



Revista Bioética

ISSN: 1983-8042

bioetica@portalmedico.org.br

Conselho Federal de Medicina

Brasil

Gandolfi Dallari, Sueli
Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético
Revista Bioética, vol. 23, núm. 2, 2015, pp. 256-266
Conselho Federal de Medicina
Brasília, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361540658005>

- [Como citar este artigo](#)
- [Número completo](#)
- [Mais artigos](#)
- [Home da revista no Redalyc](#)

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético

Sueli Gandolfi Dallari

Resumo

Partindo da definição e compreensão dos conceitos relacionados ao medicamento, às doenças raras e à ética, bem como à interface entre esses conceitos no bojo da reflexão do direito sanitário, são detalhadas e discutidas as excepcionalidades das drogas, destinadas a tratar doenças raras, definidas por padrões epidemiológicos nacionais e internacionais, como aquelas que afetam poucos indivíduos, proporcionalmente. Em seguida, examina-se o debate internacional acerca do fornecimento de medicamento pós-estudo, para concluir com a evocação do necessário compromisso ético.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Doenças raras-Produção de droga sem interesse comercial. Medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica.

Resumen

Provisión del medicamento post-estudio en el caso de enfermedades raras: conflicto ético

Partiendo de la definición y la comprensión de los conceptos relacionados al medicamento, a las enfermedades raras y a la ética, así como a la interfaz entre estos conceptos en el nudo de la reflexión del Derecho Sanitario, son detalladas y discutidas las excepcionalidades de las drogas, destinadas a tratar enfermedades raras, definidas por patrones epidemiológicos nacionales e internacionales como aquellas que afectan a pocos individuos, proporcionalmente. Posteriormente, se examina el debate internacional a propósito de la provisión de medicamentos post-estudio, para concluir con la evocación del requerido compromiso ético.

Palabras-clave: Ethics, research. Rare diseases-Orphan drug production. Drugs from the specialized component of pharmaceutical care.

Abstract

Sources of post-study medication in cases of rare disease: ethical conflict

Taking off from a definition and comprehension of concepts related to medication, rare diseases and ethics, as well as the interface of these concepts in the core of reflection on sanitary law, the details and exceptionalities of the orphan drugs, designed to treat rare diseases, defined by domestic and international epidemiological standards as those that proportionally affect few individuals. Below, we examine the international debate concerning the supply of medication post-study, to conclude by evoking the required ethical commitment.

Keywords: Ethics, research. Rare diseases-Orphan drug production. Drugs from the specialized component of pharmaceutical care.

Livre-docente sdallari@usp.br – Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil.

Correspondência
Avenida Dr. Arnaldo, 715, sala 11, subsolo, Cerqueira César CEP 01246-904. São Paulo/SP, Brasil.

Declara não haver conflito de interesse.

Medicamento, doenças raras e ética

A obrigação de fornecer o medicamento que se revelou mais vantajoso em teste clínico a todos aqueles que participaram do estudo – enquanto dele necessitarem, gratuitamente – é ainda hoje um dos temas que provocam maior discussão entre os interessados. E talvez o aspecto mais controverso da questão seja aquele relacionado com a ética.

Argumentam, uns, que os participantes da pesquisa já foram de certa maneira beneficiados pelos cuidados especiais que lhes foram dispensados e, outros, que não é justo “usar” os participantes para desenvolver o medicamento e depois fazê-los comprar esse medicamento que não teria sido desenvolvido sem a contribuição de cada um deles. E a disputa se acirra quando o medicamento em questão é uma droga órfã, destinada ao tratamento de doença rara.

Para tentar encontrar a resposta ética adequada, é conveniente examinar inicialmente os termos do problema. Assim, não existe um conceito padronizado internacionalmente a respeito de quais sejam as doenças raras ou drogas órfãs. Em geral, são dois os critérios empregados para definir se um medicamento é órfão: a) epidemiológico – prevalência ou incidência da doença em uma população; b) econômico – presunção de não rentabilidade do medicamento destinado ao tratamento, pela baixa demanda¹.

A legislação estadunidense, de 1983, definiu doença rara como aquela que afeta menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos, ou afeta mais de 200.000 pessoas nos Estados Unidos, mas para a qual não existe expectativa razoável de que o custo de desenvolvimento e colocação no mercado estadunidense de uma droga para essa doença ou condição seja recuperado pelas vendas dessa droga no país².

Já o Comitê para Produtos Medicinais Órfãos (Comp) da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), criado no ano 2000, define “medicamento órfão” como aquele destinado a tratar doenças graves que afetam menos de 5 em cada 10.000 pessoas na União Europeia³. E, no Brasil, tanto a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, instituída pelo Ministério da Saúde mediante a Portaria 199/2014, quanto o Projeto de Lei do Senado Federal 530/2013, destinado a instaurar a Política Nacional para Doenças Raras no âmbito do sistema público de saúde, consideram doença rara aquela cuja prevalência não excede a 65 casos por 100.000 habitantes⁴ e medicamento órfão, o

medicamento ou imunobiológico destinado especificamente ao tratamento de doença rara, que, para efeitos desta Lei, é aquela cuja prevalência não excede a sessenta e cinco casos por cem mil habitantes⁵.

Considerando os critérios epidemiológicos indicados acima, é preciso assinalar que, neste artigo, doenças raras não são compreendidas como *doenças negligenciadas*, ou mesmo como doenças tropicais negligenciadas, as quais, conforme dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), citados por Oliveira e colaboradores, correspondem a um grupo de doenças infecciosas que afetam populações de baixa renda nos trópicos: malária, leishmaniose, esquistossomose, oncocercose, filariose linfática, doença de Chagas, tripanossomíase africana, hanseníase, dengue, úlcera de Buruli, cisticercose, equinococose, bouba, raiva, tracoma e algumas helmintíases transmitidas pelo solo (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* e os anciostomídeos)⁶. Mesmo afetando extensos contingentes populacionais, as doenças negligenciadas não são vistas como lucrativas pela indústria farmacêutica e, consequentemente, não despertam seu interesse, pois são consideradas pouco rentáveis por serem prevalentes em nações pobres⁷.

Prosseguindo na compreensão dos termos aqui empregados, note-se que, além dos aspectos propriamente sanitários, também fatores sociais, econômicos e tecnológicos estão associados ao medicamento. Isso porque o medicamento *deve ser entendido como insumo básico e essencial às ações de saúde*⁸, e, exatamente porque é *insumo fundamental empregado para a prevenção, o diagnóstico ou o tratamento de enfermidades, o acesso a ele deve ser garantido de maneira universal*. Assegurar a equidade de acesso aos medicamentos é papel do Estado, considerando seu impacto na saúde⁹.

Na mesma linha, o professor Celso Fernandes Campilongo salienta que os medicamentos *constituem elemento importante da política sanitária do Estado. Produtos de primeira necessidade, os fármacos transcendem os direitos civis para alcançar o patamar de coisa pública*. Há, portanto, necessidade de maior controle, zelo e atenção, por parte do Estado, nas políticas de preço, distribuição e fiscalização, entre outros fatores que interfiram ou possam interferir no acesso a medicamentos. Assim, englobadas pelo direito à saúde, as políticas adotadas no mercado de medicamentos possuem importância não só econômica como também social¹⁰.

Não há dúvida, portanto, de que esse “objeto híbrido”, por estar situado entre a terapêutica e o bem de consumo, requer que a atuação do Estado

nessa seara considere, entre outros fatores, os aspectos de natureza mercadológica. Uma intervenção estatal eficaz no campo dos medicamentos exige, assim, a análise do mercado farmacêutico, a fim de que se conheça a influência da indústria farmacêutica e suas estratégias de mercado, sem olvidar as demais variáveis e atores que compõem esse cenário, de modo que se possa formalizar uma política efetivamente voltada para os interesses da população e, ao mesmo tempo, sem que se prejudiquem os investimentos econômicos realizados pela indústria farmacêutica.

Ainda, para fins de uniformização de entendimento, convém lembrar que a ética, conforme ensina Aristóteles¹¹, consiste na reflexão sobre a conduta do homem na *polis*, ou seja, sobre a conduta do cidadão. Tal reflexão inclui, ao mesmo tempo, o plano prático e o teórico, de certa forma indistintos. Ela só existe na teoria se puder coexistir na prática, já que permite definir um modo de ação capaz de conduzir as pessoas à felicidade, da forma mais justa possível.

O mesmo Aristóteles explica, também, que *deve haver um consenso prévio quanto a isto, para que toda a teoria da conduta possa ser explicada em linhas gerais, e não de maneira precisa, de acordo com a regra estabelecida desde o princípio desta investigação, ou seja, a elaboração das teorias deve apenas corresponder ao seu conteúdo; as matérias relativas à conduta e ao que nos convém nada têm de fixo, como nada têm de fixo as relativas à saúde*¹². Em suma, a ética é uma reflexão, um pensamento sobre o *ethos*, e não o estabelecimento de regras. Por isso, uma aplicação da ética não é propriamente possível.

É possível, entretanto, identificar certas regras de conduta que podem e devem ser seguidas para que se alcance aquele fim ideal: a felicidade, da forma mais justa possível. Estabelecer normas não é, portanto, estabelecer o que é a ética. As normas devem tê-la como seu fundamento, mas elas são apenas formas de operacionalizar as condutas das pessoas nas cidades. Essas normas, ditas “éticas”, não podem, portanto, ser neutras, pois visam sempre ao aprimoramento do ser humano. Assim, as regras de conduta baseadas na ética sempre devem ter como objetivo primordial agregar o conhecimento ao cuidado com o ser humano.

Aristóteles vai mais além, ensinando que *certamente uma pessoa que deseja, graças aos seus cuidados, tornar as outras melhores, sejam estas muitas ou poucas, deve tentar capacitar-se para legislar, na presunção de que podemos tornar-nos*

*melhores graças às leis*¹³. Alerta o sábio, contudo, que *não se pode aspirar à mesma precisão em todas as discussões, da mesma forma que não se pode atingi-la em todas as profissões. (...) Cada tipo de afirmação, portanto, deve ser aceito dentro dos mesmos pressupostos; os homens instruídos se caracterizam por buscar a precisão em cada classe de coisas somente até onde a natureza do assunto permite, da mesma forma que é insensato aceitar raciocínios apenas prováveis de um matemático e exigir de um orador demonstrações*¹⁴.

Pode-se concluir, absorvendo os ensinamentos de Aristóteles, que a força regulatória das normas “éticas” sobre as pesquisas com seres humanos faz coincidir seu limite com aquele imposto pela “natureza do assunto”. É muito pretensioso afirmar que uma norma “ética” possa garantir a segurança dos sujeitos de pesquisa. Certamente, uma norma dessa espécie deverá ser capaz, entretanto, de provocar o encontro da “situação intermediária”, a qual, ainda na lição do filósofo, deve ser louvada em todas as circunstâncias¹⁵. É indispensável, contudo, ter bem claro que a força regulatória das normas “éticas” sobre as pesquisas envolvendo seres humanos é limitada exatamente em virtude de seu caráter ético.

A excepcionalidade das drogas órfãs

Para melhor circunscrever o problema, convém examinar como o mundo acadêmico, e também político, vem reagindo às chamadas doenças raras. Inicialmente se percebe que o tema tem despertado interesse mais amplo, tendo, por exemplo, a Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (Unesco) afirmado que os países devem *estimular pesquisa para a identificação, prevenção e tratamento de doenças causadas ou influenciadas por fatores genéticos, particularmente as doenças raras*¹⁶. Trata-se de questão sumamente importante. Com efeito, todo o universo dos testes clínicos e, consequentemente, da proteção das pessoas neles envolvidas está sendo revolucionado com o desenvolvimento de medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras.

Desde os primeiros movimentos na Europa e nos Estados Unidos, é possível verificar a preocupação com os estudos clínicos na área das doenças raras voltados para o desenvolvimento das chamadas “drogas órfãs”. Em estudo recente¹⁷, desenvolvido pelo Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário da Universidade de São Paulo (USP), que tenho a honra de coordenar, afirmamos que a literatura apresenta

como principais empecilhos para o desenvolvimento de produtos médicos destinados ao tratamento de doenças raras: dificuldade em encontrar pacientes para testes de desenvolvimento de estudos clínicos em função de sua raridade; dificuldade em alcançar relevância clínica e de custo-efetividade, dificultando estudos de medicina baseada em evidências, por conta do baixo número de sujeitos, estando a maioria dos estudos em fase experimental; alto custo de desenvolvimento de medicamento comprometendo o orçamento dos sistemas públicos de saúde; e baixa perspectiva de mercado, necessitando de subsídios públicos para seu desenvolvimento¹⁸.

Ninguém tem dúvida de que desenvolver produtos seguros para tratar doenças raras seja um desafio, especialmente porque o número de pacientes afetados pela doença é tão pequeno que torna muito difíceis os estudos clínicos nessa população. E também porque, dada sua raridade, o quadro clínico dessas doenças é, com frequência, pouco conhecido, levando a dificuldades no desenho e na condução dos estudos clínicos, tais como a identificação e seleção de “desfechos clínicos” significativos, de biomarcadores ou medidas de resultados clínicos para avaliar os efeitos da intervenção. Por tais razões, tanto nos Estados Unidos quanto na União Europeia, a legislação tem oferecido incentivos, inclusive créditos fiscais para compensar o custo dos ensaios clínicos e a potencial elegibilidade para a obtenção de sete anos de exclusividade de comercialização após a aprovação da droga^{19,20}.

Pesquisadores, por sua vez, afirmam que o desenvolvimento de medicamentos órfãos ainda precisará de muitos incentivos financeiros nos próximos anos²¹. Além disso, as agências reguladoras de medicamentos têm estabelecido diversos mecanismos para tornar as terapias disponíveis o mais rápido possível, pois geralmente são o primeiro tratamento para essas doenças graves e raras. Assim, a agência estadunidense Food and Drug Administration (FDA) reconhece que certos aspectos do desenvolvimento de medicamentos que são factíveis para as doenças comuns podem não ser factíveis para as doenças raras e que os desafios do desenvolvimento são frequentemente maiores quanto maior for a raridade da doença²².

Em decorrência das especificidades dessas doenças, a FDA institui, por exemplo, um mecanismo de “fast track”, por meio do qual a concessão do registro se dá com base em *ensaios clínicos adequados e bem controlados, de modo a estabelecer um efeito da droga sobre um “desfecho clínico substituto”, que se estima razoável para prever um*

*benefício clínico ou um desfecho clínico diferente da mortalidade ou da morbidade irreversível*²³. Esse procedimento exige que a droga seja mais estudada no período pós-mercado, para verificar e descrever seu benefício clínico ou seu efeito sobre a mortalidade ou a morbidade irreversível. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA), por seu turno, incluiu entre as prioridades de seu plano de trabalho a *revisão de aspectos das boas práticas clínicas relativos aos ensaios clínicos*²⁴.

Importantes reuniões têm sido organizadas para discutir as doenças raras e as drogas órfãs. Em julho de 2012 ocorreu um encontro na Europa²⁵ e, em julho de 2014, para cumprir uma exigência legal^{26,27}, foi convocada outra reunião, na FDA, para discutir os *temas complexos no desenvolvimento de drogas e produtos biológicos para doenças raras*²⁸. Nesse último caso, apenas para dar uma ideia da complexidade do tema na pesquisa clínica, das quatro sessões do encontro, duas foram exclusivamente destinadas a discuti-lo.

Recomendou-se cautela no desenvolvimento de programas para doenças raras nos quais os participantes dos testes de intervenção sejam diferentes daqueles participantes dos estudos de história natural. Para esse fim, a eliminação da fase 2 a fim de encurtar o período de desenvolvimento e partir diretamente para os estudos da fase 3, sem a suficiente caracterização do “desfecho”, pode minar a capacidade de bem conduzir estudos de eficiência. Notou-se, também, que a FDA não tem aversão ao risco quando se trata de estudos de drogas que têm potencial para tratar uma doença rara. Em razão da gravidade da doença rara, frequentemente fatal, há o reconhecimento geral de que tanto a FDA quanto os pacientes e os médicos estão dispostos a aceitar maiores riscos ou efeitos colaterais de drogas que tratam as enfermidades raras e graves do que de drogas para doenças *não* graves. Isso implica, contudo, uma exigência maior no que respeita ao consentimento informado para participar da pesquisa, bem como a uma rotulação transparente da droga, que reflita seus efeitos e seu perfil de segurança.

Verifica-se, portanto, que as pesquisas clínicas voltadas para o desenvolvimento de medicamentos destinados a combater doenças raras – as chamadas “drogas órfãs” – sofrem tratamento jurídico diferenciado em relação às demais pesquisas clínicas. Além disso, parece importante notar que esse tratamento distinto decorre exclusivamente das características dessas enfermidades, que terminam por alterar até mesmo o sistema de registro das drogas a elas destinadas. Nesse caso, não é de pouca monta o re-

conhecimento expresso de que todos os envolvidos no processo – dos pacientes aos reguladores – estejam dispostos a aceitar maiores riscos ou efeitos colaterais.

Dessa circunstância única resultam, inclusive, diferentes mecanismos de registro e comercialização de drogas destinadas ao tratamento das doenças raras e graves e, sobretudo, a aprovação de estudos cuja medida de eficácia foge dos padrões tradicionais. Cabe notar, ademais, que o tratamento jurídico dado ao desenvolvimento do medicamento para essas doenças é diferente, também quanto aos incentivos legalmente oferecidos às empresas interessadas nesse mercado. Tais estímulos têm variado desde o crédito fiscal para compensar o custo dos ensaios clínicos até a potencial obtenção de sete anos de exclusividade de comercialização após a aprovação da droga, como se verificou.

Debate internacional acerca do fornecimento de medicamento pós-estudo

Completa o quadro das informações básicas necessárias à compreensão do problema o tratamento que tem sido dado, nos mais importantes documentos que cuidam da ética em saúde, à obrigação de fornecer – gratuitamente e enquanto se necessitar – o medicamento que se mostrou mais vantajoso a todos aqueles que participaram de seu teste clínico.

Aspectos éticos de pesquisas com seres humanos vêm sendo normatizados por documentos com relevância internacional, a partir da divulgação do *Código de Nuremberg*, de 1947²⁹. Inicialmente se verifica a autorregulação profissional, ou seja, a adoção voluntária de declarações de princípios pela comunidade de médicos ou de pesquisadores, como é o caso da *Declaração de Helsinki*, de 1964³⁰, amplamente apoiada e adotada por essas comunidades ao redor do mundo, e cuja efetivação depende exclusivamente do respeito individual. Em seguida, o Conselho Internacional das Organizações de Ciências Médicas (CIOMS), em colaboração com a OMS, elaborou, em 1991, as *Diretrizes Internacionais para Revisão Ética dos Estudos Epidemiológicos*³¹ e, a partir de 1982, as várias revisões das *Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos*^{32,33}.

Esses documentos têm sido extensamente divulgados e se tornaram, em diversos países – inclusive no Brasil – referências importantes para a elaboração de diretrizes nacionais sobre ética em

pesquisa com seres humanos. Outro documento de relevância internacional é o Relatório Belmont, publicado em 1979³⁴. Trata-se do resultado do trabalho da Comissão Nacional para a Proteção dos Sujeitos Humanos na Pesquisa Biomédica e Comportamental, criada pelo governo estadunidense. Esse relatório apresenta os princípios éticos a serem observados nessas pesquisas, e tem sido referência para a produção de diversos documentos normativos.

A partir da década de 1980, busca-se ampliar a abrangência da resposta ética ao controle do desenvolvimento científico, com a criação de comitês de ética encarregados de discutir suas repercussões sociais. São os comitês nacionais de bioética ou de ética para as ciências da vida, que atravessam a fronteira de classe, sendo compostos por figuras representativas das grandes opções valorativas presentes, inicialmente nos Estados Unidos e depois na Europa, estendendo-se em seguida à comunidade internacional. São constituídos, por exemplo, o Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé na França, em 1983; o Comitato Nazionale per la Bioetica na Itália, em 1990; o Grupo de Trabalho sobre as Questões Éticas Ligadas às Biotecnologias da Comissão Europeia, em 1991, e o Comitê Consultivo Internacional de Bioética da Unesco, em 1993.

A importância econômica e social do setor biotecnológico no fomento desse processo fica particularmente evidente no caso da criação, pela Comissão Europeia, do Grupo de Trabalho sobre as Questões Éticas Ligadas às Biotecnologias, em razão das pressões exercidas por esse ramo industrial em favor do tratamento sistematizado das implicações éticas ligadas ao seu desenvolvimento. Em 1997, a 29ª Conferência Geral da Unesco adota a *Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos*³⁵, e em 2004, na 32ª Conferência Geral, é aprovada a *Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos*³⁵. Finalmente, em 2005, a Unesco adota a *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*³⁶.

Examinando atentamente todos esses importantes documentos produzidos por diversos fóruns da comunidade internacional no que respeita à obrigação de fornecer, gratuitamente, medicamentos aos participantes de pesquisa clínica após o seu encerramento, pode-se verificar a evolução do tratamento do tema. Inicialmente, entretanto, é preciso enfatizar que a partir do primeiro deles – o *Código de Nuremberg* – se reconhece um papel diferente ao participante da pesquisa, pois se admite que não se trata apenas de um paciente submetido às decisões

terapêuticas estabelecidas pelo médico que o trata, mas sim um de sujeito autônomo, que pode decidir livremente se deseja ou não participar de uma pesquisa conduzida pelo médico pesquisador²⁹.

Admite-se, assim, que considerações humanitárias mais gerais (permitir o avanço da ciência e o bem-estar social, por exemplo), ou mesmo razões particulares (aumentar sua probabilidade de cura ou de melhora do quadro clínico, por exemplo), possam levar o sujeito a querer participar livremente de uma pesquisa. Os juízes do Tribunal de Nuremberg julgaram adequado, também, garantir que só fossem desenvolvidas pesquisas com pessoas depois de realizá-las em animais e se o conhecimento almejado não pudesse ser obtido de outra maneira.

As recomendações definidas a partir daquele tribunal estipularam, ademais, consistiram em evitar todo dano e proporcionar o risco com o benefício almejado, devendo ser garantido ao participante a possibilidade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa e exigida do pesquisador sua interrupção sempre que a continuação do experimento resulte em provável dano. Essas eram as preocupações relativas à proteção dos participantes de pesquisa presentes no *Código de Nuremberg*, no qual – em nenhuma hipótese – se cogitava de instituir a obrigação de fornecer medicamentos, de forma gratuita, aos participantes de pesquisa clínica após o seu encerramento, uma vez que seu objetivo se restringia a garantir a vida e a autonomia dos sujeitos de pesquisa.

A *Declaração de Helsinki* é constantemente revista, pretendendo-se adequá-la ao desenvolvimento científico e social subjacente. No início do século XXI, vigia a versão adotada em Edimburgo, na 52^a Assembleia Geral da Associação Médica Mundial, com as alterações introduzidas em 2002 e 2004, que acrescentaram notas, respectivamente, aos artigos 29 e 30 do documento. Em 2008, adotou-se nova redação, conforme a revisão elaborada e aprovada na 59^a Assembleia Geral, realizada em Seul. Essa redação permaneceu até 2013, quando foi adotado o texto em vigor, na reunião da entidade ocorrida em Fortaleza, no Brasil.

A versão elaborada no ano 2000³⁷ foi muito discutida pela comunidade científica, que se achava dividida: muitos acreditavam que o texto de 1996, adotado em Somerset-West, na África do Sul, não deveria ser alterado, enquanto outros julgavam imprescindível adequá-lo ao grande desenvolvimento da investigação biomédica, ocorrido sobretudo a partir de 1975. Certamente o ponto de maior debate, que resultou em mudança expressiva no texto,

foi a convicção da necessidade de beneficiar as comunidades nas quais a pesquisa é realizada. Em suma, pela primeira vez se considerou que as pessoas não diretamente beneficiadas com a pesquisa – a comunidade, especialmente em países em desenvolvimento – deveriam ser contempladas com proteção ética.

Em decorrência disso, o artigo 19 adverte que a pesquisa clínica somente é justificável se *há uma probabilidade razoável de que as populações nas quais a pesquisa é realizada se beneficiarão de seus resultados*. Além disso, no artigo 27, exige-se a publicação dos resultados negativos e de todos os eventuais conflitos de interesse (fonte de financiamento, vínculos institucionais). Também foi introduzido um conceito novo, relacionado ao acesso do participante, após o estudo, à melhor terapêutica comprovada, ou seja, a necessidade de que, *na conclusão do estudo, todo paciente nele incluído deve ter acesso assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados, identificados pelo estudo* (art. 30).

O debate em relação a esse artigo talvez tenha sido o ponto mais revelador da disputa entre os valores dos países mais desenvolvidos e aqueles dos demais países. Tentou-se ainda, nas reuniões seguintes (2002 e 2004), esclarecer a compreensão desse artigo por meio da adoção de notas de esclarecimento, sem que fosse alcançado consenso. Com efeito, a “Nota de esclarecimento” ao artigo 30, adotada em 2004, apenas acirrou os ânimos, ao afirmar ser *necessário identificar durante o planejamento dos ensaios maneiras para o acesso pelos voluntários de procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados como benéficos pelo estudo ou acesso a outro cuidado apropriado. Os mecanismos para o acesso pós-ensaio ou para outros cuidados devem estar descritos no protocolo do estudo, para que o comitê de ética possa considerar estes mecanismos durante a revisão do protocolo*.

Chega-se, então, à sexta revisão, que envolveu mais amplamente a categoria médica, incluindo as representações do Brasil e da África do Sul no grupo de trabalho encarregado de apresentar as sugestões recebidas. E, em outubro de 2008, em Seul, foi adotada a nova versão³⁸. Nela se reafirma que o bem-estar do indivíduo deve sempre prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade (art. 6º); que nenhum requerimento ético, legal ou regulatório pode reduzir ou eliminar as proteções para os sujeitos da pesquisa (art. 10); que a investigação deve ter uma probabilidade razoável de benefícios para a população estudada (art.17), e que as infor-

mações sobre o estudo devem estar disponíveis ao público (art. 30).

Quanto ao controverso ponto tratado no artigo 30, verificou-se a prevalência, agora no artigo 32, da seguinte redação: *Após a conclusão do estudo, os participantes têm o direito de ser informados sobre o resultado do estudo e desfrutar de quaisquer benefícios que resultem dele, por exemplo, o acesso às intervenções identificadas como benéficas no estudo ou outros cuidados ou benefícios apropriados*³⁸. Em suma, não houve nenhuma alteração substancial do que foi previsto na versão do ano 2000.

As controvérsias e divisões sobre o texto continuaram, pois naquela ocasião um grupo importante de debatedores acreditava que deveria ser acrescentado ao artigo 32 o esclarecimento de que, *antes do início do ensaio, todos os responsáveis pela pesquisa devem concordar através de processos participativos quanto aos mecanismos para prover e sustentar tais cuidados e tratamentos*. Isso só ocorreu, então, com a adoção do novo texto da *Declaração de Helsinki*, em outubro de 2013³⁸. Com efeito, reza o artigo 34 do texto revisto: *os promotores, investigadores e os governos dos países onde se realizam ensaios clínicos devem, antecipadamente, tomar providências sobre o acesso a ajudas após o estudo a todos os participantes que ainda necessitem de uma intervenção identificada como benéfica pelo estudo. Essa informação deve também ser dada aos participantes durante o processo de obtenção do consentimento informado*.

O Relatório Belmont³⁴, por sua vez, organiza-se em três partes, dedicadas a examinar as fronteiras entre a prática e a pesquisa, bem como os princípios éticos fundamentais e suas aplicações. Especialmente no que respeita a esses três princípios (respeito pela pessoa, beneficência e justiça), o documento reconhece que, na maioria dos casos de pesquisas envolvendo seres humanos, o respeito pelas pessoas exige que a adesão dos indivíduos à pesquisa se dê de forma voluntária e com base em informações adequadas; a beneficência requer que, além de protegê-las de danos, sejam feitos esforços para assegurar o maior benefício possível, com o mínimo de prejuízos, e a justiça lembra que, *sempre que pesquisas financiadas com fundos públicos levarem ao desenvolvimento de equipamentos ou procedimentos terapêuticos, é necessário que suas vantagens não se limitem àqueles que possam pagar por elas e que essa pesquisa não envolva indevidamente pessoas cujos grupos não estejam entre os beneficiários das aplicações subsequentes dessa pesquisa*. Aqui também, como se pode ve-

rificar, a preocupação com a justa distribuição dos ônus e benefícios da pesquisa não chegou a cogitar da hipótese de pesquisa clínica desenvolvida por laboratório privado obrigar o patrocinador a fornecer medicamentos, de forma gratuita, aos participantes de pesquisa clínica após o seu encerramento.

As *Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos*³², elaboradas pelo Conselho Internacional das Organizações de Ciências Médicas (Cioms) em colaboração com a OMS, na versão aprovada em 1993, exigem que o pesquisador se certifique de que *as pessoas da comunidade subdesenvolvida não serão ordinariamente envolvidas na pesquisa que possa ser realizada, de forma adequada, em comunidades desenvolvidas e que a pesquisa seja uma resposta às necessidades de saúde e às prioridades da comunidade na qual ela será realizada* (diretriz 8).

A revisão dessas diretrizes, em 2002³³, esclarece que, antes de dar início ao estudo, o pesquisador deve estar seguro de que essa pesquisa seja *uma resposta às necessidades de saúde e às prioridades da população ou da comunidade na qual ela será realizada* e, também, de que *qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado, esteja razoavelmente disponível para o benefício da população ou da comunidade* (agora, na diretriz 10).

Para a compreensão do que seja “disponibilidade razoável”, argumenta-se que devem ser considerados, em cada caso, *a gravidade da condição médica do participante; o efeito da retirada da droga de estudo; o custo para o indivíduo ou o serviço de saúde, e a questão do estímulo indevido, caso a intervenção seja fornecida gratuitamente*. Além disso, na diretriz 21, declara-se que o patrocinador está obrigado a garantir a disponibilidade dos serviços *que sejam parte necessária de sua obrigação (...) de desenvolver um produto ou uma intervenção benéfica como resultado da pesquisa para a comunidade em questão*. Nesse ponto, a diretriz esclarece que *a obrigação do patrocinador em cada estudo deve ser esclarecida antes do começo da pesquisa, devendo o protocolo designar quais serviços de saúde estarão disponíveis, durante e após a investigação, e por quanto tempo, aos participantes, à comunidade da qual ele é parte, ou ao país*.

A *Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos*³⁵, adotada na 32^a Conferência da Geral da Unesco em 2004, sugere as formas que poderão assumir os benefícios da utilização de dados genéticos humanos em investigação médica e científica a serem partilhados com a comunidade internacional, admitindo que *o direito interno e os*

acordos internacionais poderão estipular restrições a este respeito. São elas: assistência especial às pessoas e grupos que participaram da investigação; acesso a cuidados de saúde; fornecimento de novos meios de diagnóstico, instalações e serviços para novos tratamentos, ou medicamentos resultantes da investigação; apoio aos serviços de saúde; instalações e serviços destinados a reforçar as capacidades de investigação; estruturação e reforço da capacidade de países em desenvolvimento de recolher e tratar os dados genéticos humanos tendo em conta os seus problemas particulares (art. 19).

Já a *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*³⁶, adotada em 2005 pela 33^a Conferência Geral da Unesco, de certa maneira traduz o pensamento ético consolidado até aquele momento. Assim, afirma ter como objetivo:

- *Promover o acesso equitativo aos progressos da medicina, da ciência e da tecnologia, bem como a mais ampla circulação possível e uma partilha rápida dos conhecimentos relativos a tais progressos e o acesso partilhado aos benefícios deles decorrentes, prestando uma atenção particular às necessidades dos países em desenvolvimento* (art. 2º, inciso VI);
- *Que os interesses e o bem-estar do indivíduo devem prevalecer sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade* (art. 3º);
- *Que a igualdade fundamental de todos os seres humanos em dignidade e em direitos deve ser respeitada para que eles sejam tratados de forma justa e equitativa* (art. 10);
- *Que a solidariedade entre os seres humanos e a cooperação internacional nesse sentido devem ser incentivadas* (art. 13).

A declaração afirma também que os benefícios resultantes de qualquer investigação científica e das suas aplicações devem ser partilhados com a sociedade no seu todo e no seio da comunidade internacional, em particular com os países em desenvolvimento. Com vista a dar efetivação a este princípio, os benefícios podem assumir uma das seguintes formas:

(a) assistência especial e sustentável às pessoas e aos grupos que participaram da investigação e expressão de reconhecimento a eles; (b) acesso a cuidados de saúde de qualidade; (c) fornecimento de novos produtos e meios terapêuticos ou diagnósticos, resultantes da investigação; (d) apoio aos serviços de saúde; (e) acesso ao conhecimento científico e tecnológico; (f) instalações e serviços

destinados a reforçar as capacidades de investigação; (g) outras formas de benefícios compatíveis com os princípios enunciados na presente Declaração (art. 15).

Ainda em relação ao tema, dispõe o documento que, *na altura da negociação de um acordo de investigação, as condições da colaboração e o acordo sobre os benefícios devem ser definidos com uma participação equitativa das partes na negociação* (art. 21, item d).

Em suma, tanto a *Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos*³⁵ quanto a *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos*³⁶, ambas adotadas pela Unesco com apenas um ano de intervalo (2004 e 2005, respectivamente), indicam a necessidade de acordos prévios à pesquisa a respeito dos benefícios dela decorrentes, reforçando medidas que promovam a justiça social e sugerindo – exemplificativamente – algumas formas de retorno social, entre elas o fornecimento de medicamentos resultantes da investigação. É importante notar, entretanto, que em ambos os documentos se determina que essa partilha de benefícios deve ter sido acordada previamente, constando do protocolo da pesquisa. E tal compreensão também se encontra estampada no texto da revisão de 2013 da *Declaração de Helsinki*³⁹.

A evolução do tema na normatização brasileira não foi diferente. De fato, a Resolução 196/1996⁴⁰ do Conselho Nacional de Saúde, fundada nas declarações e demais normas internacionais, considera ética a pesquisa que assegurar o consentimento livre e esclarecido de seus participantes; comprovar-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos; garantir que os danos previsíveis sejam evitados, e que seja socialmente relevante, *com vantagens significativas para os sujeitos da pesquisa* (diretriz III.1, item d). Exigia, também, que fosse assegurado aos sujeitos da pesquisa o *acesso aos procedimentos, produtos ou agentes de pesquisa* (diretriz III.3, item p) e que do protocolo de pesquisa constasse explicitamente *as responsabilidades do pesquisador, da instituição, do promotor e do patrocinador* (diretriz VI.2, item f).

Para disciplinar especificamente a área de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, foi editada a Resolução 251/1997⁴¹ do Conselho Nacional de Saúde, que reforça a necessidade de fazer constar do protocolo de pesquisa a garantia de que o patrocinador, ou na sua inexistência, a instituição, pesquisador ou promotor assegurarão *acesso ao medicamento em teste, caso*

se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional (norma IV.1, item m).

Passou a vigor, também, a partir de agosto de 2008, a Resolução 404/2008⁴² do Conselho Nacional de Saúde, que insiste no tema: *ao final do estudo, todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo* (item a) e esclarece, em um dos considerandos, que o acesso deve se estender a todos os que podem se beneficiar do progresso proporcionado pelas pesquisas clínicas, afirmando que ele deve incluir, *por exemplo, o compromisso da indústria de comercializar no país o método testado na população*.

Já em 2013, com a Resolução 466/2012⁴³ do Conselho Nacional de Saúde, houve mudança significativa quanto ao fornecimento de medicamentos pós-estudo, pois *as pesquisas que utilizam metodologias experimentais na área biomédica envolvendo seres humanos (...) deverão ainda assegurar (...) a todos os participantes, ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes* (diretriz III.3, item d).

Compromisso ético necessário

Alguns pontos devem balizar a reflexão ética a respeito da obrigação de fornecer a droga órfã que se revelou mais vantajosa a qualquer um dos que participaram do teste clínico – de forma gratuita e enquanto dela necessitar. Talvez o mais importante seja lembrar que, dada a gravidade das doenças raras, todos – o órgão regulador, os pacientes e os médicos – devem estar dispostos a aceitar maiores riscos ou efeitos colaterais no caso de drogas que tratem essas doenças do que no caso de drogas para doenças não tão graves. Assim, exige-se mais do participante, que se submete a maiores riscos e desconfortos, mas ao mesmo tempo se oferece mais em termos de cuidado atual e de perspectivas futuras.

A análise do comportamento do produtor do medicamento mostra que o risco econômico por ele assumido, em face do “mercado” relativamente pequeno das drogas órfãs, tende a ser compensado pelos incentivos financeiros, como os créditos fiscais e a elegibilidade para a obtenção de sete anos de

exclusividade de comercialização após a aprovação da droga, como se observa nos Estados Unidos e na União Europeia. Outro ponto importante parece ser a atual compreensão da comunidade humana, internacional e brasileira, de que os benefícios da pesquisa científica sejam partilhados com a sociedade, especialmente que os novos produtos e meios terapêuticos ou diagnósticos resultantes da investigação sejam fornecidos gratuitamente aos participantes da pesquisa, reduzindo ainda mais o pequeno “mercado” das drogas órfãs.

Ora, a resposta majoritariamente encontrada parece ecoar as sábias lições do filósofo grego. De fato, é indispensável que se busque um consenso prévio a respeito de como encontrar a forma mais justa possível, aquela “situação intermediária” que, diz Aristóteles, deve ser louvada em todas as circunstâncias¹¹. E não tem sido outra a sinalização constante das normas: *os promotores, investigadores e os governos dos países onde se realizam ensaios clínicos devem, antecipadamente, tomar providências sobre o acesso a ajudas após o estudo a todos os participantes que ainda necessitem de uma intervenção identificada como benéfica pelo estudo (Declaração de Helsinki; 2013, art. 34)³⁹; a obrigação do patrocinador em cada estudo deve ser esclarecida antes do começo da pesquisa (Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, 2002, diretriz 21)³³; na altura da negociação de um acordo de investigação, as condições da colaboração e o acordo sobre os benefícios devem ser definidos com uma participação equitativa das partes na negociação (Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, 2005, art. 21, item d)*³⁶.

É preciso que todos os atores envolvidos no processo, cujos interesses podem convergir mas não necessariamente igualar-se, sejam capazes de encontrar o equilíbrio ideal entre os riscos e os benefícios assumidos individualmente. Participantes de ensaios clínicos, laboratórios farmacêuticos e poderes públicos, tanto na condição de reguladores quanto de prestadores de cuidados de saúde, assumem riscos e podem receber benefícios que, em caso de doenças raras – para as quais em geral são desenvolvidas as drogas órfãs –, são essencialmente diversos daqueles obtidos com o desenvolvimento dos demais medicamentos. É indispensável considerar cada um desses atores para construir – no debate franco – a resposta ética.

Trabalho produzido no âmbito do Centro de Estudos e Pesquisas de Direito Sanitário (Cepedisa/Núcleo de Pesquisa em Direito Sanitário) da Universidade de São Paulo (USP).

Referências

- Haffner ME. Adopting orphan drugs: two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med.* 2006;354(5):445-7.
- United States of America. Public Law 98-551. [Internet]. 1984 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL98-551.pdf>
- European Medicines Agency. Orphan medicinal product designation. [Internet]. 2015 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. [Internet]. 2014 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html
- Brasil. Senado Federal. Projeto de Lei do Senado nº 530, de 2013. Institui a Política Nacional para Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde; altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, para dispor sobre registro e importação, por pessoa física, de medicamentos órfãos; e altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para prever critério diferenciado para avaliação de medicamentos órfãos. [Internet]. 2013 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.senado.gov.br/atividade/materia/getPDF.asp?t=143325&tsp=1>
- Oliveira VM, Vila Nova MX, Assis CRD. Doenças tropicais negligenciadas na região Nordeste do Brasil. [Internet]. *Scire Salutis (Aquidabã).* 2012 [acesso 6 jun 2015];2(2):29-48. Disponível: <http://dx.doi.org/10.6008%2FESS2236-9600.2012.002.0003>
- Castro JF. A relação entre patentes farmacêuticas, doenças negligenciadas e o programa público brasileiro de produção e distribuição de medicamentos [dissertação]. [Internet]. Araraquara: Faculdade de Ciências e Letras de Araraquara; 2012 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://base.repositorio.unesp.br/handle/11449/96301>
- Bermudes J. Indústria farmacêutica, Estado e sociedade: crítica da política de medicamentos no Brasil. São Paulo: Hucitec; 1995. p. 65.
- Guerra Jr AA, Acúrcio FA. Acesso aos medicamentos no Brasil. In: Acúrcio FA, organizador. Medicamentos e assistência farmacêutica. Belo Horizonte: Coopmed; 2003. p. 113.
- Campilongo CF. Política de patentes e o direito de concorrência. In: Picarelli FS, Aranha MI, organizadores. Política de patentes e saúde humana. São Paulo: Atlas; 2001. p. 135-6.
- Aristóteles. Ética a Nicômaco. 3ª ed. Brasília: UnB; 1999.
- Aristóteles. Op. cit. p. 36.
- Aristóteles. Op. cit. p. 209.
- Aristóteles. Op. cit. p. 18.
- Aristóteles. Op. cit. p. 47.
- Organização das Nações Unidas para Educação, Ciência e Cultura. Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos. [Internet]. Unesco; 1997 [acesso 8 jun 2015]. Disponível: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990por.pdf>
- Aith F, Bujdoso Y, Nascimento PR, Dallari SG. Princípios do SUS, doenças raras e incorporação tecnológica. *R Dir Sanit.* 2014;15(1):10-39.
- Aith F, Bujdoso Y, Nascimento PR, Dallari SG. Op. cit. p. 22.
- United States of America. Office of History. Public Law 97-414. [Internet]. 1983 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL97-414.pdf>
- The European Parliament and the Council of the European Union. Regulation (EC) nº 141/2000. [Internet]. 16 dez 1999 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=CELEX:32000R0141>
- Committee for Orphan Medicinal Products and the European Medicines. European regulation on orphan medicinal products: 10 years of experience and future perspectives. [Internet]. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2011 [acesso 6 jun 2015];10:341-9. Disponível: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd3445>
- United States of America. Department of Health and Human Services. Guidance for industry expedited programs for serious conditions: drugs and biologics. [Internet]. 2014 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm358301.pdf>
- United States of America. Food and Drugs Administration. FD&C Act Chapter V: drugs and Devices. [Internet]. [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/federalfooddrugandcosmeticactfdact/fdcactionvdrugsanddevices/default.htm>
- European Medicines Agency. Work programme 2012. [Internet]. 2011 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2012/02/WC500122955.pdf
- Aymé S, Rodwell C. Report on the state of the art of rare disease activities in Europe of the European Union committee of experts on rare diseases: Part III: European Commission Activities in the Field of Rare Diseases. [Internet]. Europa: EUCERD; jul 2012 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://dx.doi.org/10.2772/52980>

Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético

26. United States of America. Public Law 112-114. [Internet]. 2012 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ144/pdf/PLAW-112publ144.pdf>
27. United States of America. Food and Drug Administration. PDUFA Legislation and Background. [Internet]. 2013 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.fda.gov/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/ucm144411.htm>
28. United States of America. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Report: complex issues in developing drugs and biological products for rare diseases including strategic plan: accelerating the development of therapies for pediatric rare diseases. [Internet]. 2014 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendments to the FDCA Act/FDASIA/UCM404104.pdf>
29. Nuernberg Military Tribunals. Trials of war criminals before the Nuernberg Military Tribunals under Control Council Law nº 10. [Internet]. Nuernberg: Nuernberg Military Tribunals; 1949 [acesso 16 jun 2013]. Disponível: http://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf
30. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki I. [Internet]. Helsinki: WMA; 1964 [acesso 16 jun 2013]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/helsinki1.htm>
31. Council for International Organizations of Medical Sciences. 1991 International guidelines for ethical review of epidemiological studies. [Internet]. [acesso 16 jun 2013]. Disponível: http://www.cioms.ch/publications/guidelines/1991_texts_of_guidelines.htm
32. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans Subjects. [Internet]. Geneva: Cioms; 1993 [acesso 16 jun 2013]. Disponível: <http://www.codex.uu.se/texts/international.html>
33. Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. [Internet]. Geneva: Cioms; 2002. [acesso 16 jun 2013]. Disponível: http://www.cioms.ch/publications/layout_guide2002.pdf
34. United States of America. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [Internet]. Washington: United States Government Printing Office; 1979 [acesso 16 jun 2013]. Disponível: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4178b_09_02_Belmont%20Report.pdf
35. Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura. Declaração Internacional sobre os dados genéticos humanos. [Internet]. Paris: Unesco; 2004 [acesso 7 jun 2015]. Disponível: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_inter_dados_genericos.pdf
36. Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. [Internet]. Paris: Unesco; 2005 [acesso 7 jun 2015]. Disponível: <http://unesdoc.unesco.org/images/0014/001461/146180por.pdf>
37. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinki VI. [Internet]. Edimburgo; 2000. Disponível: http://www.dbbm.fiocruz.br/ghente/doc_juridicos/helsinki6.htm
38. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa ética envolvendo seres humanos. [Internet]. Seul; 2008. Disponível: <http://www.icflab.com.br/site/arquivos/downloads/declaracao-de-helsinque-da-associacao-medica-mundial-emenda-de-outubro-de-2008-1476015.pdf>
39. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque: princípios éticos para pesquisa ética envolvendo seres humanos. [Internet]. Fortaleza; 2013. Disponível: http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf
40. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 196/96. Normas e Diretrizes para Pesquisas envolvendo Seres Humanos. [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 1996. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/res19696.htm>
41. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 251, de 7 de agosto de 1997. Aprova as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. [Internet]. Disponível: http://pfdc.pgr.mpf.mp.br/atuacao-e-conteudos-de-apoio/legislacao/saude/resolucoes/Resolucao_CNS_251.1997
42. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 404, de 1º de agosto de 2008. Propõe a retirada das notas de esclarecimento dos itens relacionados com cuidados de saúde a serem disponibilizados aos voluntários e ao uso de placebo, uma vez que elas restringem os direitos dos voluntários à assistência à saúde, mantendo os seguintes textos da versão 2000 da Declaração de Helsinque. [Internet]. Disponível: <https://www.google.com.br/webhp?sourceid=chrome-instant&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=Resolu%C3%A7%C3%A3o+CNS+Resolu%C3%A7%C3%A3o+404%2F2008+>
43. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. [Internet]. Disponível: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>

