



Revista Bioética

ISSN: 1983-8042

bioetica@portalmedico.org.br

Conselho Federal de Medicina

Brasil

Kipper, Délio José

Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes  
virtuosas

Revista Bioética, vol. 24, núm. 1, 2016, pp. 37-48

Conselho Federal de Medicina

Brasília, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361544715005>

- 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

# Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas

Délio José Kipper

## Resumo

Crianças e adolescentes foram vítimas da ciência em pesquisas clínicas por grande período da história da humanidade. Quando a sociedade, diante dos horrores das pesquisas realizadas durante a Segunda Guerra Mundial, adotou o *Código de Nuremberg*, crianças e adolescentes foram excluídas das pesquisas por não terem competência para dar seu consentimento autônomo, exigência pétrea desse código, o que resultou em orfandade terapêutica para muitos agravos em sua saúde. Os que cuidam de crianças e adolescentes foram postos diante de um dilema: por um lado, defendiam a proteção especial para esse grupo; por outro, trabalhavam para não excluí-los dos potenciais benefícios oferecidos pelos avanços em ciência e tecnologia. Iniciou-se, então, um exercício para balancear os princípios em conflito, com a elaboração de normas e diretrizes de proteção especial. Discorrer sobre elas é o objetivo deste artigo.

**Palavras-chave:** Criança-Adolescente. Pesquisa. Ética. Guias como assunto.

## Resumen

### Ética en la investigación con niños y adolescentes: en busca de normas y directrices virtuosas

Niños y jóvenes fueron víctimas de la ciencia en investigaciones clínicas durante un largo período de la historia de la humanidad. Cuando la sociedad, ante los horrores de las investigaciones o estudios durante la Segunda Guerra Mundial, adoptó el *Código de Nuremberg*, los niños y adolescentes fueron excluidos de las investigaciones por no tener competencia para dar un consentimiento autónomo. Esta rígida exigencia de dicho Código, resultó en una orfandad terapéutica para muchas complicaciones en la salud de estos niños. Los que cuidan de los niños y adolescentes se vieron colocados ante un dilema: por un lado, defienden la protección especial para este grupo y, por el otro, trabajan para no excluirlos de los beneficios que la ciencia y la tecnología pueden ofrecer. Se inició, entonces, un ejercicio para equilibrar los principios en conflicto, con la elaboración de normas y directrices de protección especial. Discutir en torno a ellas es el objetivo principal de este artículo.

**Palabras-clave:** Niño-Adolescente. Investigación. Ética. Guías como asunto.

## Abstract

### Ethics in research with children and teens: in search of virtuous standards and guidelines

During the course of human history, children and adolescents have often been the victims of science in clinical studies. When society was confronted with the horrors of the experiments conducted during World War II, it issued the *Nuremberg Code*, excluding minors from any such studies as they lack the competence to give autonomous consent. This permanent requirement of the code has resulted in therapeutic orphanhood for many aggravations of the health status of this population. Those who care for children and adolescents now face a dilemma: on one hand, they defend special protection for the group, but on the other, they work to not exclude them from the benefits that science and technology has to offer. Therefore an effort to balance these conflicting principles has emerged through the development of standards and guidelines for such special protection. The purpose of this article is to discuss those guidelines.

**Keywords:** Child-Adolescent. Research. Ethics. Guidelines as topic.

**Doutor** djkipper@pucrs.br – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre/RS, Brasil.

## Correspondência

Rua Portuguesa 460, apt. 1.101 CEP 90650-120. Porto Alegre/RS, Brasil.

Declara não haver conflito de interesse.

Em décadas recentes, o avanço da pesquisa biomédica ajudou a salvar, prolongar e melhorar a vida de milhares de crianças e adolescentes. O desenvolvimento de vacinas contra paralisia infantil, sarampo, caxumba, hemófilos, pneumococo e várias outras doenças que afetam as crianças resultou na dramática redução das mortes e das sequelas e desconfortos resultantes dessas patologias. Ao mesmo tempo, crianças e adolescentes também foram favorecidos pela comprovação dos danos e da ineficácia de outras terapias consideradas padrão, como, por exemplo, o uso de altas doses de oxigênio em crianças prematuras com membrana hialina.

A despeito desses avanços, crianças não foram beneficiadas com os avanços das pesquisas biomédicas na mesma proporção que adultos. Muitas medicações com potencial uso em crianças e adolescentes não foram testadas em estudos que as envolveram, e essas drogas lhes são prescritas com base no julgamento de médicos que, por falta de alternativa, extrapolam para crianças e adolescentes os resultados obtidos em pesquisas com adultos. Considerando que criança e adolescente não são meras miniaturas de adultos, já que diferem fisiologicamente deles numa miríade de aspectos, a extrapolação baseada na dose de adultos e no peso ou idade das crianças e adolescentes pode ser perigosa e levar a sub ou superdosagem ou a efeitos adversos específicos, não evidentes em adultos.

Além disso algumas condições obviamente ocorrem apenas em crianças, como a prematuridade. De maneira similar, certas doenças genéticas, como fenilcetonúria, se não tratadas a tempo, deixam sequelas graves ou levam à morte. Outras condições, como gripe, certos cânceres e formas de artrite ocorrem tanto em adultos quanto em crianças e adolescentes, mas sua fisiopatologia, severidade, evolução e resposta ao tratamento diferem entre ambos os grupos.

Uma revisão do Physician's Desk Reference de 1991 mostrou que 80% das medicações listadas tinham bulas que não faziam referência a uso em crianças<sup>1-3</sup>. Com base em dados de 1991 a 1997 envolvendo novas drogas, a Food and Drugs Administration (FDA) encontrou que 62% delas não faziam referência a seu uso em crianças<sup>4</sup>. Em 1995, a American Academy of Pediatrics argumentou que esse fato traz um dilema para os pediatras, que frequentemente não tratam crianças e adolescentes com medicações potencialmente benéficas, ou as tratam com medicamentos baseados em estudos com adultos ou em experiências empíricas pontuais<sup>3</sup>. Essas crianças até podem, às vezes, ser

beneficiadas na segunda hipótese, mas também prejudicadas, porque a dosagem da droga utilizada foi ineficaz ou tóxica. Mesmo que tivessem algum benefício, é bem possível que não tenham recebido o tratamento ótimo, porque seus médicos não tinham informações sobre prescrições validadas para essa faixa etária.

Carvalho e colaboradores<sup>5</sup> estudaram as prescrições de 51 pacientes admitidos na Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (Utip) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre julho e agosto de 2002. Foram registrados 747 itens de prescrição, com prevalência de 10,5% para medicamentos não aprovados e 49,5% para não padronizados. O conceito de "não aprovado" (*not approved*) considerou medicamentos não aprovados para usuários em geral, não aprovados para crianças, contraindicados para crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital ou sem dosagem específica para crianças.

O termo "não padronizado" (*off-label*) designou medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula, em relação a faixa etária, dose, frequência, apresentação, via de administração ou indicação para uso em crianças. Esses autores referem que, a partir dos resultados do estudo publicado por Turner e colaboradores<sup>6</sup> sobre eventos adversos causados por medicamentos em pacientes pediátricos internados, é provável que alguns medicamentos classificados como "não aprovados" ou "não padronizados" em seu estudo poderiam ser os agentes determinantes das reações adversas por eles observadas<sup>5</sup>.

Carvalho e colaboradores<sup>7</sup>, revisando 318 itens de prescrição em 61 pacientes (média de 5 itens/paciente), entre julho e agosto de 2011, em hospital terciário no Sul do Brasil, verificaram que apenas 13 foram tratados com medicamentos adequados (21%) e que o uso de drogas não licenciadas teve prevalência de 7,5%, e o das não padronizadas (*off-label*), de 27,7%. Um paciente recebeu 10 medicações não licenciadas ou não padronizadas. A prevalência dos usos não padronizados foi maior nos pacientes mais prematuros e nos mais graves.

Os exemplos citados referem-se a medicamentos, mas diferenças clinicamente importantes podem estender-se a outras áreas. A radioterapia, por exemplo, é capaz de interromper o desenvolvimento tecidual normal em crianças. Estudos atuais evidenciaram aumento dos riscos, tanto de tumores cerebrais quanto de leucemia, atribuíveis à realização de tomografias computadorizadas (TC) na infância. Estima-se que o risco de morte atribuível

a uma única TC de crânio seja de 1 em 1.500 para paciente de 1 ano, e de 1 para 5.000 para paciente de 10 anos em diante<sup>8</sup>.

As instituições que trabalham para expandir as pesquisas envolvendo crianças e adolescentes enfrentam um dilema: por um lado, desejam que crianças e adolescentes se beneficiem com o dramático e acelerado progresso da ciência nos cuidados de sua saúde; por outro, não desejam colocá-las em risco por participarem dessas pesquisas, mesmo sabendo que seu envolvimento pode ser essencial para promover o avanço nos cuidados de sua saúde e em seu bem-estar.

Como chegamos a esse dilema? Como balancear os objetivos potencialmente em conflito? Para responder à primeira pergunta, iniciaremos pela evolução histórica da ética em pesquisas envolvendo seres humanos. Isso pode evidenciar um dos motivos, mas não todos, como veremos adiante.

## Evolução histórica

*Há uma longa história de pesquisas em crianças... mas uma história relativamente curta sobre o controle legal dessa atividade<sup>9</sup>.*

### O “martírio” – até 1947

Como relatam Kipper e Goldim<sup>10</sup>, na história da pesquisa em saúde existem muitos registros de utilização de crianças em diferentes estudos, com e sem benefício direto aos participantes. Edward Jenner desenvolve, em 1796, a vacina contra varíola, utilizando-a em um menino de 8 anos, James Phipps, e posteriormente em seu próprio filho. Em 1885, Louis Pasteur testa sua vacina antirrábica no menino Joseph Meister. Carl Janson, da Suécia, informa, em 1891, que suas pesquisas sobre varíola estavam sendo realizadas em 14 crianças órfãs, apesar de o ideal ser em bezerros. Essa escolha foi feita porque, segundo ele, bezerros eram “muito caros”<sup>10</sup>. Tais declarações causaram grande indignação em vários países, levando a discussões sobre a pertinência dessas pesquisas<sup>10,11</sup>. Mas, em 1896, Albert Neisser anunciou publicamente que havia imunizado três meninas e cinco prostitutas com plasma sanguíneo de pacientes sífilíticos<sup>10</sup>.

Lederer e Grodin<sup>12</sup> observam que os médicos, nessa época, muitas vezes usavam seus próprios filhos, filhos de empregados, de escravos e crianças institucionalizadas como cobaias nos experimentos iniciais de doenças infecciosas e imunizações,

porque crianças eram mais convenientes e não haviam tido contato com as doenças investigadas<sup>10</sup>. Para Sagan, citado pelo Advisory Committee on Human<sup>13</sup>, mesmo nas décadas de 1940 e 1950, o médico era “rei”; nunca lhe ocorria pedir consentimento para nada. Estava no seu ofício e ninguém questionava sua autoridade<sup>10</sup>.

Apesar de muitas controvérsias e algumas tentativas de estabelecer normas e diretrizes éticas para pesquisas com crianças e adolescentes, como a criação da Society for the Prevention of Cruelty to Children de Nova York, por Henry Bergh em 1874, inspirada na American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, de 1866<sup>10,14</sup>; a proposta de lei do senador norte-americano Jacob H. Gallinger, em 1900, que proibia experimentos científicos em indivíduos com menos de 20 anos<sup>10,15</sup>, e a aprovação na Prússia, em 1901, da primeira legislação para ordenar atividades de pesquisa em seres humanos, na qual também eram vetadas pesquisas com crianças<sup>10,16</sup>. Contudo, nenhuma ação pública surtiu o impacto desejado, e a adoção de padrões éticos para o consentimento voluntário só teriam repercussão após a Segunda Guerra Mundial.

### A orfandade terapêutica – 1947-1964

No século XX, em campos de concentração nazistas, prisioneiros raciais, políticos e militares foram postos à disposição dos médicos para todo e qualquer tipo de experimentação. Logo após a Segunda Guerra, nos julgamentos de Nuremberg, vários médicos foram considerados criminosos de guerra. Desses julgamentos resultou, em 1947, o documento conhecido como *Código de Nuremberg*, que estabeleceu preceitos para a realização de pesquisas em seres humanos. O artigo I do código define a condição indispensável para sua realização: *O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento*<sup>17</sup>. Era o início da chamada “orfandade terapêutica”, porque excluiu crianças e adolescentes de participação em pesquisas, dada sua incapacidade legal de consentir.

### Salvaguardas e estímulo à inclusão de crianças – de 1964 aos dias atuais

A partir do *Código de Nuremberg*, surge a ideia do direito a autonomia, que inspirou as diretrizes que se seguiram. Entretanto, a força legal desse documento não foi estabelecida e incorporada imediatamente, e os princípios nele contidos só passaram a integrar as relações pesquisador-participante da

pesquisa com a *Declaração de Helsinki*, redigida em 1964 – esta abriu a possibilidade da participação de menores de idade em projetos de pesquisa em saúde, desde que houvesse consentimento de seu responsável legal e, mais recentemente, assentimento da criança ou do adolescente, na medida de sua capacidade<sup>18</sup>.

Entretanto, apesar desse documento, muitos abusos prosseguiram, e críticos de pesquisas com crianças ganharam novo alento em 1966, com Henry Beecher<sup>19</sup>, que publicou em artigo a revisão de 22 estudos eticamente incorretos, dos quais quatro incluíam crianças. Como se não bastasse, na década de 1970, o público tomou conhecimento do Tuskegee Syphilis Study. As revelações desse estudo contribuíram para a elaboração e aprovação de vários documentos oficiais nos Estados Unidos, como o National Research Act (1974), com a criação dos Institutional Review Boards (IRBs); o Relatório Belmont (1978), marcando o início do principialismo bioético; o Research Involving Children (1983); e, finalmente, o Children's Health Act (2000)<sup>20</sup>, com proteções adicionais às crianças participantes de pesquisas.

Nos documentos oficiais do Brasil, a Resolução 1/1988 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)<sup>21</sup> estabelecia que, quando existir capacidade de compreensão, deve-se também obter a anuência dos indivíduos (menores de 18 anos), além do consentimento de seu representante legal. A Resolução 41/1995 do Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente<sup>22</sup> institui o direito de crianças e adolescentes não serem objetos de ensaio clínico, provas diagnósticas e terapêuticas sem consentimento informado de seus pais ou responsáveis, e o seu próprio, desde que tenha discernimento para tal. A Resolução CNS 196/1996<sup>23</sup> estabelecia que crianças e adolescentes têm o direito de serem *informados*, no limite de sua capacidade – embora sem que possam tomar parte no processo de consentimento propriamente dito –, e que o consentimento para sua participação em pesquisa deve ser dado por seus representantes legais.

Pela Resolução CNS 251/1997<sup>24</sup>, crianças e adolescentes puderam participar mais ativamente do processo de consentimento informado, na medida de sua capacidade. Já a Resolução CNS 466/2012 estabelece que, em pesquisas cujos convidados sejam crianças, *deverá haver justificativa clara de sua escolha, especificada no protocolo e aprovada pelo CEP, e pela Conep, quando pertinente*<sup>25</sup>. Nesses casos, deverão ser cumpridas as etapas do esclarecimento e do consentimento livre e esclarecido, por

meio dos representantes legais dos convidados a participar da pesquisa, preservado o direito de informação desses, no limite de sua capacidade.

As diretrizes internacionais do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (Cioms), de 1993, dedicam um item específico à pesquisa em crianças. Da diretriz 5, podem-se destacar três itens: 1) *os pais ou representantes legais devem dar consentimento por procuração*; 2) *o consentimento de cada criança deve ser obtido na medida de sua capacidade*; 3) *a recusa da criança em participar da pesquisa deve sempre ser respeitada, a menos que, de acordo com o protocolo de pesquisa, a terapia que a criança receberá não tenha nenhuma alternativa medicamente aceitável*<sup>26</sup>.

Em maio de 1996 foi publicado um conjunto de normas e diretrizes éticas e científicas para o desenho, condução, registros e divulgação de estudos clínicos, denominado “As boas práticas clínicas”<sup>27</sup>, seguidas em março de 2005 pelas “Boas práticas clínicas: documento das Américas”<sup>28</sup>. Essas normas são resultado da globalização dos ensaios clínicos e têm por objetivo estabelecer padrões uniformes para facilitar a aceitação pelas autoridades regulatórias de dados obtidos em estudos clínicos conduzidos de acordo com os princípios éticos originados pela *Declaração de Helsinki* e consistentes com as boas práticas clínicas e as exigências regulatórias. Todas as pesquisas multicêntricas, a partir da publicação desses documentos, devem seguir suas normas e diretrizes.

O objetivo desse relato foi mostrar que a pesquisa envolvendo crianças apresentou vários enfoques ao longo de sua história. Num primeiro período, havia total liberalidade, inclusive não se reconhecendo o respeito à dignidade das crianças como pessoas. Em resposta a isso, as legislações que se seguiram ao longo do século XX proibiram a participação de crianças em atividades de pesquisas, o que as excluiu de muitos dos benefícios proporcionados pelo avanço da ciência. Atualmente, pesquisas com crianças e adolescentes estão sendo autorizadas, porém com salvaguardas, porque seria injusto não permitir sua realização, excluindo-os dos benefícios delas advindos.

### Necessidades e desafios em pesquisas clínicas envolvendo crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes são órfãos terapêuticos por várias razões. Entretanto, o princípio de justiça determina que indivíduos, grupos ou



comunidades não devem ser injustamente incluídos em projetos de pesquisa, mas também não devem ser injustamente excluídos de participar e de usufruir dos potenciais benefícios resultantes das pesquisas. Tal exclusão constitui omissão em tratá-los com justiça. Considerações sobre equidade e justiça é que devem definir os critérios de inclusão ou exclusão<sup>29</sup>.

Pesquisa clínica com crianças e adolescentes é mais desafiadora do que pesquisa com adultos. Os desafios incluem aspectos éticos e legais, aspectos técnicos e aspectos econômicos. Contudo, mesmo diante de todas as dificuldades, essas pesquisas são necessárias e possíveis. Muitas delas já foram iniciadas, seja em resposta às demandas de pediatras ou advogados de grupos familiares, seja por iniciativas de instituições reguladoras ou por legislação, fato que está forçando a evolução do contexto regulatório atual, em busca de solução para balancear os objetivos potencialmente em conflito. Tais iniciativas respaldam-se no artigo 13 da *Declaração de Helsinki – Às populações insuficientemente representadas nas investigações médicas deverá ser proporcionado acesso apropriado a essa participação*<sup>18</sup> – e no princípio da equidade, que constitui um imperativo ético, legal e moral<sup>30</sup>. Os desafios podem ser analisados com base em diferentes perspectivas, como se apresenta a seguir.

### Aspectos éticos e legais

Os aspectos éticos e legais abrangem a complexidade do processo de obtenção da anuência dos pais e assentimento da criança e o desafio, para o participante, de entender e se conduzir de acordo com as diretrizes éticas e os regulamentos de proteção especial. Some-se a isso a falta de familiaridade das companhias com as necessidades clínicas, éticas e regulatórias dos estudos em pediatria, bem como sua preocupação com as consequências legais de experiências adversas em pesquisas envolvendo crianças.

### Aspectos técnicos

A farmacoterapia de crianças e a de adultos diferem em vários aspectos, razão pela qual estudos com crianças são necessários para assegurar sua segurança e efetividade. Eles incluem: 1) formulações adequadas à idade, que permitam uma acurada, segura e palatável administração, para um universo de crianças com grande variação no peso e nas características do desenvolvimento; 2) adequação das medicações às variações de distribuição e eliminação pelo corpo, dependentes da

idade e do desenvolvimento (farmacocinética); 3) adequação às mudanças dependentes da idade e do desenvolvimento na resposta às medicações (farmacodinâmica); 4) adequação às variações dependentes da idade e do desenvolvimento nas reações adversas às medicações, tanto a curto quanto longo prazo; 5) doenças pediátricas específicas e necessidade de desenvolvimento de medicações específicas<sup>31</sup>.

Além disso, os aspectos técnicos abrangem necessidades como: número relativamente maior de crianças com problemas médicos sérios para justificar o estudo; avaliação apropriada do desfecho para diferentes idades; adaptações nos procedimentos e ambientes da pesquisa, a fim de acomodar diferentes níveis de desenvolvimento físico, cognitivo e emocional das crianças; revisores e pesquisadores especializados nas diferentes áreas da saúde de crianças e na variabilidade do desenvolvimento normal das crianças, e qualificados para realizar os procedimentos apropriados à idade dos participantes; infraestrutura adequada do centro de pesquisas; técnicas especiais para pequenos volumes de coletas de dados.

### Aspectos econômicos

A perspectiva econômica engloba os aspectos relatados a seguir. Crianças representam menor interesse comercial que adultos. Em muitos casos, os patrocinadores nunca conseguirão recuperar os montantes investidos no desenvolvimento de medicações, especialmente para doenças mais raras. Mesmo quando se trata de doenças mais comuns, o número de potenciais participantes pode ser pequeno, necessitando de estudos em vários centros, o que implicaria aumento dos custos com a logística e as coordenações. Os custos aumentam porque se requer mais tempo por paciente. As crescentes prescrições de muitos medicamentos não padronizados diminuem o incentivo para a indústria investir. Um estudo pediátrico pode estender-se por muito tempo, prolongando o processo de aprovação. O custo da pesquisa é excessivo, comparado com o tamanho do mercado potencial. Não existe pressão ou estímulo por parte dos órgãos oficiais.

Nos EUA, pesquisas envolvendo crianças devem estar de acordo com a política e as diretrizes dos National Institutes of Health (NIH)<sup>32</sup>, segundo as quais crianças têm de ser incluídas em todas as pesquisas conduzidas ou financiadas por essa organização, a não ser que haja razões impeditivas claras para não fazê-lo. Por isso, as propostas de pesquisas devem descrever planos para a inclusão de crianças

ou conter uma justificativa aceitável para excluí-las, de acordo com o Code of Federal Regulations (CFR 45 part 46 subpart D)<sup>33</sup>. No Reino Unido, o Royal College of Paediatrics and Child Health's<sup>34</sup> revisou, em 2000, suas diretrizes de 1980, e o Canadá o fez em 2014, com o Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans (TCPS 2)<sup>29</sup>. Esses documentos são a base de nossas reflexões a seguir.

### Contexto regulatório atual: à procura da virtude

Os princípios gerais do contexto regulatório atual poderão se tornar mais compreensíveis mediante a apresentação, em forma de resumo, de seus principais argumentos, extraídos de Field e Behrman<sup>31</sup>:

- Um sistema robusto de proteção dos participantes de projetos de pesquisas em geral deve servir de fundamento para o caso específico da proteção de crianças e adolescentes participantes de projetos de pesquisa, considerando que eles, pelas vulnerabilidades inerentes à sua imaturidade, necessitam de proteção adicional, além daquela oferecida a adultos capazes. Esse princípio fundamenta todos os demais;
- O desenho da pesquisa deve contemplar o desenvolvimento físico, cognitivo, emocional e social da criança e do adolescente, e a proteção oferecida aos participantes da pesquisa tem de ser apropriada ao seu estágio de desenvolvimento;
- Ênfase especial deve ser dada à proteção contra danos causados por procedimentos e tratamentos médicos padrão baseados em pesquisas com adultos e não validados para essas faixas etárias. Contudo, exceto quando impossível e não razoável, pesquisas com animais ou adultos devem anteceder estudos com crianças, para minimizar os riscos;
- Pesquisas bem desenhadas e bem executadas são essenciais para melhorar a saúde de futuras crianças – e futuros adultos. Portanto, devem ser encorajadas e patrocinadas, e recursos e atenção adicionais têm de ser oferecidos à busca de padrões éticos e legais para a proteção dos participantes;
- O sistema de proteção de crianças e adolescentes em projetos de pesquisa, como provedor dessa proteção, não deve impedir, sem justificativa razoável, estudos que possam beneficiá-las.

Crianças e adolescentes não são adultos em miniatura. Eles têm um conjunto de interesses adicionais e específicos, e nenhum subgrupo deve ser indevidamente prejudicado por participar ou por ser excluído de pesquisas;

- A execução efetiva de políticas de proteção para crianças e adolescentes requer apropriada *expertise* na saúde dessas faixas etárias, em todas as fases do desenho, revisão e condução da pesquisa. Essa especialização engloba o conhecimento da psicologia e do desenvolvimento da criança e do adolescente, assim como a consciência das necessidades científicas, psicossociais e éticas específicas dessas faixas etárias e dos desafios que lhes são próprios, nos cuidados clínicos e de pesquisas;
- Pesquisas com crianças só deverão ocorrer se essas investigações não puderem ser feitas com adultos capazes;
- Todos os responsáveis por pesquisas envolvendo crianças e adolescentes têm de conhecer não só os quesitos éticos considerados relevantes para conduzir tais estudos, mas também a proteção especial a ser oferecida, devendo ser assessorados por profissionais com *expertise* no cuidado de pessoas nessas faixas etárias. Em certos casos, os padrões éticos impedirão pesquisas que em princípio seriam desejáveis;
- O grau de benefícios resultantes da pesquisa deve ser comparado com os riscos de danos, bem como de desconfortos ou dor – a relação risco-benefício;
- Pesquisas que envolvem crianças e que não lhes trazem benefícios diretos (não terapêuticas) não são necessariamente incorretas ou ilegais do ponto de vista ético;
- O consentimento livre e esclarecido deve ser obtido do participante ou de seu representante legal, e o assentimento ou não da criança só ocorrerá quando ela tiver discernimento para tal.

### Riscos

Categorizar, avaliar e pesar os riscos de uma proposta de estudo com crianças e adolescentes está entre as mais desafiadoras e subjetivas tarefas para quem revisa protocolos de pesquisa. Field e Behrman definem risco mínimo como *aquele no qual a probabilidade e magnitude do dano ou desconforto possível de ser previsto na pesquisa não são maiores do que o comumente encontrado na*

vida diária ou durante exames e testes físicos ou psicológicos rotineiros<sup>31</sup>. Sem dúvida, esse padrão resultará em pesquisas diferentes entre si na interpretação, a qual dependerá dos respectivos lugares desses estudos e seus comitês de ética em pesquisa. Em todos os documentos aqui analisados, rejeita-se veementemente a ideia de que o risco mínimo possa ser maior que aqueles aos quais crianças já estão sujeitas em seu dia a dia.

Quanto ao risco, são estabelecidas cinco categorias de projetos nos quais a participação de crianças pode ser aprovada:

- Pesquisas que não implicam risco maior que o mínimo para a criança;
- Pesquisas envolvendo risco maior que o mínimo, nas quais a) esse risco é justificado pelos possíveis benefícios previstos aos participantes e b) a relação risco-benefício é no mínimo tão favorável quanto a apresentada pelas abordagens alternativas existentes;
- Pesquisas com risco maior que o mínimo e sem previsão de benefícios aos participantes, porém nas quais a) esse risco representa apenas um pequeno aumento em relação ao risco mínimo, b) estão envolvidas experiências comparáveis àquelas inerentes às condições médicas, dentárias, fisiológicas, sociais ou educacionais e c) o resultado é capaz de gerar saber generalizável e de importância vital para o conhecimento acerca da desordem ou condição das crianças;
- Pesquisas normalmente não aprováveis, porém nas quais o comitê de ética, em âmbito local e/ou nacional, determina que apresentem oportunidade de entender, prevenir e aliviar um grave problema que afeta a saúde ou o bem-estar de crianças, e que devem conduzidas de acordo com os princípios éticos;
- Pesquisas envolvendo alto risco, aprováveis somente quando o procedimento é necessário ao tratamento, como biópsias, coleta de sangue arterial.

A legislação norte-americana permite a aprovação de pesquisa que envolve um pequeno aumento acima do risco mínimo e sem benefício direto ao participante, quando esse apresenta uma “desordem” ou “condição”. Esses termos devem ser interpretados como referentes a uma característica física, psicológica, social ou do desenvolvimento neurológico que um conjunto de evidências clínicas e científicas estabeleceu como prejudicial à saúde e ao bem-estar da criança ou potencializadora do risco de evolução para um problema de saúde no futuro.

Recomenda-se que, na avaliação de potenciais danos ou desconfortos resultantes da inclusão de crianças na pesquisa, pesquisadores e revisores: 1) interpretem o risco mínimo com base nas experiências comuns do cotidiano da média das crianças saudáveis e normais; 2) atentem para a equivalência entre os potenciais danos e desconfortos previstos na pesquisa e os danos e desconfortos comuns à média de crianças normais e saudáveis, em sua vida diária ou durante experiências em exames ou testes físicos ou psicológicos de rotina; 3) considerem os riscos de danos ou desconfortos conforme as idades das crianças que serão incluídas nas pesquisas; 4) obtenham, além da probabilidade, a duração e a magnitude dos potenciais danos ou desconfortos ao determinar o nível dos riscos.

Zago<sup>35</sup> argumenta que, para crianças e adolescentes saudáveis, não se prevê possibilidade de permissão jurídica para participarem de projetos de pesquisa no Brasil, ante a clara determinação legal de que a saúde, o bem-estar, o desenvolvimento e a segurança das crianças e adolescentes constituem proteções integrantes do núcleo duro dos direitos humanos fundamentais, cujo respeito se exige com prontidão e celeridade.

### Consentimento livre e esclarecido

Para Goldim, a definição mais aceita de consentimento informado refere-se ao *processo no qual a pessoa recebe uma explicação minuciosa sobre o procedimento, compreende a informação, atua voluntariamente, é capaz para agir e, finalmente, consente ou não com a participação*<sup>36</sup>. De acordo com o artigo 12 da *Convenção sobre os Direitos da Criança*, adotada pela ONU,

*(...) os países-membros devem assegurar à criança apta a formular seus próprios pontos de vista o direito de expressá-los livremente em todas as questões que a afetam, e deve ser dado o devido valor a esses pontos de vista, de acordo com a idade e maturidade, e, para esse propósito, a criança deve ter o direito de ser ouvida*<sup>37</sup>.

Lundy<sup>38</sup> considera que o ponto central do artigo 12 está em assegurar às crianças o usufruto de seus direitos e que a comunidade de pesquisadores deve demonstrar na prática o compromisso ativo de incluir crianças na pesquisa, não como opção dos adultos, mas como imperativo legal, por tratar-se de um direito das crianças. O conceito de permissão dos pais e de assentimento da criança foi desenvolvido,



nos textos legais, como padrão para pesquisas eticamente corretas envolvendo crianças. Entretanto, ninguém substitui a própria pessoa, o que agrega responsabilidades a todos os envolvidos no projeto de pesquisa, extensivas à sociedade e ao Estado.

Foreman, citado por Goldim<sup>36</sup> propôs em 1999 a “regra da família”, que recomenda a participação ativa, tanto da criança quanto de seus familiares, na obtenção do consentimento informado. O bom equilíbrio entre a participação da criança, ou do adolescente, em conjunto com seus responsáveis legais, mesmo sabendo que esses últimos podem estar sob forte estresse e pressionados pelo tempo, parece ser a melhor estratégia para resguardar as características morais e legais necessárias à adequação ética do consentimento informado a essas faixas etárias.

A participação ativa no processo de consentimento informado tem sido questão das mais difíceis e controversas na ética aplicada à pesquisa em crianças e adolescentes. Exige técnica e arte... e, como não?, paciência. O importante é reconhecer que as crianças e adolescentes têm dignidade, independentemente da faixa etária, do grau de capacidade ou de autonomia. Para garantir que a participação da criança na pesquisa seja voluntária, Zigaud e colaboradores<sup>39</sup> descrevem as estratégias de abordagem com base nas necessidades, no processo de desenvolvimento e nas características individuais das crianças.

O envolvimento das crianças nas discussões e decisões sobre sua inclusão em projeto de pesquisa implica respeitar sua maturidade emergente, prepará-las para a participação na pesquisa, dando-lhes oportunidade de expressar suas concordâncias e objeções e, possivelmente, de influir naquilo que lhes desagrade. E, mais importante, exige adequar o processo ao estágio de desenvolvimento biopsicossocial das crianças, o que permitirá validar moralmente sua participação.

### Pagamento relativo à participação na pesquisa

A Resolução CNS 466/2012<sup>25</sup> prevê duas formas de pagamento aos participantes de pesquisa: 1) indenização, isto é, cobertura material para reparação de dano causado pela pesquisa ao participante, e 2) ressarcimento, ou seja, compensação material referente apenas a despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessária. Os padrões éticos de participação na pesquisa exigem que a aceitação em ser participante deve ser dada

livremente, isto é, a pessoa não pode ser coagida ou indevidamente influenciada por pressões psicológicas, financeiras ou de outra natureza.

Neste artigo, entretanto, as pessoas que participam dos experimentos são denominadas “participantes”, uma vez que reconhecemos que seu papel nas pesquisas passou de sujeito passivo a agente ativo, o que resulta em questionamentos sobre o direito a remuneração<sup>25</sup>.

### Papéis e responsabilidades

Vamos nos ocupar aqui daqueles que conduzem, revisam, regulam, estimulam e financiam a pesquisa, embora concordemos que o papel central dos pais deve ser reconhecido e respeitado. Para promover e continuar o processo inicial de permissão dos pais para a participação dos filhos nas pesquisas, investigadores, o comitê de ética em pesquisa (CEP) e instituições de pesquisa podem apoiá-los no cumprimento de suas responsabilidades, ajudando-os, assim, a sentir que fizeram o melhor por seus filhos.

### Pesquisadores

*Para preservar a confiança da população em geral, a comunidade científica deve superar uma cultura de obediência... deve aspirar uma cultura de consciência... em que façamos as coisas certas não porque somos obrigados a isso, mas simplesmente por ser a coisa certa a fazer...*<sup>40</sup>

O pesquisador tem a responsabilidade final de garantir a segurança, os direitos e o bem-estar dos participantes do estudo. Em vários graus, a instituição de pesquisa, o patrocinador e os responsáveis por controlar a realização do estudo devem entender que o sucesso do pesquisador em atender às suas responsabilidades depende significativamente do suporte administrativo, financeiro, educacional e de infraestrutura.

Segundo Beecher, *além do conhecimento e observância das normas e diretrizes pelos participantes da pesquisa, a proteção mais confiável é assegurada pela presença de pesquisador inteligente, informado, consciencioso, empático e responsável*<sup>41</sup>. Para Pellegrino<sup>42</sup>, essa afirmação de Beecher serve para definir os traços de caráter do pesquisador moralmente responsável. As responsabilidades específicas do pesquisador na condução de pesquisas com crianças e adolescentes consistem em:

- Adquirir e manter treinamento, credenciais e habilidades específicos para realizar ou supervisionar todos os procedimentos clínicos e de pesquisa necessários;
- Adquirir e manter conhecimento e treinamento apropriados para atender a todos os pré-requisitos dos regulamentos e da ética;
- Assegurar que o processo de permissão segura dos pais e assentimento da criança ou do adolescente esteja de acordo com os padrões regulatórios e éticos, e que esses padrões sejam efetivos e ativos ao longo de toda a pesquisa;
- Comunicar-se com as crianças e adolescentes participantes da pesquisa de modo apropriado ao seu desenvolvimento – e também orientar seus pais – sobre o que se pode esperar durante o andamento da pesquisa.

### CEP e instituição de pesquisa

Cabe a essas instituições:

- Educar os membros do CEP e, quando necessário, os consultores pediátricos a respeito dos padrões éticos, legais e científicos para aprovar pesquisas envolvendo crianças e adolescentes e realizar sua adequada interpretação;
- Educar pesquisadores que conduzem estudos envolvendo crianças e adolescentes acerca de suas específicas responsabilidades éticas, legais e científicas;
- Aplicar padrões éticos e regulatórios à revisão e aprovação, inicial e continuada, de protocolos de pesquisa, incluindo cuidadosa avaliação e categorização dos riscos;
- Providenciar que pessoas com adequada especialização em saúde e pesquisas com crianças avaliem os protocolos e verificar se as pessoas que conduzirão o estudo também contam com essa *expertise*;
- Disponibilizar materiais e recursos em pesquisas com crianças, incluindo informações sobre a ética nessas pesquisas em *sites* e programas educacionais;
- Fazer avaliações para orientar melhorias no desempenho do CEP em avaliar e monitorar pesquisas envolvendo crianças;
- Desenvolver políticas específicas e diretrizes para tópicos importantes, com orientações adicionais aos membros do CEP e aos pesquisadores.

### Órgãos reguladores

Nos países onde existem normas e diretrizes de proteção especial para pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, os órgãos reguladores têm-se ocupado mais em fiscalizar a aplicação dessas políticas, disponibilizando documentos compreensíveis, consistentes e periodicamente revisados sobre a interpretação e aplicação dessas diretivas. Os países que ainda não as possuem deveriam providenciá-las urgentemente, uma vez que, como na norma brasileira, não bastam o consentimento livre e esclarecido por delegação dos responsáveis e o eventual assentimento do participante. Faltam vários itens de proteção especial, tornando quase impossível a proteção da confidencialidade de crianças e adolescentes.

Os órgãos federais responsáveis pela saúde da população e pelo desenvolvimento de tecnologias para protegê-la devem empenhar-se em elaborar normas especialmente destinadas à proteção dos vulneráveis, além de financiar e estimular pesquisas específicas com esses grupos – órfãos terapêuticos.

Ademais, é importante haver suficiente número de pesquisadores devidamente preparados para elaborar e conduzir estudo válido e eticamente correto. Esse papel poderia ser compartilhado entre as instituições de ensino superior, especialmente em programas de residência médica em pediatria, nos quais conceitos básicos de pesquisa clínica poderiam desenvolver o espírito crítico necessário à sensibilização dos médicos para a problemática atual. A exemplo do que ocorre nos EUA, a parceria entre a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) pode ser produtiva, seja na verificação da realidade sobre o uso de medicamentos em crianças e adolescentes no Brasil, seja na elaboração de estratégias para minimizar os problemas conhecidos. Com isso, à SBP não caberia apenas o desconfortável papel de crítica do uso de medicamentos não padronizados ou não liberados para crianças, mas também o de protagonista da saúde e bem-estar dessa população.

O movimento voltado para a realização de pesquisas multinacionais, que reflete questões como a dificuldade no recrutamento de participantes, o custo das pesquisas e o rigor das normas atuais para sua realização, deveria ser bem recebido no Brasil.

O artigo 35 da *Declaração de Helsinki* recomenda que todo ensaio clínico seja registrado numa base de dados de acesso público, antes de iniciar o recrutamento do primeiro participante, e o artigo 36<sup>18</sup> determina que pesquisadores, autores,

patrocinadores, revisores e editores têm obrigações éticas quanto à publicação e disseminação dos resultados. Apesar disso, Shamliyan e Kane<sup>43</sup> referem que muitas pesquisas com crianças não são concluídas (28%), que somente 29% dos estudos concluídos são publicados e que os resultados não estão disponíveis em mais da metade deles. O registro e a notificação dos resultados deveriam ser mandatórios para todas as pesquisas envolvendo crianças.

### Considerações finais

Raros são os contextos em que a hierarquização dos princípios bioéticos de beneficência, não maleficência, justiça e respeito à pessoa humana perpassa todas as decisões quanto nas pesquisas clínicas envolvendo crianças e adolescentes. Para começar, apresenta-se o dilema de como beneficiá-las com os avanços da ciência e da tecnologia, mas ao mesmo tempo protegê-las em sua vulnerabilidade. Em paralelo, surgem outras questões: como evitar os riscos e danos decorrentes do uso ou da ineficácia da dosagem de medicamentos validados para adultos? Como obter consentimento moralmente válido de seres humanos cuja autonomia está em desenvolvimento, evitando sua injusta exclusão como participante de pesquisas clínicas?

A proteção especial do grupo vulnerável constituído por crianças e adolescentes é necessária para evitar abusos ocorridos no passado (e que ainda acontecem em muitas pesquisas clínicas). Mas essa proteção pode resultar em orfandade

terapêutica para muitos agravos da saúde dessa população, uma vez que, ou é tratada, muitas vezes de modo perigoso ou ineficaz, com procedimentos baseados em dados obtidos para adultos, ou é excluída do tratamento. As instituições, preocupadas com esse dilema, já conseguiram elaborar marcos regulatórios aceitáveis para balancear os interesses em conflito, apoiados em um sistema normativo robusto de proteção dos seres humanos envolvidos em pesquisas clínicas.

Além da especialização requerida de patrocinadores, pesquisadores, CEP, instituição de pesquisa e órgãos reguladores na proteção e cuidados desse grupo vulnerável, exigem-se estímulo e/ou financiamento dos órgãos públicos para pesquisas com crianças e adolescentes, diante dos requisitos éticos e regulatórios, das dificuldades técnicas e da falta de interesse econômico da indústria. A participação em estudos multicêntricos é um dos caminhos sugeridos.

Às instituições de ensino cabe o papel de capacitar profissionais para enfrentar esses desafios. Às instituições de classe, como a SBP, além do papel de advogada das crianças, cumpre a tarefa de ser protagonista de um futuro melhor para elas. É preciso reconhecer que, em razão da enorme falta de dados disponíveis, existe um vácuo entre o que se fez, o que se faz e o que é preciso fazer, em termos de medicações para crianças e adolescentes. O mais preocupante é que, aparentemente, quanto menor e quanto mais doente for a criança, maior será sua orfandade terapêutica.

### Referências

1. Wilson JT. Pragmatic assessment of medicines available for young children and pregnant or breast-feeding women. In: Morselli P, Garattini S, Sereni F, editors. Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology. New York: Raven Press; 1975. p. 411-21.
2. Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. Clin Pharmacokinet. 1992;23(1):1-9.
3. Committee on Drugs [American Academy of Pediatrics]. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. Pediatrics. 1995;95(2):286-94.
4. Steinbrook R. Testing medications in children. N Engl J Med. 2002;110(2):364-70.
5. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. J. Pediatr. 2003;79(5):397-402.
6. Turner S, Longwoth A, Nunn AJ, Chonaara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. BMJ. 1998;316(7128):343-5.
7. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Júnior M, Procianny RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. J Pediatr. 2012;88(6):465-70.
8. Reis MC. Tomografia de crânio no traumatismo craniano. Recomendações. Atualização de condutas em pediatria. Departamentos Científicos da SPSP – gestão 2013-2016. set 2014;70:6-10.
9. Glantz LH. The law of human experimentation with children. In: Grodin MA, Glantz LH, editors. Children as research subjects: science, ethics, and law. New York: Oxford University Press; 1994. p. 103-30, p. 103.

10. Kipper DJ, Goldim JR. A pesquisa em crianças e adolescentes. *J Pediatr*. 1999;75(4):211-2.
11. Baker R. A theory of international bioethics: the negotiable and the non-negotiable. *Kennedy Inst Ethics J*. 1988;8(3):233-74.
12. Lederer SE, Grodin MA. Historical overview: pediatric experimentation. In: Grodin MA, Glantz LH, editors. *Children as research subjects: science, ethics, and law*. New York: Oxford University Press; 1994. p. 3-24.
13. Sagan L. *Apud* Advisory Committee on Human Radiation Experiments. Final Report. Washington/ New York: US Government Printing Office/Oxford University Press; 1995. p. 83.
14. Goldim JR. Pesquisa em crianças e adolescentes. [Internet]. 1998 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/crisesq.htm>
15. Lederer SE. Subjected to science: human experimentation in America before the Second World War. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997. p. 20, 132, 143-6.
16. Capron AM. Human experimentation. In: Veatch RM, editor. *Medical ethics*. 2ª ed. Boston: Jones and Bartlett; 1997. p. 135-84, p. 137.
17. Organização das Nações Unidas. Código de Nuremberg. [Internet]. 1949 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>
18. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. [s.d.] [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>
19. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med*. 1966;274(24):1354-60.
20. Children's Health Act. [Internet]. 3 fev 2014 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1RQmmyc>
21. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988. Resolve aprovar as normas de pesquisa em saúde. *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 10713-8, 14 jun 1988.
22. Brasil. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Resolução nº 41, de 13 de outubro de 1995. Resolve aprovar em sua íntegra o texto oriundo da Sociedade Brasileira de Pediatria, relativo aos Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizados. *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 16319-20, 17 out 1995.
23. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Resolve aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 21082-5, 16 out 1996.
24. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Resolve aprovar as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. [Internet]. 1997 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251\\_07\\_08\\_1997.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html)
25. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Resolve aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. Brasília, p. 59, 13 jun 2013. Seção 1.
26. Council for International Organizations of Medical Sciences. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Cioms/WHO; 1993.
27. Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia. As boas práticas clínicas. [Internet]. [s.d.] [acesso 4 abr 2015]. Disponível: <http://pesquisaoncologia.com.br/as-boas-praticas-clinicas>
28. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: documento das Américas. [Internet]. [s.l.]: Opa/Esritório Regional para as Américas da OMS; [s.d.] [acesso 26 fev 2016]. Disponível: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_america.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_america.pdf)
29. Canada (Government). Secretariat on Responsible Conduct of Research. Launch of the revised version of the 2nd edition of the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans, or "TCPS 2 (2014)". Panel on Research Ethics. [Internet]. Ottawa; 18 dez 2014 [acesso 26 fev 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1SMLDfc>
30. Harcourt D, Sargeant J. The Challenges of conducting ethical research with children. *Edu Inq*. 2011;2(3):421-6.
31. Field MJ, Behrman RE (US Institute of Medicine. Committee on Clinical Research Involving Children). *Ethical conduct of clinical research involving children*. Washington: National Academies Press; 2004.
32. National Institutes of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. [Internet]. 3 jun 1998 [acesso 20 abr 2015]. Disponível: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>
33. US Department of Health & Human Services. Code of Federal Regulations. [Internet]. 2009 [acesso 20 abr 2015]. Disponível: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>
34. Royal College of Paediatrics and Child Health. Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conducts of medical research involving children. *Arch Dis Child*. 2000;82:177-82.
35. Zago LMAK. Aspectos jurídicos da pesquisa científica envolvendo crianças e adolescentes. [Internet]. In: *Simpósio Sobre Pesquisa Clínica em Crianças e Adolescentes*; 15 out 2009. [acesso 20 abr 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1RyRHmg>
36. Goldim JR. Consentimento informado em crianças e adolescentes. [Internet]. 2000 [acesso 20 abr 2015]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/conscria.htm>
37. United Nations Children's Fund (Unicef). Rights under the Convention on the Rights of the Child. [Internet]. 7 ago 2014 [acesso 20 abr 2015]. Disponível: [http://www.unicef.org/crc/index\\_30177.html](http://www.unicef.org/crc/index_30177.html)
38. Lundy L. "Voice" is not enough: conceptualising Article 12 of the United Nations Convention on the Rights of the Child. *Br Educ Res J*. 2007;33(6):927-42.

39. Sigaud CHS, Rezende MA, Veríssimo MDLOR, Ribeiro MO, Montes DC, Piccolo J *et al.* Aspectos éticos e estratégias para a participação voluntária da criança em pesquisa. Rev Esc Enferm USP. [Internet]. 2009 [acesso 20 abr 2015];43(Esp 2):1342-6. Disponível: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43nspe2/a34v43s2.pdf>
40. Koski G. Letter to OHRP Staff re: compliance oversight procedures. [Internet]. Rockville; 4 dez 2000 [acesso 28 fev 2015]. Disponível: <http://1.usa.gov/1MhXZFr>
41. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966;274(24):367-72.
42. Pellegrino ED. Character and the ethical conduct of research. Account Res. 1992;2(1):1-11.
43. Shamliyan T, Kane RL. Clinical research involving children: registration, completeness, and publication. Pediatrics. 2012;129(5):e1291-300.

Recebido: 10.8.2015

Revisado: 3.2.2016

Aprovado: 20.2.2016