

# Provisión del medicamento post-estúdio em el caso de enfermedades raras: conflito ético

Sueli Gandolfi Dallari

## Resumen

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.

## Resumo

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

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.

## 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, enfermedades raras y ética

La obligación de ofrecer el medicamento que se reveló ventajoso en exámenes clínicos a todos aquellos que participaron del estudio –en la medida en que necesitaban consumirlos, otorgándoseles de manera gratuita– es todavía hoy uno de los temas que provocan mayor discusión entre los interesados. Y tal vez el aspecto más controvertido de la cuestión sea aquel relacionado con la ética.

Unos argumentan que los participantes de la investigación ya fueron en cierta manera beneficiados por los cuidados especiales que les fueron dispensados y, otros, que no es justo “usar” a los participantes para desarrollar el medicamento y después hacerlos comprar ese medicamento que no habría sido desarrollado sin su contribución. Y la disputa se acrecienta cuando el medicamento en cuestión es una droga huérfana, destinada al tratamiento de una enfermedad rara.

Para intentar encontrar una respuesta ética adecuada, es conveniente examinar inicialmente los términos del problema. Así, no existe un concepto estandarizado internacionalmente al respecto de cuales sean las enfermedades raras o drogas huérfanas. En general, son dos los criterios empleados para definir si un medicamento es huérfano: a) epidemiológico –prevalencia o incidencia de la enfermedad en una población; b) económico –presunción de no rentabilidad del medicamento destinado al tratamiento, por la baja demanda<sup>1</sup>.

La legislación estadounidense de 1983 definió como enfermedad rara a aquella *que afecta menos de 200.000 personas en los Estados Unidos, o afecta más de 200.000 personas en los Estados Unidos, pero para el cual no existe expectativa razonable de que el costo de desarrollo y colocación en el mercado estadounidense de una droga para esa enfermedad o condición sea recuperada por las ventas de esas drogas en el país*<sup>2</sup>.

Ya el comité para Productos Medicinales huérfanos (Comp) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), creada en el año 2000, define como “medicamento huérfano” a aquel destinado a tratar enfermedades graves que afectan a menos de 5 en cada 10.000 personas en la Unión Europea<sup>3</sup>. Y, en Brasil, tanto la Política Nacional de Atención Integral a las Personas con Enfermedades Raras, instituida por el Ministerio de Salud mediante la Ordenanza 199/2014, cuanto al Proyecto de Ley del Senado Federal 530/2013, destinado a instaurar la Política Nacional para Enfermedades Raras en el ámbito del

sistema público de salud, consideran enfermedad rara aquella cuya prevalencia no exceda los 65 casos por 100.000 habitantes<sup>4</sup> y medicamento huérfano, *al medicamento o inmunobiológico destinado específicamente al tratamiento de la enfermedad rara, que, para efectos de la Ley, es aquella cuya prevalencia no exceda el sesenta y cinco por ciento de los casos por cien mil habitantes*<sup>5</sup>.

Considerando los criterios epistemológicos especificados más arriba, es preciso señalar que, en este artículo, enfermedades raras no son comprendidas como enfermedades descuidadas, o enfermedades tropicales descuidadas, las cuales, conforme a los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), citados por Oliveira y colaboradores, corresponden a un grupo de enfermedades infecciosas que afectan poblaciones de baja renta en los trópicos: malaria, leishmaniasis, esquistosomiasis, oncocercosis, filariasis Linfática, mal de Chagas, tripanosomiasis africana, lepra, dengue, úlcera de Buruli, cisticercosis, equinococosis, buba, rabia, tracomia y algunas helmintiasis transmitidas por el suelo (*Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y ancilostomiasis)<sup>6</sup>. Aún afectando extensos contingentes poblacionales, las enfermedades descuidadas no son vistas como lucrativas por la industria farmacéutica y, en consecuencia, no despiertan su interés, pues son consideradas poco rentables por ser prevalentes en naciones pobres<sup>7</sup>.

Prosiguiendo en la comprensión de los términos aquí empleados, nótese que, además de los aspectos propiamente sanitarios, también hay de por medio factores sociales, económicos y tecnológicos asociados al medicamento. Eso porque el medicamento *debe ser entendido como insumo básico y esencial en las acciones de la salud*<sup>8</sup>, y, exactamente porque es *insumo fundamental empleado en la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, el acceso a ellos debe ser garantizado de manera universal. Asegurar la equidad de acceso a los medicamentos es papel del Estado, considerando su impacto en la salud*<sup>9</sup>.

En la misma línea, el profesor Celso Fernandes Campilongo señala que los medicamentos *constituyen un elemento importante de la política sanitaria del Estado. Productos de primera necesidad, los fármacos trascienden los derechos civiles para alcanzar la naturaleza de cosa pública. Hay, por lo tanto, necesidad de mayor control, celo y atención, por parte del Estado, en las políticas de precio, distribución y fiscalización, entre otros factores que interfieren o puedan interferir en el acceso a los medicamentos. Así, englobadas por el derecho a la salud, las polí-*

*ticas adoptadas en el mercado de medicamentos poseen importancia no sólo económica sino también social*<sup>10</sup>.

No hay duda, por lo tanto, de que ese “objeto híbrido”, por estar situado entre la terapéutica y el bien de consumo, requiere que la actuación del Estado en este tema considere, entre otros factores, los aspectos de naturaleza propia de la lógica del mercado. Una intervención estatal eficaz en el campo de los medicamentos exige, así, el análisis del mercado farmacéutico, a fin de que se conozca la influencia de la industria farmacéutica y sus estrategias de mercado, sin olvidar las demás variables y actores que componen el escenario, de modo que se pueda formalizar una política efectivamente volcada para los intereses de la población y, al mismo tiempo, sin que se perjudiquen las inversiones económicas realizadas por la industria farmacéutica.

Todavía, a los fines de confluir en un punto común de entendimiento, conviene recordar que la ética, según enseña Aristóteles<sup>11</sup>, consiste en la reflexión sobre la conducta del hombre en la *polis*, o sea, sobre la conducta del ciudadano. Tal reflexión incluye, al mismo tiempo, el plano práctico y el teórico, de cierta forma indistintos. Esta reflexión sólo existe en la teoría si puede coexistir en la práctica, ya que permite definir un modo de acción capaz de conducir a las personas a la felicidad, de la forma más justa posible.

El mismo Aristóteles explica, también, que *debe haber un consenso previo en cuanto a esto, para que toda teoría de la conducta pueda ser explicada en líneas generales, y no de manera precisa, de acuerdo con la regla establecida desde el principio de esta investigación, o sea, la elaboración de las teorías debe apenas corresponder a su contenido; las materias relativas a la conducta y las que se adaptan a nosotros nada tienen de fijo, como nada tiene de fijo las relativas a la salud*<sup>12</sup>. En definitiva, la ética es una reflexión, un pensamiento sobre el ethos, y no es el establecimiento de reglas. Por eso, una aplicación de la ética no es propiamente posible.

Es posible, entre tanto, identificar ciertas reglas de conducta que pueden y deben ser seguidas para que se alcance aquel fin ideal: la felicidad, de la forma más justa posible. Establecer normas no es, por lo tanto, establecer lo que es la ética. Las normas deben tenerla como su fundamento, pero ellas son apenas formas de hacer operativas las conductas de las personas en las ciudades. Esas normas, denominadas “éticas”, no pueden, por lo tanto, ser neutras, pues tratan siempre de la mejora del ser humano. Así, las reglas de conducta basadas en la

ética siempre deben tener como objetivo primordial agregar el conocimiento al cuidado del ser humano.

Aristóteles va más allá, enseñando que *ciertamente una persona que desea, gracias a sus cuidados, tornar a las otras mejores, sean estas muchas o pocas, debe tratar de capacitarse para legislar, en la presunción de que podemos tornarnos mejores gracias a las leyes*<sup>13</sup>. Alerta el sabio que *no se puede aspirar a la misma precisión en todas las discusiones, de la misma forma que no se pueda alcanzarla en todas las profesiones (...). Cada tipo de afirmación, por lo tanto, debe ser aceptada dentro de los mismos presupuesto; los hombres instruidos se caracterizan por buscar la precisión en cada clase de cosa solamente hasta donde la naturaleza de un asunto lo permite, de la misma forma que es insensato aceptar raciocinios apenas probables de un matemático y exigir de un orador demostraciones*<sup>14</sup>.

Se puede concluir, absorbiendo las enseñanzas de Aristóteles, que la fuerza regulatoria de las normas “éticas” sobre las investigaciones con seres humanos lleva a conducir su límite con aquel impuesto por la “naturaleza del asunto”. Es muy pretensioso afirmar que una norma “ética” pueda garantizar la seguridad de los sujetos de investigación. Ciertamente, una norma de esa especie deberá ser capaz, entre tanto, de provocar un encuentro de la “situación intermedia”, la cual, todavía en la relación del filósofo, debe ser lograda en todas las circunstancias<sup>15</sup>. Es indispensable, por lo tanto, tener bien claro que la fuerza regulatoria de las normas “éticas” sobre las investigaciones implicando seres humanos es limitada exactamente en virtud de su carácter ético.

### La excepcionalidad de las drogas huérfanas

Para mejor circunscribir el problema, conviene examinar como el mundo académico, y también el político, vienen reaccionando frente a las llamadas enfermedades raras. Inicialmente, se percibe que el tema ha despertado un interés cada vez más amplio, teniendo, por ejemplo, a la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura (Unesco) afirmando que los países *deben estimular la investigación para la identificación, prevención y tratamiento de las enfermedades causadas o influenciadas por factores genéticos, particularmente las enfermedades raras*<sup>16</sup>. Se trata de una cuestión sumamente importante. En efecto, todo el universo de estos exámenes clínicos y, consecuentemente, de la protección de las personas en estos exámenes im-

plicadas está siendo revolucionado con el desarrollo de los medicamentos destinados a las enfermedades raras.

Desde los primeros movimientos en Europa y Estados Unidos, es posible verificar la preocupación por los estudios clínicos en el área de las enfermedades raras volcados al desarrollo de las llamadas “drogas huérfanas”. En un estudio reciente<sup>17</sup>, desarrollado por el Núcleo de Investigación en Derecho Sanitario de la Universidad de São Paulo (USP), que tengo el honor de coordinar, afirmamos que *la literatura presenta como principales obstáculos para el desarrollo de productos médicos destinados al tratamiento de enfermedades raras: dificultad en encontrar pacientes para evaluaciones de desarrollo de estudios clínicos en función de su rareza; dificultad en alcanzar relevancia clínica y de costo-efectividad, dificultando estudios de medicina basada en evidencias, debido al bajo número de sujetos, estando la mayoría de los estudios en fase experimental; alto costo de desarrollo de medicamento comprometiendo el presupuesto de los sistemas públicos de salud; baja perspectiva de mercado, necesitando subsidios públicos para su desarrollo*<sup>18</sup>.

Ninguno tiene duda de que desarrollar productos seguros para tratar enfermedades raras sea un desafío, especialmente porque el número de pacientes afectados por la enfermedad es tan pequeño que torna muy difíciles a los estudios clínicos en esa población. Y también porque, dada su rareza, el cuadro clínico de esas enfermedades es, con frecuencia, poco conocido, llevando las dificultades en el diseño y en la conducción de los estudios clínicos, tales como la identificación y selección de “desechos clínicos” significativos, de biomarcadores o medidas de resultados clínicos para evaluar los efectos de la intervención. Por tales razones, tanto en los Estados Unidos como en la Unión Europea, la legislación ha ofrecido incentivos, inclusive créditos fiscales para compensar el costo de los ensayos clínicos y la potencial elegibilidad para la obtención de siete años de exclusividad en la comercialización después de la aprobación de la droga<sup>19,20</sup>.

Investigadores, a su vez, afirman que el desarrollo de medicamentos huérfanos todavía precisará de muchos incentivos financieros en los próximos años<sup>21</sup>. Además de eso, las agencias reguladoras de medicamentos han establecido diversos mecanismos para tornar a las terapias disponibles lo más rápido posible, pues generalmente son el primer tratamiento para esas enfermedades graves y raras. Así, la agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) *reconoce que ciertos aspectos del*

*desarrollo de medicamentos que son factibles para las enfermedades comunes pueden no ser factibles para las enfermedades raras y que los desafíos de desarrollo son frecuentemente mayores cuanto mayor es la rareza de la enfermedad*<sup>22</sup>.

Como consecuencia de las especificidades de esas enfermedades, la FDA instituyó, por ejemplo, un mecanismo “fast track”, por medio del cual la concesión del registro se da en base a *ensayos clínicos adecuados y bien controlados, de modo de establecer un efecto de la droga sobre un “desecho clínico sustituto”, que se estima razonable para prever un beneficio clínico o un desecho clínico diferente de la mortalidad o de la morbilidad irreversible*<sup>23</sup>. Ese procedimiento exige que la droga sea más estudiada en el período pos-mercado, para verificar y describir su beneficio clínico o su efecto sobre la mortalidad o sobre la morbilidad irreversible. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a su vez, incluyó entre las prioridades de su plan de trabajo la *revisión de aspectos de las buenas prácticas clínicas relativas a los ensayos clínicos*<sup>24</sup>.

Importantes reuniones han sido organizadas para discutir las enfermedades raras y las drogas huérfanas. En julio de 2012 ocurrió un encuentro en Europa<sup>25</sup> y, en julio de 2014, para cumplir una exigencia legal<sup>26,27</sup>, fue convocada otra reunión, en la FDA, para discutir *los temas complejos en el desarrollo de drogas y productos biológicos para enfermedades raras*<sup>28</sup>. En ese último caso, apenas para dar una idea de la complejidad del tema en la investigación clínica, de las cuatro sesiones del encuentro, dos fueron exclusivamente destinadas a discutirlo.

Se recomendó cautela en el desarrollo de programas para enfermedades raras en las cuales los participantes de las evaluaciones de intervención sean diferentes de aquellos participantes de los estudios de historia natural. Para ese fin, la eliminación de la fase 2 a fin de encontrar el período de desarrollo y partir directamente para los estudios de la fase 3, sin la suficiente caracterización del “desecho”, puede minar la capacidad de conducir bien estudios de eficiencia. Se notó, también, que la FDA no tiene aversión al riesgo cuando se trata de estudios de drogas que tienen potencial para tratar una enfermedad rara. En razón de la gravedad de la enfermedad rara, frecuentemente fatal, hay un reconocimiento general de que tanto el FDA como los pacientes y los médicos están dispuestos a aceptar mayores riesgos o efectos colaterales de drogas que traten a las enfermedades raras y graves de que las drogas para enfermedades *no* graves. Eso implica, sobre todo, una exigencia mayor en lo que respecta

al consentimiento informado para participar de la investigación, bien como una rotulación transparente de la droga, que refleja sus efectos y su perfil de seguridad.

Se verifica, por lo tanto, que las investigaciones volcadas para el desarrollo de medicamentos destinados a combatir las enfermedades raras –las llamadas “drogas huérfanas”– sufren tratamiento jurídico diferenciado en relación a las demás investigaciones clínicas. Además, parece importante notar que ese tratamiento distinto es consecuencia exclusivamente de las características de esas enfermedades, que terminan por alterar hasta el mismo sistema de registro de las drogas a ellas destinadas. En ese caso, no es de poca monta el reconocimiento expreso de que todos los implicados en el proceso –de los pacientes a los reguladores– estén dispuestos a aceptar mayores riesgos o efectos colaterales.

De esa circunstancia única resultan, inclusive, diferentes mecanismos de registro y comercialización de drogas destinadas al tratamiento de enfermedades raras y graves y, sobre todo, a la aprobación de estudios cuya medida de eficacia se escapa de los valores tradicionales. Cabe notar, además, que el tratamiento jurídico dado al desarrollo del medicamento para esas enfermedades es diferente, también en cuanto a los incentivos legalmente ofrecidos a las empresas interesadas en ese mercado. Tales estímulos han variado desde el crédito fiscal para compensar el costo de los ensayos clínicos hasta la potencial obtención de siete años de exclusividad de comercialización después de la aprobación de la droga, como se verificó.

### Debate internacional acerca del suministro de medicamento pos-estudio

Completa el cuadro de las informaciones básicas necesarias para la comprensión del problema el tratamiento que ha sido dado, en los más importantes documentos que cuidan la ética en la salud, a la obligación de suministrar –gratuitamente y en la medida en que se necesite– el medicamento que se mostró más ventajoso a todos aquellos que han participado del estudio clínico.

Aspectos éticos de investigaciones con seres humanos vienen siendo normativizados por documentos con relevancia internacional, a partir de la divulgación del *Código de Nüremberg*, de 1947<sup>29</sup>. Inicialmente se verifica la autorregulación profesional, o sea, la adopción voluntaria de declaraciones de principios por la comunidad de médicos o de in-

vestigadores, como es el caso de la *Declaración de Helsinki*, de 1964<sup>30</sup>, ampliamente apoyada y adoptada por esas comunidades alrededor del mundo, y cuya puesta en algo efectivo depende exclusivamente del respeto individual. Seguido a eso, el Consejo Internacional de las Organizaciones de Ciencias Médicas (Cioms), en colaboración con la OMS, elaboró, en 1991, las *Directrices Internacionales para la Revisión Ética de los Estudios Epidemiológicos*<sup>31</sup> y, a partir de 1982, las varias revisiones de las *Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica Implicando Seres Humanos*<sup>32,33</sup>.

Esos documentos han sido extensamente divulgados y se tornaron, en diversos países –inclusive Brasil– referencias importantes para la elaboración de directrices nacionales sobre ética en investigación con seres humanos. Otro documento de relevancia internacional es el Reporte Belmont, publicado en 1979<sup>34</sup>. Se trata del resultado del trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos en la Investigación Biomédica y de Comportamientos, creada por el gobierno estadounidense. Ese reporte presenta los principios éticos a ser observados en esas investigaciones, y han sido referencia para la producción de diversos documentos normativos.

A partir de la década de 1980, se busca ampliar la capacidad de respuesta ética en el control del desarrollo científico, con la creación de comités de ética encargados de discutir sus repercusiones sociales. Son los comités nacionales de bioética o de ética para las ciencias de la vida, que atraviesan la frontera de clase, siendo compuestos por figuras representativas de las grandes opciones valorativas presentes, inicialmente en los Estados Unidos y después en Europa, extendiéndose enseguida a la comunidad internacional. Así, son constituidos, por ejemplo, el Comité Consultatif National d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé en Francia, en 1983 ; o la Comitato Nazionali per la Bioetica en Italia, en 1990; o el Grupo de Trabajo sobre las Cuestiones Éticas Ligadas a las Biotecnologías de la Comisión Europea, en 1991, y el Comité Consultivo Internacional de Bioética de la Unesco, en 1993.

La importancia económica y social del sector biotecnológico en el fomento de ese proceso queda particularmente evidente en el caso de la creación, por la Comisión Europea, del Grupo de Trabajo sobre las Cuestiones Éticas Ligadas a las Biotecnologías, en razón de las presiones ejercidas por esa rama industrial a favor del tratamiento sistematizado de las implicaciones éticas ligadas a su desarrollo. En 1997, la 29ª Conferencia General de

la Unesco adopta la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos*<sup>16</sup>, y en 2004, en la 32ª Conferencia General, es aprobada la *Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos*<sup>35</sup>. Finalmente, en 2005, la Unesco adopta la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*<sup>36</sup>.

Examinando atentamente todos esos importantes documentos producidos por diversos foros de la comunidad internacional en lo que respecta a la obligación de dar, gratuitamente, medicamentos a los participantes de la investigación clínica después de su cierre, se puede verificar la evolución del tratamiento del tema. Inicialmente, entre tanto, es preciso enfatizar que a partir del primero de ellos –el *Código de Nüremberg*– se reconoce un papel diferente al participante de la investigación, pues se admite que no se trata apenas de un paciente sometido a las decisiones terapéuticas establecidas por el médico que lo trata, sino un sujeto autónomo, que puede decidir libremente si desea o no participar de una investigación conducida por el médico investigador<sup>29</sup>.

Se admite, así, que consideraciones humanitarias más generales (permitir el avance de la ciencia y del bienestar social, por ejemplo), o por razones particulares (aumentar su probabilidad de cura o de mejora del cuadro clínico, por ejemplo), pueden llevar al sujeto a querer participar libremente de una investigación. Los jueces del Tribunal de Nüremberg juzgaron adecuado, también, asegurar que sólo fuesen desarrolladas las investigaciones con personas después de realizarlas en animales y si el conocimiento buscado no pudiese ser conseguido de otra manera.

Las recomendaciones definidas a partir de aquel tribunal estipularon, además, en evitar todo daño y proporcionar el riesgo con el beneficio deseado, debiendo ser garantizado al participante la posibilidad de retirar su consentimiento en cualquier fase de la investigación y exigirle al investigador su interrupción siempre que a continuación del experimento resulte en probable daño. Esas eran las preocupaciones relativas a la protección de los participantes de la investigación presentes en el *Código de Nüremberg*, en el cual –en ninguna hipótesis– se pensaba instituir la obligación de otorgar medicamentos, de forma gratuita, a los participantes de la investigación clínica después de su cierre, una vez que su objetivo se restringía a garantizar la vida y la autonomía de los sujetos de investigación.

La *Declaración de Helsinki* es constantemente revista, pretendiéndose adecuarla al desarrollo científico y social subyacente. En el inicio del siglo XXI,

según la versión adoptada en Edimburgo, en la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, con las alteraciones introducidas en 2002 y 2004, que sumaron notas, respectivamente, a los artículos 29 y 30 del documento. En 2008, se adoptó una nueva redacción, conforme a la revisión elaborada y aprobada en la 59ª Asamblea General, realizada en Seúl. Esa redacción permaneció hasta 2013, cuando fue adoptado el texto en vigor, en la reunión de la entidad ocurrida en Fortaleza, Brasil.

La versión elaborada en el año 2000<sup>37</sup> fue muy discutida por la comunidad científica, que se encontraba dividida: muchos acreditaban que el texto de 1996, adoptado en Somerset-West, en Sudáfrica, no debería ser alterado, mientras que otros juzgaban imprescindible adecuarlo al gran desarrollo de la investigación biomédica, ocurrido, sobre todo, a partir de 1975. Ciertamente, el punto de mayor debate, que resultó en un cambio expresivo del texto, fue la convicción de la necesidad de beneficiar a las comunidades en las cuales la investigación es realizada. En suma, por primera vez se consideró que las personas no directamente beneficiadas con la investigación –la comunidad, especialmente en países en desarrollo– deberían ser contempladas con protección ética.

Como consecuencia, el artículo 19 advierte que la investigación clínica solamente es justificable *si hay una probabilidad razonable de que las poblaciones en las cuales la investigación es realizada se beneficiaron de sus resultados*. Además, en el artículo 27, se exige la publicación de los resultados negativos y de todos los eventuales conflictos de interés (fuente de financiamiento, vínculos institucionales). También fue introducido un concepto nuevo, relacionado al acceso del participante, después del estudio, a la mejor terapéutica comprobada, o sea, la necesidad de que, *en la conclusión del estudio, todo paciente en él incluido debe tener acceso asegurado a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos comprobados, identificados por el estudio* (art. 30).

El debate en relación a ese artículo tal vez haya sido el punto más revelador de la disputa entre los valores de los países más desarrollados y de aquellos de los demás países. Se intentó todavía, en las reuniones siguientes (2002 y 2004), esclarecer la comprensión de ese artículo por medio de la adopción de notas de esclarecimiento, sin que fuese alcanzado un consenso. En efecto, la “Nota de esclarecimiento” del artículo 30, adoptada en 2004, apenas incentivó los ánimos, al afirmar ser *necesario identificar durante el planeamiento de los*

*ensayos maneras para el acceso de los voluntarios a los procedimientos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos identificados como benéficos por el estudio o acceso a otro cuidado apropiado. Los mecanismos para el acceso pos-ensayo o para otros cuidados deben estar descriptos en el protocolo de estudio, para que el comité de ética pueda considerar estos mecanismos durante la revisión del protocolo.*

Se llega, entonces, a la sexta revisión, que implicó más ampliamente a la categoría médica, incluyendo a las representaciones de Brasil y de Sudáfrica en el grupo de trabajo encargado de presentar las sugerencias recibidas. Y, en octubre de 2008, en Seúl, fue adoptada la nueva versión<sup>38</sup>. En ella se reafirma que el bienestar del individuo debe siempre prevalecer sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad (art. 6º); que ningún requerimiento ético, legal o regulatorio puede reducir o eliminar las protecciones para los sujetos de la investigación (art. 17), y que las informaciones sobre el estudio deben estar disponibles al público (art. 30).

En cuanto al controvertido punto del tratado en el artículo 30, se verificó la prevalencia, ahora en el artículo 32, de la siguiente redacción: *Después de la conclusión del estudio, los participantes tienen el derecho de ser informados sobre el resultado del estudio y de disfrutar de cualesquiera beneficios que resulten de éste, por ejemplo, el acceso a las intervenciones identificadas como benéficas en el estudio y otros cuidados o beneficios apropiados*<sup>38</sup>. En suma, no hubo ninguna alteración sustancial de lo que fue previsto en la versión el año 2000.

Las controversias y divisiones sobre el texto continuaron, pues en aquella ocasión un grupo importante de personas implicadas en el debate acreditaba que debería haberse acrecentado el artículo 32 el esclarecimiento de que, *antes del inicio del ensayo, todos los responsables de la investigación deben concordar a través de procesos participativos en cuanto a los mecanismos para proveer y sustentar tales cuidados y tratamientos.* Eso sólo ocurrió, entonces, con la adopción del nuevo texto de la *Declaración de Helsinki*, en octubre de 2013<sup>38</sup>. En efecto, reza el artículo 34 del texto revisado: *los promotores, investigadores y los gobiernos de los países en donde se realizan ensayos clínicos deben, anticipadamente, tomar providencias sobre el acceso a las ayudas después del estudio de todos los participantes que todavía necesitan una intervención identificada como benéfica por el estudio. Esa información debe también ser dada a los participantes durante el proceso de obtención de consentimiento informado.*

El Reporte Belmont<sup>34</sup>, a su vez, se organiza en tres partes, dedicadas a examinar las fronteras entre la práctica y al investigación, así como los principios éticos fundamentales y sus aplicaciones. Especialmente a lo que respecto a esos tres principios (respeto por la persona, beneficencia y justicia), el documento reconoce que, en la mayoría de los casos de investigaciones implicando seres humanos, el respeto por las personas exige que la adhesión de los individuos a la investigación se de de forma voluntaria y con base en informaciones adecuadas; la beneficencia requiere que, además de protegerlas de daños, sean hechos esfuerzos para asegurar el mayor beneficio posible, con el mínimo de perjuicios, y la justicia recuerda que, *siempre que las investigaciones financiadas con fondos públicos lleven al desarrollo de equipamientos o procedimientos terapéuticos, es necesario que sus ventajas no se limiten a aquellas que puedan pagar por ellas y que esa investigación no implique indebidamente personas cuyos grupos no están entre los beneficiarios de las aplicaciones subsecuentes de esa investigación.* Aquí también, como se puede verificar, la preocupación con la justa distribución de los cargos y beneficios de la investigación no llegó a pensar la hipótesis de la pesquisa clínica desarrollada por un laboratorio privado obligar al patrocinador a dar medicamentos, de forma gratuita, a los participantes de la investigación clínica después de su cierre.

Las Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica Implicando Seres Humanos<sup>32</sup>, elaboradas por el Consejo Internacional de las Organizaciones de Ciencias Médicas (Cioms) en colaboración con la OMS, en la versión aprobada en 1993, exigen que el investigador se certifique de que *las personas de la comunidad subdesarrollada no serán ordinariamente implicadas en la investigación a ser realizada, de forma adecuada, en comunidades desarrolladas y que la investigación sea una respuesta a las necesidades de salud y a las prioridades de la comunidad en la cual ella será realizada* (directriz 8).

La revisión de esas directrices, en 2002<sup>33</sup>, esclarece que, antes de dar inicio al estudio, el investigador debe estar seguro de que esa investigación *sea una respuesta a las necesidades de salud y a las prioridades de la población o de la comunidad en la cual ella será realizada* y, también, de que *cualquier intervención o producto desarrollado, o conocimiento generado, esté razonablemente disponible para el beneficio de la población o de la comunidad* (ahora, en la directriz 10).

Para la comprensión de que sea una “disponibilidad razonable”, se argumenta que deben ser considerados, en cada caso, *la gravedad de la condi-*

ción médica del participante; el efecto de la retirada de la droga del estudio; el costo para el individuo o el servicio de salud, y la cuestión del estímulo indebido, en caso de que en la intervención sea otorgado gratuitamente. Además, en la directriz 21, se declara que el patrocinador está obligado a garantizar la disponibilidad de los servicios que sean parte necesaria de su obligación (...) de desarrollar un producto o una intervención benéfica como resultado de la investigación para la comunidad en cuestión. En ese punto, la directriz esclarece que la obligación del patrocinador en cada estudio debe ser esclarecida antes del comienzo de la investigación, debiendo el protocolo designar cuáles servicios de salud estarán disponibles, durante y después de la investigación, y por cuánto tiempo, a los participantes, a la comunidad de la cual ellos forman parte, o al país.

La Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos<sup>35</sup>, adoptada en la 32ª Conferencia General de la Unesco en 2004, sugiere las formas que podrán asumir los beneficios de la utilización de datos genéticos humanos en investigación médica y científica a ser compartidos con la comunidad internacional, admitiendo que el derecho interno y los acuerdos internacionales podrán estipular restricciones a este respecto. Son ellas: asistencia especial a las personas y grupos que participaron de la investigación; acceso a los cuidados de la salud; otorgamiento de nuevos medios de diagnóstico, instalaciones y servicios para nuevos tratamientos, o medicamentos resultantes de la investigación; apoyo de los servicios de salud; instalaciones y servicios destinados a reforzar las capacidades de investigación; estructuración y refuerzo de la capacidad de países en desarrollo de recogerlos y tratar los datos genéticos humanos teniendo en cuenta sus problemas particulares (art. 19).

Ya la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>36</sup>, adoptada en 2005 por la 33ª Conferencia General de la Unesco, de cierta manera traduce el pensamiento ético consolidado hasta aquel momento. Así, afirma tener como objetivo:

- Promover el acceso equitativo a los progresos de la medicina, de la ciencia y de la tecnología, así como a la más amplia circulación posible y una distribución rápida de los conocimientos relativos a tales progresos y al acceso compartido de los beneficios arrojados como consecuencia, prestando una atención particular a las necesidades de los países en desarrollo (art. 2º, inciso VI);
- Que los intereses y el bienestar del individuo deben prevalecer sobre el interés exclusivo de la ciencia o de la sociedad (art. 3º);

- Que la igualdad fundamental de todos los seres humanos en dignidad y en derechos debe ser respetada para que ellos sean tratados de forma justa y equitativa (art. 10);
- Que la solidaridad entre los seres humanos y la cooperación internacional en ese sentido deben ser incentivados (art. 13).

La declaración afirma también que los beneficios resultantes de cualquier investigación científica y de sus aplicaciones deben ser compartidos con la sociedad en su totalidad o en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo. En vista de hacer efectivo este principio, los beneficios pueden asumir una de las siguientes formas:

(a) asistencia especial y sustentable a las personas y a los grupos que participaron de la investigación y expreso reconocimiento de ellos; (b) acceso a cuidados de salud de calidad; (c) otorgamiento de nuevos productos y medios terapéuticos o diagnósticos, resultantes de la investigación; (d) apoyo a los servicios de salud; (e) acceso al conocimiento científico y tecnológico; (f) instalaciones y servicios destinados a reforzar las capacidades de la investigación; (g) otras formas de beneficios compatibles con los principios enunciados en la presente Declaración (art. 15).

Todavía en relación al tema, dispone el documento que, en la altura de la negociación de un acuerdo de investigación, las condiciones de la colaboración y el acuerdo sobre los beneficios deben ser definidos con una participación equitativa de las partes en la negociación (art. 21, ítem d).

En suma, tanto la Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos<sup>35</sup> cuanto la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos<sup>36</sup>, ambas adoptadas por la Unesco con apenas un año de intervalo (2004 y 2005, respectivamente), indican la necesidad de acuerdos previos a la investigación al respecto de los beneficios obtenidos en consecuencia, reforzando medidas que promuevan la justicia social y sugiriendo —ejemplificativamente— algunas formas de retorno social, entre ellas el otorgamiento de medicamentos resultantes de la investigación. Es importante notar, entre tanto, que en ambos documentos se determina que esa porción de beneficios debe haber sido acordada previamente, constando en el protocolo de la investigación. Y tal comprensión también se encuentra estampada en el texto de revisión de 2013 de la Declaración de Helsinki<sup>39</sup>.

La evolución del tema en la normativización brasileña no fue diferente. De hecho, en la Resolución 196/1996<sup>40</sup> del Consejo Nacional de Salud, fundada en las declaraciones y demás normas internacionales, considera ética la investigación que asegure el consentimiento libre y esclarecido de sus participantes; al comprometerse con el máximo de beneficios y el mínimo de daños y riesgos; garantizando que los daños previsibles sean evitados, y que sea socialmente relevante, con las ventajas significativas para los sujetos de investigación (directriz III.1, ítem d). Exigía, también, que fuese asegurado a los sujetos de la investigación el acceso a los procedimientos, productos u agentes de investigación (directriz III.3, ítem p) y que del protocolo de investigación constatase explícitamente las responsabilidades del investigador, de la institución, del promotor y el patrocinador (directriz VI.2, ítem f).

Para disciplinar específicamente el área de investigación con los nuevos fármacos, medicamentos, vacunas y pruebas diagnósticas, fue editada la Resolución 251/1997<sup>41</sup> del Consejo Nacional de Salud, que refuerza la necesidad de hacer constar en el protocolo de investigación la garantía de que el patrocinador, o en su inexistencia, la institución, investigador o promotor aseguren el acceso al medicamento en evaluación, en caso de que se compruebe su superioridad en relación al tratamiento convencional (norma IV.1, ítem m).

Pasó a estar en vigor, también, a partir de agosto de 2008, la Resolución 404/2008<sup>42</sup> del Consejo Nacional de Salud, que insiste en el tema: al final del estudio, todos los participantes deben tener asegurado el acceso a los mejores y comprobados métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos identificados por el estudio (ítem a) y esclarece, en uno de los considerandos, que el acceso se debe extender a todos los que pueden beneficiar el progreso proporcionado por las investigaciones clínicas, afirmando que éstas deben incluir, por ejemplo, el compromiso de la industria de comercializar en el país el método testeado en la población.

Ya en 2013, con la Resolución 466/2012<sup>43</sup> del Consejo Nacional de la Salud, hubo un cambio significativo en cuanto al otorgamiento de medicamentos pos-estudio, pues las investigaciones que utilizan metodologías experimentales en el área biomédica implicando seres humanos (...) deberán asegurar (...) a todos los participantes, al final del estudio, por parte del patrocinador, acceso gratuito y por tiempo indeterminado, a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que se demostraron eficaces (directriz III.3, ítem d).

## Compromiso ético necesario

Algunos puntos deben considerar la reflexión ética con respecto a la obligación de otorgar la droga huérfana que se reveló más ventajosa a cualquiera de los participantes del examen clínico —de forma gratuita y en la medida en que lo necesite. Tal vez lo más importante sea recordar que, dada la gravedad de las enfermedades raras, todos —el órgano regulador, los pacientes y los médicos— deben estar dispuestos a aceptar mayores riesgos o efectos colaterales en el caso de que las drogas traten esas enfermedades que en el caso de drogas para enfermedades no tan graves. Así, se exige más del participante, que se somete a mayores riesgos, pero al mismo tiempo se ofrece más en términos de cuidado actual y de perspectivas futuras.

El análisis del comportamiento del productor del medicamento muestra que el riesgo económico por él asumido, frente al “mercado” relativamente pequeño de las drogas huérfanas, tiende a ser compensado por los incentivos financieros, como los créditos fiscales y al elegibilidad para la obtención de siete años de exclusividad en la comercialización después de la aprobación de la droga, como se observa en los Estados Unidos y en la Unión Europea. Otro punto importante parece ser la actual comprensión de la comunidad humana, internacional y brasilera, de que los beneficios de la investigación científica sean compartidos con la sociedad, especialmente considerando que los nuevos productos y medios terapéuticos o diagnósticos resultantes de la investigación sean otorgados gratuitamente a los participantes de la investigación, reduciendo todavía más el pequeño “mercado” de las drogas huérfanas.

Ahora, la respuesta mayoritariamente encontrada parece recoger las sabias lecciones del filósofo griego. De hecho, es indispensable que se busque un consenso previo al respecto de cómo encontrar la forma más justa posible, aquella “situación intermedia” que, según Aristóteles, debe ser buscada en todas las circunstancias<sup>11</sup>. Y no ha sido otra la señalización constante de las normas: *los promotores, investigadores y los gobiernos de los países donde se realizan ensayos clínicos deben, anticipadamente, tomar medidas sobre el acceso a ayudas después del estudio a todos los participantes que todavía necesiten de una intervención identificada como benéfica por el estudio (Declaración de Helsinki; 2013, art. 34)<sup>39</sup>; la obligación del patrocinador en cada estudio debe ser esclarecida antes del comienzo de la investigación (Directrices Internacionales para la Investigación Biomédica Implicando Seres Humanos,*

2002, directriz 21)<sup>33</sup>; en la altura de la negociación de un acuerdo de investigación, las condiciones de la colaboración y el acuerdo sobre los beneficios deben ser definidos con una participación equitativa de las partes en la negociación (Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos, 2005, art. 21, ítem d) <sup>36</sup>.

Es preciso que todos los actores implicados en el proceso, cuyos intereses pueden converger pero no necesariamente igualarse, sean capaces de encontrar el equilibrio ideal entre los riesgos y los

beneficios asumidos individualmente. Participantes de ensayos clínicos, laboratorios farmacéuticos y poderes públicos, tanto en la condición de reguladores como en tanto prestadores de cuidados de salud, asumen riesgos y pueden recibir beneficios que, en caso de las enfermedades raras –para las cuales en general son desarrolladas las drogas huérfanas–, son esencialmente diversos de aquellos obtenidos con el desarrollo de los demás medicamentos. Es indispensable considerar cada uno de esos actores para construir –en un debate franco– la respuesta ética.

*Trabajo producido en el ámbito Del Centro de Estudios e Investigaciones de Derecho Sanitario (Cepedisa/Núcleo de Investigación en Derecho Sanitario) de la Universidade de São Paulo (USP).*

## Referências

1. Haffner ME. Adopting orphan drugs: two dozen years of treating rare diseases. *N Engl J Med*. 2006;354(5):445-7.
2. United States of America. Public Law 98-551. [Internet]. 1984 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://history.nih.gov/research/downloads/PL98-551.pdf>
3. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Brochure/2011/03/WC500104234.pdf)
4. 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](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html)
5. 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&tp=1>
6. 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>
7. 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>
8. Bermudes J. Indústria farmacêutica, Estado e sociedade: crítica da política de medicamentos no Brasil. São Paulo: Hucitec; 1995. p. 65.
9. Guerra Jr AA, Acúrcio FA. Acesso aos medicamentos no Brasil. In: Acúrcio FA, organizador. *Medicamentos e assistência farmacêutica*. Belo Horizonte: Coopmed; 2003. p. 113.
10. 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.
11. Aristóteles. *Ética a Nicômaco*. 3ª ed. Brasília: UnB; 1999.
12. Aristóteles. Op. cit. p. 36.
13. Aristóteles. Op. cit. p. 209.
14. Aristóteles. Op. cit. p. 18.
15. Aristóteles. Op. cit. p. 47.
16. 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>
17. Aith F, Bujdosos Y, Nascimento PR, Dallari SG. Princípios do SUS, doenças raras e incorporação tecnológica. *R Dir Sanit*. 2014;15(1):10-39.
18. Aith F, Bujdosos Y, Nascimento PR, Dallari SG. Op. cit. p. 22.
19. 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>

20. 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>
21. 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>
22. 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>
23. 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/fdactchaptervdrugsanddevices/default.htm>
24. 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Work_programme/2012/02/WC500122955.pdf)
25. 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>
26. United States of America. Public Law 112-114. [Internet]. 2012 [acesso 6 jun 2015]. Disponível: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-112publ114/pdf/PLAW-112publ114.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/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/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](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/helsin1.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](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](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](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](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](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](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](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>



Recebido: 8.10.2014

Revisado: 7. 2.2015

Aprovado: 10. 2.2015