 21/2014, no seu artigo 15º, n.º 3 que, no âmbito de estudos clínicos com intervenção, danos que afetem a saúde do participante no decorrer do estudo, bem como no ano seguinte à sua conclusão, se presumem causados pelo estudo. O que atesta a afirmação de que se tem vindo a verificar uma clara evolução no sentido do aumento da proteção dos participantes de investigações clínicas que sejam vítimas de danos.

Conclusão

A importância da investigação científica parece então, visto tudo o que foi acima exposto, inquestionável. Em consonância com esta afirmação pode, inclusivamente, chamar-se à colação o artigo 73º da Constituição da República Portuguesa que, no seu n.º 4, além de prever a investigação científica, dispõe ainda que cabe ao Estado o papel de incentivar e apoiar essa mesma investigação.¹⁶⁹

A investigação clínica gera conhecimento científico, o que permite, por sua vez, melhorar a assistência médica prestada aos cidadãos (enquanto futuros pacientes), através da possibilidade de acesso a novos medicamentos, terapêuticas e dispositivos médicos. Os ensaios clínicos, em especial, constituem o principal plano no que concerne à investigação biomédica, sendo absolutamente inegável o progresso alcançado pela medicina através da experimentação em seres humanos.¹⁷⁰

Inegável também é o facto de que a investigação científica, em especial os ensaios clínicos, viabilizam um conjunto de benefícios para o desenvolvimento não apenas científico, como ainda social e económico, do país em que se realizam. Num primeiro nível - dos sujeitos -, os ensaios clínicos permitem o acesso precoce e gratuito dos seus participantes a novos medicamentos ou terapêuticas, bem como, numa perspetiva futura, o desenvolvimento de novos tratamentos e medicamentos; a melhoria dos cuidados de assistência médica; além de potenciarem a qualidade e o tempo de vida dos doentes da patologia em estudo. Num segundo nível, mais abrangente, os ensaios clínicos fornecem um aumento do conhecimento científico; estabelecem redes de investigação (não apenas a nível nacional, mas também internacional); além da formação de equipas de investigação, às quais se poderá acrescentar como benefício a retenção de talento no país. Por fim, num terceiro nível – económico -, a realização de ensaios clínicos é capaz de contribuir para a sustentabilidade do Serviço Nacional de Saúde ao ser o promotor a suportar o tratamento daqueles participantes doentes; gera valor para outras indústrias através da aquisição de serviços e bens; cria emprego qualificado e outros postos de trabalho indiretos; e serve de atração a investimento privado.

¹⁶⁹ (Araújo, 2017, p. 18)

¹⁷⁰ (Barceló Doménech, 2017, p. 10)

O desenvolvimento da ciência e do conhecimento que se alcança através da investigação científica traz consigo benefícios para a sociedade em geral, mas acarreta também consequências negativas que poderão levantar importantes questões éticas e em relação às quais não existe consenso.¹⁷¹ Designadamente a participação de populações vulneráveis em pesquisa clínica acarreta inúmeras questões que caberão à ética ponderar e procurar solucionar, garantindo um – difícil de alcançar – equilíbrio entre a responsabilidade ética e o desenvolvimento dos conhecimentos científicos.

Toda a investigação científica tem, quer por sujeito, quer por destinatário dos conhecimentos que pretendem alcançar, um determinado indivíduo, posicionado num determinado contexto social, económico e cultural. A esse indivíduo, doente ou saudável, impõe-se que seja reconhecida a sua autonomia, já que o princípio da autonomia se consubstancia um dos mais relevantes princípios da pessoa humana.

Se, por um lado, cabe à bioética um papel de defesa particular das populações vulneráveis, por outro, cabe-lhe igualmente uma ação de promoção da autonomia de cada sujeito enquanto participante voluntário de uma investigação. Assim sendo, promove-se atualmente a autonomia individual dos participantes em investigação, com particular ênfase nos indivíduos com autonomia diminuída (cujo risco de abusos ou de instrumentalização no âmbito de investigações científicas é consideravelmente elevado).

Importa ainda notar, transpondo esta ideia para um plano mais concreto da relação médico-paciente, que o médico deverá sempre procurar ser útil ao seu paciente enquanto indivíduo singular, e não desprender-se deste, usando-o como um instrumento com vista à utilidade que ele poderá vir a trazer para doentes futuros.¹⁷² Isto até porque o valor do ser humano enquanto tal e a dignidade humana merecem proteção e proíbem a conceção de um sujeito como mero objeto de estudo.¹⁷³

Mas não só na relação médico-paciente se impõe esta primazia do sujeito enquanto pessoa singular; também no âmbito de uma consideração genérica sobre a investigação clínica, se verifica uma primazia do participante do estudo ou ensaio clínico e não do bem-estar coletivo; algo claramente evidenciado pela imposição do cumprimento dos princípios éticos

¹⁷¹ (Medeiros, 2013, p. 65)

¹⁷² (Biscaia, 2007, p.195)

¹⁷³ (Neves, 2006, p. 271)

(entre os quais o acima referido Princípio da Autonomia), sem o qual não se justifica a realização de experimentações em seres humanos, ainda que o risco previsto para o participante concreto, seja mínimo.¹⁷⁴ Uma ideia que resulta expressamente do disposto no artigo 3º da Lei da Investigação Clínica; e que foi devidamente salientada ao longo de toda a dissertação.

No domínio das populações vulneráveis, e sendo este – como visto – um conceito variável e aberto, no qual se poderia incluir um conjunto extenso de indivíduos, foi prestada maior atenção, no desenvolvimento do presente texto, ao caso dos menores. Os menores enquadram-se no contexto das populações vulneráveis e, nesse encadeamento, constituem-se como uma população muito particular, tratando-se de um grupo não uniforme, cujas características (biológicas e fisiológicas) se alteram conforme a faixa etária do indivíduo concreto e do seu desenvolvimento.

Se essa sua particularidade (de se tratar de um grupo de sujeitos não uniforme) justificou a especial atenção que lhes foi dada no presente texto, a verdade é que serve também de justificação para a falta de medicamentos formulados, desenvolvidos, testados e aprovados para os menores em específico. A realidade, não apenas a nível nacional, mas europeu e mesmo internacional, é a de uma falta de medicamentos para uso pediátrico, o que conduz à prática de prescrição *off-label* de medicação aprovada para população adulta a crianças, o que, por sua vez, acarreta riscos para a saúde destes sujeitos.

Uma realidade que coexiste com uma tentativa, cada vez maior e com cada vez mais expressão, de um papel mais relevante do menor, cuja opinião e vontades são cada vez mais e mais cedo merecedoras de atenção e consideração na tomada de decisões que lhes digam respeito.

Ensaio clínico, sendo estudos de carácter experimental que têm como sujeitos seres humanos, têm por finalidade principal a demonstração dos parâmetros de segurança e eficácia relativamente a um determinado fármaco que se pretende vir a introduzir no mercado, além da preocupação irrenunciável pela garantia da segurança dos participantes. Assim sendo, o fim último da realização de ensaios clínicos é o de garantir aos cidadãos que

¹⁷⁴ (Alves, 2003, p. 55)

os medicamentos que lhes sejam prescritos ou administrados, foram devidamente estudados e investigados e, findo um longo período de avaliação, aprovados por entidades competentes para o efeito.

Ora, acontece que, a participação de seres humanos em experimentações acarreta inúmeros riscos que podem advir para esses participantes, já que envolvem a vida, saúde e integridade física e psíquica destes.¹⁷⁵ Tudo isto evidenciando a imprescindibilidade de uma intervenção ético-jurídica nesta matéria, nomeadamente através da regulação dos estudos clínicos. Nesse sentido, todo o processo envolvente da realização de um ensaio clínico deverá cumprir estritos pressupostos e requisitos legalmente pré-definidos, para que o ensaio possa ser considerado ético e, conseqüentemente, válido.

No tratamento jurídico dos ensaios clínicos, convergem inevitavelmente dois fatores: a imperatividade da existência desses estudos clínicos e a imposição do respeito pelos direitos fundamentais de quem participa nos estudos. Assim sendo, a investigação clínica depara-se com o desafio imenso de alcançar um equilíbrio entre a proteção do indivíduo que participa na investigação, ao mesmo tempo que serve a sociedade e a necessidade de desenvolvimento desta através do desenvolvimento dos conhecimentos científicos ao seu dispor.

Mas se assim é, não se poderá, por outro lado, deixar de notar o cada vez maior protagonismo dos pacientes e participantes nos sistemas de saúde, cada vez mais geridos com foco no sujeito, desde logo fomentando uma transição para uma medicina baseada no paciente, nos seus objetivos, preferências e valores.¹⁷⁶

De entre as diversas medidas e imposições para procurar alcançar aquele equilíbrio, poderá afirmar-se a figura do consentimento informado (que cumpra todos os requisitos explicitados no ponto 3.4.) como uma das mais importantes.¹⁷⁷ Uma figura com tantas mais implicações e especificidades quanto mais particular a população de que se trate; e no âmbito da qual tem enorme destaque a importância do direito à informação, que constitui peça base de qualquer nível de participação de qualquer sujeito em quaisquer assuntos de saúde que lhe digam respeito.¹⁷⁸

¹⁷⁵ (Santos, 2021, pp. 29, 30)

¹⁷⁶ (Barceló Doménech, 2017, p. 11)

¹⁷⁷ (Schmidt, Sprumont, 2020, p. 468)

¹⁷⁸ (Pinheiro, 2020, p. 51)

Não trago, em conclusão, resposta às inúmeras questões e problemáticas que foram sendo assinaladas ao longo do presente texto. Mas em verdade, não foi com essa intenção que se iniciou este estudo; o intuito foi o de reflexão sobre o tema das experimentações em seres humanos.

O presente trabalho procurou assumir-se como um contributo para a consciencialização e sensibilização sobre o tema das experimentações, bem como a suscitação, no leitor, de interrogações sobre o que aqui pretendi dizer, enfatizando a importância de uma abordagem ética sobre a pesquisa clínica e a proteção das populações vulneráveis.

Bibliografia

ALMEIDA, Filipe – Comissões de Ética para a saúde: sua natureza e tarefas. In NEVES, Maria do Céu Patrão – **Comissões de ética : das bases teóricas à atividade quotidiana**. 2.^a ed. Coimbra : Gráfica de Coimbra 2, 2007. ISBN 9726032733. p. 131-141.

ALVES, Jeovanna Viana – **Ensaio Clínicos**. 1.^a ed. Coimbra : Coimbra Editora, 2003. 14-35, 46-69, 78-93, 108-149, 252 p. ISBN 9723211858.

ANTUNES, Aquilino Paulo – Ensaio Clínicos, Proteção dos participantes e acesso ao medicamento. Preocupações ético-jurídicas e de eficiência. **Revista Jurídica Luso-Brasileira** [Em linha]. 6:1 (2020) páginas 402-410. [Consult. 12 nov. 2023]. Disponível em WWW:<URL:[2020_01_0401_0446.pdf\(cidp.pt\)](http://2020_01_0401_0446.pdf(cidp.pt))>. ISSN 2183-539X.

ARAÚJO, João – **O Consentimento Informado e a Responsabilidade Civil nos Ensaio Clínicos**. Coimbra : Faculdade de Direito da Universidade de Coimbra, 2017. 7-55 p. Dissertação de mestrado.

BARBOSA, Carla; MATOS, Mafalda F. – Prescrição off-label, direito à informação, consentimento informado e processo clínico eletrônico no direito português. **Revista Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário** [Em linha]. 5:3 (2016) páginas 157-179. [Consult. 26 nov. 2023]. Disponível em WWW:<URL:<https://doi.org/10.17566/ciads.v5i3.329>>. ISSN 2358-1824.

BARBOSA, Mafalda Miranda – **Teoria Geral do Direito Civil : Relatório sobre o programa, conteúdo e métodos de ensino e avaliação da disciplina**. 1.^a ed. Coimbra : Gestlegal, 2023. 154 p. ISBN 9789899136151.

BARCELÓ, Javier Doménech – Projecto Investigador: **Responsabilidad civil por daños causados a los participantes en ensayos clínicos**, 2017. 10-25, 74-79 p.

BARCELOS, Marta Dias – **Bioética e consenso – Uma análise da teoria principialista**. 1.^a ed. Cascais : Príncipia, 2022. 94-104 p. ISBN 9789897162848.

BISCAIA, Jorge – **Bioética : encontro e relação**. 1.^a ed. Coimbra : Gráfica de Coimbra 2, 2007. 85-87, 110, 111, 194-199 p. ISBN 9789726033875.

BISCAIA, Jorge – Populações Vulneráveis – crianças e adolescentes. In Silva, Paula Martinho da – **Investigação Biomédica : Reflexões Éticas**. 1.^a ed. Lisboa : Gradiva : Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, 2008. ISBN 9789896162702. p. 102-113.

CARNEIRO, António V. – Investigação Clínica em Seres Humanos – principais questões éticas. In Silva, Paula Martinho da – **Investigação Biomédica : Reflexões Éticas**. 1.^a ed. Lisboa : Gradiva : Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, 2008. ISBN 9789896162702. p. 21, 22, 28-55.

CEIC – **Documento Orientador CEIC sobre Consentimento Informado (CI) para participação em ensaios clínicos em pediatria**. [Em linha.] Lisboa : 2015. [Consult. 27 out. 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Microsoft Word - CI para EC em PED %28final%29 convertido-2.doc \(ceic.pt\)](#)>.

EUPATI – **Comissões Éticas de Investigação Clínica (CEIC)** [Em linha]. [Consult. 28 out. 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Comissões Éticas de Investigação Clínica \(CEIC\) - EUPATI Toolbox](#)>.

Eur-Lex – **Medicamentos para uso pediátrico** [Em linha]. [Consult. 03 dez 2023]. Disponível em WWW:<URL: [EUR-Lex - I22148 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](#)>.

European Medicines Agency – **Do laboratório para o doente : o percurso de um medicamento avaliado pela EMA** [Em linha]. Amesterdão : EMA, 2018. páginas 2-25. [Consult. 03 dez 2023]. Disponível em WWW:<URL: [laboratory-patient-journey-centrally-
authorised-medicine_pt.pdf \(europa.eu\)](#)>.

FERREIRA, Ana – A assunção jurídica da vulnerabilidade – os grandes debates do final do século XIX à primeira república. **Revista do Instituto do Direito Brasileiro** [Em linha]. 2:4 (2013) páginas 2848, 2868. [Consult. 26 nov. 2023]. Disponível em WWW:URL:<https://www.researchgate.net/publication/341399859_A_ASSUNCAO_JURIDICA_DA_VULNERABILIDADE_-_OS_GRANDES_DEBATES_DO_FINAL_DO_SECULO_XIX_A_PRIMEIRA_REPUBLICA>. ISSN 2182-7567.

FERREIRA, Ana – Comentário ao artigo 16º. In **Convenção para a proteção dos direitos do homem e da dignidade do ser humano face às aplicações da biologia e da medicina**

: **20 anos de vigência em Portugal**. 1.^a ed. Coimbra : Instituto Jurídico, 2022. ISBN 9789899075207. p. 366-370.

GLANNON, Walter – **Biomedical Ethics**. 1.^a ed. Nova York : Oxford University Press, 2005. 47-58 p. ISBN 0195144309.

GOMES, José Ferreira – Ética da Investigação Científica. In NEVES, Maria do Céu Patrão; CARVALHO, Maria da Graça – **Ética aplicada : Investigação científica**. 1.^a ed. Lisboa : Edições 70, 2018. ISBN 9789724421360. p. 344-350.

INFARMED – **Novo Regulamento Europeu de Ensaio Clínicos** [Em linha]. [Consult. 28 out. 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Novo Regulamento Europeu de Ensaio Clínicos - INFARMED, I.P.](#)>.

JOSEPH, Pathma; CRAIG, Jonathan; CALDWELL, Patrina – Clinical Trials in Children. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Em linha]. 79:3 (2013) páginas 357-369. Disponível em WWW:<URL: <https://doi.org/10.1111/bcp.12305>>. ISSN 1365-2125.

KALINKE, Luciana – **Metodologia da pesquisa em saúde**. 4.^a ed. São Caetano do Sul, SP : Difusão Editora, 2019. 98 p. ISBN 9788578084592.

LEGEMAATE, Johan – Patient's rights relating to patient safety. In LOUREIRO, João; PEREIRA, André Dias; BARBOSA, Carla – **Direito da Saúde Estudos em homenagem ao prof. Doutor Guilherme de Oliveira : segurança do paciente e consentimento informado**. 1.^a ed. Coimbra : Almedina , 2016. ISBN 9789724065663. p. 7, 17.

LI, Rebecca H – Incorporating ethical principles into clinical research protocols: a tool for protocol writers and ethics committees. *Journal of Medical Ethics* [Em linha]. 42 : 4 (2016) atual. Jul. 2016. páginas 229-234. [Consult. 29 out. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://doi.org/10.1136%2Fmedethics-2014-102540>>. ISSN 1473-4257.

MACHADO, Jónatas; RAPOSO, Vera Lúcia – **Direito à saúde e qualidade dos medicamentos**. 1.^a ed. Coimbra : Almedina, 2010. 9-11 p. ISBN 9789724041803.

MARTINS, João Marques – Ensaio clínicos – uma perspetiva ético-jurídica. In ASCENSÃO, José de Oliveira – **Estudos de Direito da Bioética**, Vol. IV. 1.^a ed. Coimbra : Almedina, 2012. ISBN 9789724046884. p. 99-150.

MARTINS, Rosa – Responsabilidades parentais no século XXI : a tensão entre o direito de participação da criança e a função educativa dos pais. In PEREIRA, Tânia; OLIVEIRA, Guilherme de – **Cuidado e Vulnerabilidade**. 1.^a ed. São Paulo : Atlas, 2009. ISBN 9788522456505. p. 77, 85-89, 94.

MATEUS, Tânia – **Delineamento de ensaios clínicos em grupos especiais: pediatria**. Porto : Universidade Fernando Pessoa, 2014. 19-54 p. Dissertação de mestrado.

MATOS, Mafalda F. – **O problema da (ir)relevância do consentimento dos menores em sede de cuidados terapêuticos : uma perspetiva jurídico-penal**. 1.^a ed. Coimbra : Coimbra Editora, 2013. 59-74, 105, 106 p. ISBN 9789723221374.

MATOS, Mafalda F. – Prescrição off-label de medicamentos. In LOUREIRO, João; PEREIRA, André Dias; BARBOSA, Carla – **Direito da Saúde Estudos em homenagem ao prof. Doutor Guilherme de Oliveira : profissionais de saúde e pacientes - responsabilidades**. 1.^a ed. Coimbra : Almedina , 2016. ISBN 9789724065496. p. 147-166.

MEDEIROS, Andreia – **Ensaio Clínicos em Portugal e no Contexto Europeu**. Lisboa : Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, 2013. 10-30, 55-65 p. Dissertação de mestrado.

MELO, Helena Pereira – **O consentimento esclarecido na prestação de cuidados de saúde no direito português**. 1.^a ed. Coimbra : Almedina, 2020. 25-37, 81-84, 123-124, 166-180 p. ISBN 9789724089447.

MOTA PINTO, Carlos; PINTO MONTEIRO, António; MOTA PINTO, Paulo – **Teoria Geral do Direito Civil**. 5.^a ed. Coimbra : Gestlegal, 2020. 98-136, 193-231 p. ISBN 9789898951533.

NEVES, Alexandra das – O consentimento para a prática de alguns atos pessoais prestado pelo representante legal. **Revista do centro de estudos judiciais**. Lisboa. ISSN 1645-829X. 2:1 (2016) páginas 25-27.

NEVES, Maria Patrão – Ética e experimentação humana: novas vulnerabilidades. **Revista portuguesa de bioética**. Coimbra. ISSN 1646-8082. 42 (2006) páginas 269-283.

OLIVEIRA, Guilherme de – **Temas de Direito da Medicina**. 2.^a ed. Coimbra : Coimbra Editora, 2005. p. 199-203. ISBN 9723213168.

OSSWALD, Walter. – A avaliação ética dos ensaios clínicos. IN NEVES, Maria Patrão – **Comissões de ética : das bases teóricas à atividade quotidiana**. 2.^a ed. Coimbra : Gráfica de Coimbra 2, 2007. ISBN 9726032733. p. 165-176.

PAIS, Marta Santos – A Convenção dos Direitos da Criança – um marco decisivo na promoção dos direitos humanos e na construção de um mundo livre de violência. **Revista do Centro de Estudos Judiciários**. Lisboa. ISSN 1645-829X. 2019:2 (2019) páginas 120, 122.

PEREIRA, André Dias – Alguns aspetos do consentimento informado. **Anatomia do crime**. Lisboa. ISSN 2183-4180. 0 (2014) páginas 169, 170.

PEREIRA, André Dias – **Direitos dos pacientes e responsabilidade médica**. 1.^a ed. Coimbra : Coimbra Editora, 2015. 397, 421, 555-560, 791-794 p. ISBN 9789723223095.

PEREIRA, André Dias – **O consentimento informado na relação médico-paciente : estudo de direito civil**. 1.^a ed. Coimbra : Coimbra Editora, 2004. 56, 59, 81-89, 148, 149, 303-339, 477-493 p. ISBN 9723212471.

PEREIRA, Paula – **Responsabilidade civil nos ensaios clínicos**. 1.^a ed. Indaiatuba : Editora Foco, 2019. 11-13, 37 p. ISBN 9788582424001.

PINHEIRO, Jorge Duarte – **Limites ao exercício das responsabilidades parentais em matéria de saúde da criança : vida e corpo da criança nas mãos de pais e médicos?**. 1.^a ed. Coimbra : Gestlegal, 2020. 21-56, 133, 134 p. ISBN 9789898951359

PINHEIRO, Jorge Duarte – **Temas de Direito Pediátrico : saúde da criança, capacidade e sujeição a responsabilidades parentais**. 1.^a ed. Coimbra : Gestlegal, 2021. 18, 19, 26, 27 p. ISBN 9789898951694.

PricewaterhouseCoopers, Apifarma – **Ensaio Clínicos em Portugal** [Em linha]. PWC, 2019. páginas 16-21. [Consult. 03 dez 2023]. Disponível em WWW:<URL: [PwC APIFARMA Relatorio Ensaio Clínicos Fev2019.pdf](#)>.

RAPOSO, Vera Lúcia – **Danos Causados por Medicamentos : enquadramento jurídico à luz do ordenamento europeu**. 1.^a ed. Coimbra : Almedina, 2018. 153-155 p. ISBN 9789724077116

RAPOSO, Vera Lúcia; PEREIRA, André Dias – Comentário ao artigo 17º. In **Convenção para a proteção dos direitos do homem e da dignidade do ser humano face às aplicações da biologia e da medicina : 20 anos de vigência em Portugal**. 1.ª ed. Coimbra : Instituto Jurídico, 2022. ISBN 9789899075207. p. 381,382.

RIBEIRO, Geraldo – Quem decide pelos menores? **Lex medicinae : Revista Portuguesa de Direito da Saúde**. Coimbra. ISSN 1646-0359. 14 (2010) páginas 106-132.

RIBEIRO, Maria Alexandra – O Regulamento (UE) n.º 536/2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano : oportunidades de inovação e desafios éticos. **Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário** [Em linha]. 10:3 (2021) páginas 213-217. [Consult. 12 nov. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://doi.org/10.17566/ciads.v10i3.775>>. ISSN 2358-1824.

SANTOS, Daniele Galvão – Consentimento informado e grupos vulneráveis. **Lex Medicinae Revista Portuguesa de Direito da Saúde**. Coimbra. ISSN 1646-0359. 35 (2021) páginas 29-33.

SCHMIDT, Ulf; FREWER, Andreas; SPRUMONT, Dominique – **Ethical Research: the Declaration of Helsinki, and the Past, Present, and Future of Human Experimentation**. 1.ª ed. Nova York : Oxford University Press, 2020. 47, 60, 227, 468. p. ISBN 9780190224172.

SOARES, Jorge – Financiamento público da investigação científica. In Silva, Paula Martinho da – **Investigação Biomédica : Reflexões Éticas**. 1.ª ed. Lisboa : Gradiva : Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida, 2008. ISBN 9789896162702. p. 380.

SOTTOMAYOR, Maria Clara – **Temas de Direito das Crianças**. 1.ª ed. Coimbra : Almedina, 2014. 23-35 p. ISBN 9789724055886.

SOTTOMAYOR, Maria Clara – Vulnerabilidade e discriminação. **Revista da Faculdade de Direito da Universidade de Lisboa** [Em linha]. LXII:1 (2021). páginas 705-732 [Consult. 12 nov. 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Layout 1 \(ulisboa.pt\)](#)>. ISSN 0870-3116.

VALE, Maria do Carmo – **Ética da Investigação**. páginas 1-12. [Consult. 01 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL: [\(Microsoft Word - INVESTIGA\307\303O IV.doc\) \(ceic.pt\)](#)>.

VELOSO, António – **Estreptomicina, ensaios clínicos e medicina baseada na evidência** [Em linha]. Lisboa : CEIC, 2008. páginas 1-4. [Consult. 13 set. 2023]. Disponível em WWW:<URL: ([Microsoft Word - ENSAIOS CL315NICOS E MEDICINA BASEADA NA EVID312NCIA.doc](#)) ([ceic.pt](#))>.

VIEIRA, Mónica – O novo regime jurídico do maior acompanhado e a (in)capacidade para consentir em ato médico. **Lex Medicinae Revista Portuguesa de Direito da Saúde**. Coimbra. ISSN 1646-0359. 39 (2023) páginas 93-95.

WENDLER, David – A pragmatic analysis of vulnerability in clinical research. **Bioethics** [Em linha]. 31:7 (2017) páginas 515-524. [Consult. 10 nov. 2023]. Disponível em WWW:<URL: <https://doi.org/10.1111/bioe.12367> >. ISSN 1467-8519.

Pareceres e Recomendações

Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida – **O Processo de consentimento informado em menores de idade : requisitos ético-jurídicos**. [Em linha]. Lisboa : CNECV, 2022. páginas 2-5. [Consult. 20 dez 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Recomendação N.º 3/CNECV/2022 sobre o Processo de Consentimento...](#) >.

Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida – **Parecer sobre o Uso Off-Label de Medicamentos : Implicações éticas** [Em linha]. Lisboa : CNECV, 2023. páginas 3, 8-11, 20-23, 33-42. [Consult. 20 dez 2023]. Disponível em WWW:<URL: [Parecer n.º 123/CNECV/2023 sobre o uso off-label de medicamentos -...](#) >.