

La investigación clínica desde la perspectiva de la integridad

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó¹, Anelise Crippa², Andressa Daron Giordani³, Natália Moreira Vieira⁴, Carlos Isaia Filho⁵

Resumen

Toda publicación resultante de la investigación científica debe respetar las normas éticas que caracterizan la adecuada conducta del investigador, lo cual se traduce en integridad en la investigación. Sin embargo, hay una modalidad distinta de investigación, conocida como “investigación clínica”, que busca actuar de manera íntegra con el fin de fortalecer la base de su accionar para la sociedad en general. El objetivo de este trabajo fue la caracterización de los involucrados y su función ideal y real en el escenario moderno. La búsqueda y el descubrimiento de nuevas drogas beneficiarán a toda la colectividad, si las políticas de salud pública logran ser eficaces, regulando el acceso de la población a estos descubrimientos. La integridad en la investigación, por lo tanto, necesita ampliar sus horizontes para abarcar también la investigación clínica, cuyos participantes deben estar orientados y advertidos en cuanto a la buena práctica en las diversas etapas de desarrollo del estudio, lo que permitirá una investigación íntegra y exitosa.

Palabras clave: Ética en investigación. Ensayo clínico. Legislación como asunto. Derechos humanos.

Resumo

Pesquisa clínica sob a ótica da integridade

Toda publicação advinda de pesquisa científica exige respeito aos padrões de ética que caracterizam a adequada conduta do investigador, o que se traduz em integridade na pesquisa. Porém, há distinta modalidade de pesquisa, conhecida como “pesquisa clínica”, que vem buscando atuar de maneira íntegra visando fortalecer a base de seu agir em prol da sociedade em geral. A caracterização dos envolvidos e sua função ideal e real no cenário moderno foi o objetivo deste trabalho. A busca e descoberta de novas drogas beneficiarão toda coletividade, se as políticas de saúde pública forem eficazes, normatizando o acesso da população a essas descobertas. A integridade na pesquisa, portanto, precisa ampliar seus horizontes para abarcar também a pesquisa clínica, cujos partícipes devem ser orientados e cobrados quanto à boa prática nas diversas etapas de desenvolvimento do estudo, o que permitirá íntegra e exitosa investigação.

Palavras-chave: Ética em pesquisa. Ensaio clínico. Legislação como assunto. Direitos humanos.

Abstract

Clinical research from the perspective of integrity

All publications resulting from scientific research require compliance to ethical standards that characterize investigators' appropriate conduct, which translates into integrity in research. However, there is a distinct research modality known as “clinical research”, which has been seeking to act with integrity in order to strengthen the basis of its activities carried out for the benefit of society as a whole. The purpose of this work was to identify the people involved in this process as well as their intended and actual role in the modern scenario. The search for and the discovery of new drugs will benefit the entire community, provided that public health policies are efficient – thereby standardizing people's access to those discoveries. Therefore, the concept of integrity in research must expand its horizons in order to also encompass clinical research, in which participants must be guided and charged to apply good practices in the various stages of research development, which will allow for comprehensive and successful research.

Keywords: Ethics research. Clinical trial. Legislation as topic. Human rights.

1. **Doutora** agsfeijo@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 2. **Doutora** anecrippa@gmail.com – Faculdade Cenecista de Osório (Facos), Osório/RS 3. **Graduada** andressa@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 4. **Mestre** natalia@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho 5. **Doutor** isaia@isaia.com.br – Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Medicina Reprodutiva Dr. Carlos Isaia Filho, Porto Alegre/RS, Brasil.

Correspondência

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó – Rua Padre Chagas, 66, conjunto 704, Moinhos de Vento CEP 90570-080. Porto Alegre/RS, Brasil.

Declararam não haver conflito de interesse.

Toda publicación resultante de la investigación científica exige el respeto por las llamadas “normas de ética” que deben caracterizar la conducta adecuada del investigador. La veracidad de los datos y su falta de fragmentación, así también como el cuidado de la indicación correcta de los autores, la ausencia de beneficio para los investigadores, la falta de plagio o autoplagio, entre otros, son factores que establecen los límites éticamente correctos para que la investigación se considere íntegra¹.

La falta de veracidad de los datos es caracterizada por la manipulación fraudulenta para conseguir resultados más convincentes y, en consecuencia, más interesantes, para tener una mayor posibilidad de publicar los hallazgos en una revista de impacto. La división de una investigación única en varias publicaciones, conocida como “fragmentación de la investigación”, es otra conducta que está siendo criticada y rechazada por la comunidad científica².

Otro asunto pertinente a la “integridad en la investigación” es la identificación adecuada de los autores. García y sus colaboradores³ nos recuerdan que el hecho de ser el autor de un artículo u otro similar presupone, más que el derecho legal, el derecho moral de él sobre su trabajo, el cual debe respetarse. Trabajar colaborativamente en la investigación puede caracterizar coautoría cuando se comparten recursos físicos e intelectuales, lo cual debe ser rigurosamente reconocido⁴. Sin embargo, existen casos en que la autoría contempla el nombre de personas que no participaron en la investigación u omite a quienes, de una forma u otra, contribuyeron en la investigación⁵, lo que caracteriza un problema serio en el ámbito ético.

Organismos como el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors), con el objetivo de minimizar esa mala conducta, ya han establecido algunos criterios sobre la autoría de las publicaciones, con el fin de orientar a los autores y editores sobre este asunto importante. Para ser considerado autor, el investigador necesita: 1) haber contribuido sustancialmente en la elaboración y planificación de la investigación y recolección o análisis e interpretación de los hallazgos; 2) haber redactado el artículo o haber realizado una revisión crítica importante; 3) haber aprobado la versión final⁶.

Del mismo modo, es imprescindible que cualquier conflicto de interés, es decir, cuando existe alguna relación del interés del investigador con la investigación realizada por él o con la institución o patrocinador que la apoyan, sea siempre mencionado⁷. También se refiere a un conflicto de interés el

que es pautado en los códigos deontológicos profesionales, los cuales deben ser respetados por las diferentes categorías⁸. Dicho conflicto de interés, si no fuese debidamente mencionado, obstaculizará, sin lugar a dudas, la investigación realizada, al generar desconfianza de la sociedad en relación con los resultados obtenidos y divulgados⁹.

Hank ten Have¹⁰ afirma que la primera respuesta a tal problema sería la transparencia. El autor sostiene que la solución de autorrelato al conflicto de intereses es extremadamente limitada, pues al ser voluntario dependerá de la buena disposición de los investigadores para relatar la situación, sin haber sanciones por el hecho de no hacerlo¹⁰. La duda pública sobre los intereses de los investigadores, priorizados en detrimento de lo que la sociedad pide y necesita, saca a la luz la justicia en relación con los beneficios obtenidos por el investigador¹¹. En la investigación de nuevos fármacos, este asunto debe ser bien clarificado, pues la sociedad cuestiona mucho el interés financiero de la industria.

El plagio es el problema más común de integridad en la investigación en la sociedad científica. Las diversas y cada vez más disponibles herramientas tecnológicas permiten el acceso a trabajos de terceros sin la debida referencia a los autores. Se trata de la copia parcial o total de textos escritos por otros y hay, como destaca Sanchez¹², una apropiación indebida de ideas de otras personas sin referirse a la fuente adecuada ni dar el crédito correcto al autor de la publicación.

Otro procedimiento, también considerado inadecuado, es el conocido como “autoplagio”. Sería la reproducción inédita de algo que fue escrito anteriormente por el propio autor y publicado en otros trabajos¹³. Hay editoras que aceptan publicar libros que incluyen algunos capítulos que reproduzcan algo que el mismo autor haya publicado anteriormente, pero es necesario que este hecho siempre sea bien resaltado para no generar autoplagio, sino más bien la reproducción de las mismas ideas o conclusiones en otra forma de publicación. En ese caso, el autor debe hacer referencia a la publicación original del extracto reproducido.

Las situaciones descritas evidencian actitudes éticamente incorrectas, cuya ocurrencia se intenta minimizar por muchas universidades internacionales y nacionales, desde la formación del investigador cuando es alumno. La búsqueda de la integridad en la investigación es la tónica en la comunidad científica.

Sin embargo, hay una modalidad distinta de investigación, conocida como investigación clínica, la cual busca actuar de manera íntegra con el objetivo de

fortalecer la base de su actuar a favor de la sociedad en general. Cada investigador debe actuar dentro de criterios metodológicos rígidos y su identificación, así como su función ideal y real en ese escenario, es un asunto de importancia incuestionable, pero todavía poco abordado en Brasil, lo cual justifica esta publicación.

Abordaje de la investigación clínica

¿Qué es la investigación clínica?

El término “investigación clínica”, tan rutinariamente utilizado en el área de la salud y en el medio farmacéutico, en realidad carece de un concepto formal legal o científico. Algunos documentos nacionales importantes buscan caracterizar la investigación sin especificar el ensayo clínico. La Resolución 466/2012 del Consejo Nacional de Salud, por ejemplo, considera la investigación como un *proceso formal y sistemático que busca la producción, el avance del conocimiento y/o la obtención de respuestas a problemas mediante el uso del método científico*¹⁴. Incluso clarifica la investigación involucrando a seres humanos como la investigación individual o colectiva que engloba el manejo de datos, materiales biológicos o información de los participantes¹⁴.

El documento conocido como “Good Clinical Practice” – GCP (Buena Práctica Clínica)¹⁵, de 1996, garantiza seguridad, derechos y bienestar de los participantes de los estudios, estableciendo un norma internacional de excelencia ética y científica. Orienta que los términos “ensayo clínico” y “estudio clínico” son sinónimos, pero no alude a la terminología específica de la investigación clínica. El ensayo clínico es connotado en el documento de “Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas”, propuesto en la IV Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, en marzo de 2005, como un *estudio sistemático de medicamentos y/o especialidades medicinales en voluntarios humanos que siguen estrictamente las directrices del método científico*¹⁶.

En la realidad, se percibe que la investigación clínica se ha estado utilizando como un sinónimo de ensayo clínico y así la utilizaremos en esta presentación.

¿Para qué sirve la investigación clínica?

Los objetivos de la investigación clínica, según el “Documento de las Américas”¹⁶, serían buscar conocer o efectivamente confirmar efectos e identificar eventos adversos del producto investigado, así también como determinar su eficacia y seguridad mediante el estudio de la farmacocinética de sus ingredientes activos en

ensayos controlados. Dichos ensayos deben conducirse en seres humanos para que, una vez confirmada su eficacia y seguridad, el producto pueda tener su registro autorizado por los organismos competentes y, así, hacer efectiva su comercialización como un fármaco nuevo o una nueva indicación.

Aquí entra el conocido principio de la precaución, pues el uso adecuado y la consecuencia previsible de la ciencia y de la tecnología aparecen, también en este contexto, como una forma de nortear actitudes éticamente adecuadas, al evitar abusos como muchas veces suceden y son noticia en la prensa escrita, oral y televisada¹⁷.

Tal como destaca Bergel¹⁸, actualmente no se puede hablar de derecho a la salud o a la vida sin abordar el derecho al acceso a los medicamentos. El tema “acceso a los medicamentos” es bastante amplio y conlleva condiciones especiales: un nivel adecuado de información del usuario, medicamentos ofrecidos a un costo admisible, droga disponible a tiempo para ejercer su función terapéutica, fármacos de calidad investigados de acuerdo con normativas rígidas que garanticen seguridad y eficacia.

Para alcanzar esos objetivos, es necesaria una solidez científica y ética en la conducción de los referidos ensayos clínicos. Esa solidez pasa también por la custodia de los datos obtenidos en la investigación, los cuales podrán ser confirmados en cualquier momento por agencias reguladoras¹⁶.

Es importante destacar que el medicamento resulta de la unión de información y contexto en relación con el producto específico¹⁹. Humet²⁰ también defiende que el medicamento es muy esencial, pues ayuda al control de muchas enfermedades infecciosas, en el combate al dolor y a otras enfermedades, mejorando la calidad de vida de los individuos.

Por lo tanto, al hablar de la investigación teniendo como objetivo la producción de un medicamento que estará disponible para una sociedad determinada, estamos en realidad hablando de política, pues el acceso a dicho medicamento debe discutirse siempre en el ámbito de la salud colectiva. La *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*²¹ defiende el acceso a todo medicamento considerado esencial.

Documentos que guían la investigación clínica

Código de Núremberg

Después del término de la II Guerra Mundial, las atrocidades cometidas contra los seres humanos hicieron que las grandes naciones propusieran en

el Tribunal Militar Internacional de Núremberg, en 1946, el famoso *Código de Núremberg*²². El documento establecía normas básicas de investigación en seres humanos, al enfatizar el consentimiento voluntario y al valorizar la autonomía en lo perteneciente a la investigación científica. Tenía como objetivo, por lo tanto, el cese de lo que los países llamaban “crímenes hediondos” contra la humanidad, ocurridos en la época del Holocausto.

El documento se refería a que el consentimiento voluntario del sujeto era absolutamente esencial para su participación en cualquier investigación y destacaba la importancia del análisis de riesgos y beneficios de cualquier investigación realizada con seres humanos. Además, exigía que el consentimiento para participar en la investigación fuese provisto por personas con la capacidad legal para hacerlo, protegiendo, de esa manera, a los individuos vulnerables. Con ese documento, se plantaba la semilla del cuidado de la vulnerabilidad, así como el respeto al participante de la investigación en el área de la ciencia.

Declaración de Helsinki

La *Declaración de Helsinki*²³ es un documento elaborado por la Asociación Médica Mundial, en 1964, en Helsinki, Finlandia. Esa declaración es, en realidad, el primer e inédito esfuerzo de la comunidad médica mundial para establecer criterios imprescindibles a ser seguidos en la investigación biomédica. Partiendo de los principios establecidos en el *Código de Núremberg*, la *Declaración* se volvió una norma internacional de conducta en esa área. En ese documento, se encuentra un énfasis a la prioridad del bienestar humano sobre la ciencia y la sociedad, así también como el resguardo de la importancia del consentimiento libre que los participantes de la investigación entregan.

En el área de la investigación clínica, donde los ensayos multicéntricos internacionales son comunes, esas normas de conducta ayudan en la uniformidad de etapas a ser seguidas a partir del protocolo. Incluso hoy en día la *Declaración de Helsinki* se considera *el conjunto más influyente de principios que rigen la investigación médica que involucra participantes humanos*²⁴ y cuenta con siete revisiones, pues ciertos aspectos exigieron adaptaciones al contexto actual, en el cual los cambios sociales, culturales y hasta las normas de investigación sufrieron transformaciones.

Es importante destacar que Brasil ya no es signatario de la *Declaración de Helsinki*, pues nuestros representantes divergen vehementemente de la forma en que el documento presenta criterios, tanto para el acceso al producto en análisis después del estudio, como para el uso del placebo²⁵.

En cuanto al acceso al medicamento investigado después de terminar el ensayo clínico, hay controversias en la comunidad científica. Dainesi y Goldbaum²⁶ defienden que la responsabilidad por el suministro de la droga investigada tras la investigación debe ser analizada caso a caso, ya que al término de ese tipo de investigación el medicamento probado todavía es experimental y debe pasar por evaluaciones de seguridad y eficacia. La *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*²¹, en su artículo 15, destaca que los beneficios derivados de la investigación científica deben compartirse con la sociedad, resaltando la importancia de compartirlos con los países en desarrollo. Sin embargo, ese documento trata los beneficios de forma general y no se puede, en este momento de la investigación clínica, disociar el riesgo del beneficio.

La medicación experimental usada prematuramente puede ocasionar riesgos aun desconocidos y no completamente estudiados²⁷. Existen estudios como el de Sofaer y sus colaboradores²⁴ que, al presentar una investigación clínica realizada con participantes de Estados Unidos (EUA), expusieron casi la unanimidad de la opinión de los encuestados referente a la obligación de los investigadores para proporcionar información sobre resultados de la investigación después del término del estudio. Sin embargo, no hubo consenso sobre la disponibilidad de la droga probada al final de la investigación clínica.

El *doble estándar* es otro punto nefrótico en la relación entre Brasil y *Helsinki*. Se conoce la exigencia de probar el medicamento experimental con placebo cuando no hay una droga eficaz equivalente en el mercado. Sucede, como lo destacan Schüklenk y Hare²⁸, que, bajo el punto de vista de la ética, el estudio solo podría considerarse éticamente correcto si todos los participantes tuviesen acceso al medicamento-prueba o su equivalente conocido ya comercializado, pues el riesgo sería igualmente dividido entre todos los participantes.

Sin embargo, el registro de medicamentos de referencia varía entre los países desarrollados y en vías de desarrollo y, por lo tanto, no siempre los participantes oriundos de estos últimos tendrán acceso a la droga considerada “norma de oro”. Al ser así, las investigaciones semejantes pueden diseñarse de forma distinta en diferentes países (medicamento-prueba x medicamento de referencia y medicamento-prueba x placebo), lo que muchos consideran injusto.

Informe Belmont

La existencia de la *Declaración de Helsinki* no fue suficiente para impedir abusos en la investigación

que involucra seres humanos, como la investigación sobre sífilis ocurrida en Tuskegee, Alabama (EUA)²⁹. La identificación de tales acciones éticamente inadecuadas en el territorio estadounidense instigó al Congreso americano a nombrar una comisión oficial para determinar los principios que deberían orientar la investigación en el país, lo cual dio origen al llamado Informe Belmont³⁰.

Divulgado en 1978, ese informe destacaba tres principios básicos que deberían considerarse cuando se trataba de investigaciones con seres humanos¹⁵: 1) respeto, lo cual engloba tanto el respeto a la autonomía de la persona como el cuidado a quienes han visto su autonomía disminuida; 2) beneficencia, lo cual defendía el hecho de no causar daños y minimizar los riesgos, maximizando los beneficios y 3) justicia, la cual defendía el tratamiento igualitario para todos. Según Clotet y Feijó¹⁷, ese documento propuso un nuevo método de reflexión y acción a partir de principios. Esto influenciaría nuevas líneas de argumentación y conducta futura, así como nuevos documentos en relación con la investigación que involucra seres humanos.

Guía de Buenas Prácticas Clínicas

Los principios éticos destacados en el Informe Belmont, en relación con la autonomía, beneficencia y justicia, sirvieron de base, junto con la *Declaración de Helsinki*, para proponer un documento que guiaría una investigación clínica en el territorio americano, el conocido GCP¹⁵. Ese conjunto de normas fue reconocido y adoptado por la Organización Mundial de la Salud, a partir de 1995, como una recomendación formal a los países afiliados. En 1996, a partir de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) y la edición de la Guía Tripartita Armonizada de la ICH¹⁵, marco en la evolución de la investigación clínica, se oficializó una norma única de conductas tanto para Estados Unidos como para la Unión Europea y Japón³¹.

La adhesión al GCP se acepta universalmente como un requisito fundamental para la investigación científica que involucra seres humanos³¹. El objetivo con las buenas prácticas clínicas es velar por la seguridad e integridad de las personas que van a involucrarse en la investigación como participantes de esta, así como la búsqueda por obtener excelentes resultados que generarán una contribución real a los individuos y a la sociedad³².

Documento de las Américas

Tal documento fue propuesto por países del continente americano que no formaron parte de

la ICH, donde se propuso el GCP, pero que sentían la necesidad de establecer principios éticos y científicos universalmente aceptados en sus territorios, también a partir de la *Declaración de Helsinki*¹⁶. Tuvo como objetivo el hecho de proponer guías de buenas prácticas clínicas que deberían orientar tanto a agencias reguladoras como a investigadores, a comités de ética y a otros organismos o individuos involucrados en ensayos clínicos.

Resolución CNS 466/2012

Al revocar la Resolución CNS 196/1996³³, la cual estableció directrices nacionales para la investigación que involucra seres humanos y creó la Comisión Nacional de Ética en la Investigación (Conep, en sus siglas en portugués), el mismo CNS promulgó la Resolución CNS 466/2012¹⁴. Este documento destaca el reconocimiento y la afirmación de la dignidad, libertad y autonomía del ser humano y fundamenta sus principios en la Constitución Federal de Brasil³⁴ y en conocidos documentos internacionales. Algunos de ellos, por ejemplo, son el *Código de Núremberg*²², la *Declaración Universal de los Derechos Humanos*³⁵, el *Pacto Internacional sobre Derechos Económicos, Sociales y Culturales*³⁶, el *Pacto Internacional sobre los Derechos Civiles y Políticos*³⁷, la *Declaración Universal sobre el Genoma Humano*³⁸, la *Declaración Internacional sobre Datos Genéticos Humanos*³⁹ y la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*²¹. Nótese que aquí no se menciona la *Declaración de Helsinki*²³, puesto que Brasil, como vimos, ya no es signatario.

La Resolución incorpora algunos términos importantes para la investigación clínica, como el consentimiento informado (consentimiento del niño participante, adolescente o legalmente incapaz) y el beneficio de la investigación - *provecho directo o indirecto, inmediato o posterior, obtenido por el participante de la investigación*¹⁴. Se advierte en el ítem III.3, línea d), que es necesario *asegurarles a todos los participantes al final del estudio, por parte del patrocinador, el acceso gratuito y por tiempo indefinido, a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que se demostraron eficaces*¹⁴.

Este es un punto discordante entre Brasil y los signatarios de la *Declaración de Helsinki*²³. La Conep siempre exigió la mantención del acceso al medicamento-prueba, comprobando el beneficio al paciente, como regla general, conforme preconiza la Resolución CNS 466/2012¹⁴. Esa posición se encuentra con lo propuesto por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa), la cual defendió, en una reunión realizada en 2009, el abastecimiento

del producto-prueba como una extensión del estudio. De esa forma, garantizaba el seguimiento del participante por el protocolo y el abastecimiento de la medicación utilizada en el estudio original, manteniendo, bajo su perspectiva, el control de la investigación y atendiendo la seguridad de los individuos involucrados²⁶.

Investigadores

Usualmente, el médico se vuelve un investigador o subinvestigador de la investigación clínica, aceptando odontólogos cuando el protocolo abarca su área de acción. El investigador principal también es un médico o dentista, pues esta es la práctica usual. Sin embargo, los documentos que guían la investigación clínica no son claros en relación con este tema.

El GCP¹⁵ es bastante amplio en este punto y afirma que el investigador debe tener calificación académica, entrenamiento y experiencia para responder por el desarrollo del estudio, considerando las calificaciones exigidas por las normas reguladoras. No especifica la formación académica ni exige que las personas formadas exclusivamente en medicina sean las investigadoras principales.

Lo mismo sucede con el “Documento de las Américas”¹⁶. La Resolución CNS 466/2012¹⁴ también es genérica en cuanto a este aspecto y afirma solo, en su ítem II.16, que el investigador responsable (y no el médico) es el individuo que se responsabiliza de la coordinación de la investigación y se hace corresponsable de la integridad y del bienestar de los participantes de la investigación.

Volviendo al GCP, el guía solo se refiere a la profesión de médico u odontólogo en el ítem 4.3.1, donde orienta que el médico investigador o subinvestigador calificado debe ser quien responderá por las decisiones médicas del estudio. Destaca que los odontólogos también deben ser responsables de las investigaciones clínicas ligadas a su área. Aquí se puede percibir una ambigüedad: la práctica pide, e incluso exige, la figura del médico (u odontólogo) como el investigador principal en la investigación clínica, pero las normas no afirman eso y parece que se acepta que una persona con otra profesión ejerza ese rol. Este es un punto que pide una definición más específica en los documentos reguladores, pues la práctica debe seguir las orientaciones formales y nunca guiarse solo por la conducta que se considere habitual.

El patrocinador se define como el responsable de la implementación y mantención de las garantías y el control de la calidad, con el fin de asegurar la

conducción correcta del estudio clínico de acuerdo con el protocolo, el GCP y las normas reguladoras vigentes. La elaboración y documentación de los datos derivados de la investigación son funciones del patrocinador del estudio^{15,35}, así como la elección de los centros de investigación y la elaboración y establecimiento de acuerdo con ellos, garantizando su acceso sin restricción a todos los datos de la investigación. Además, el patrocinador debe garantizar la adhesión a los protocolos por parte de los diversos investigadores, asegurado por monitoreos y registrado en informes específicos.

Por la definición de nuestra Resolución CNS 466/2012, el patrocinador es la *persona física o jurídica, pública o privada que apoya la investigación, mediante acciones de financiamiento, infraestructura, recursos humanos o apoyo institucional*¹⁴. El patrocinador es el colega que, por regla general, busca lucrar con la investigación, pero que debe respetar los límites éticos, así como la eficacia del producto. Para que esto ocurra, cuenta con la figura del monitor, quien ayuda en la conducción éticamente adecuada del estudio, verificando la precisión de los datos y certificando los derechos y bienestar de los participantes^{15,40}.

Las organizaciones representativas de investigación clínica (ORPC) son entidades a las cuales el patrocinador delega o con quien divide las responsabilidades de velar por el buen funcionamiento de la investigación clínica¹⁶. Esas organizaciones pueden elaborar el proyecto de investigación, reclutar a los sujetos, monitorear la investigación o recolectar datos y solo basta la definición previa de sus competencias en un contrato firmado con el patrocinador.

En Brasil, aparece la orientación para la formación de colegiados interdisciplinarios, con *munus* público, de carácter consultivo, deliberativo y educativo, con el objetivo de defender los intereses de los participantes de la investigación. Ese tipo de organismo, comités de ética en investigación (CEP, por sus siglas en portugués), fue creado por la Resolución CNS 196/1996³³, la cual antecedió a la vigente Resolución CNS 466/2012, y tuvo y tiene la función de aprobar y hacer seguimiento a las diversas etapas de las investigaciones que involucran a seres humanos en el territorio brasileño.

La Conep, según la Resolución CNS 466/2012, se define como una *instancia colegiada, de naturaleza consultiva, deliberativa, normativa, educativa e independiente, vinculada al Consejo Nacional de Salud / MS*¹⁴. Cabe observar que en ese documento se encuentra una gran preocupación por enfatizar el

vínculo estrecho de los CEP con la Conep, formando el conocido sistema CEP/Conep.

La Anvisa es la autarquía, creada por la Ley 9.782/1999, que tiene la función principal de proteger la salud de la población brasileña por medio del control sanitario de la producción y del consumo de productos y servicios sometidos a vigilancia sanitaria, incluso de los ambientes, de los procesos, de los insumos y de las tecnologías relacionadas⁴¹. En los ensayos clínicos, le corresponde a la Anvisa evaluar tanto el protocolo como su ejecución para la liberación o no del registro del producto investigado, así también como la renovación de ese registro.

Conforme a la Resolución CNS 466/2012¹⁴, el participante de la investigación es quien, de forma voluntaria e informada, o bajo la información y autorización de su(s) responsable(s) legal(es), acepta participar en la investigación, lo cual incluye ensayos clínicos. Nótese que el documento saca a la luz por primera vez el término “participante de la investigación” en sustitución del término “sujeto de la investigación”, propuesto en la Resolución CNS 196/1996. Sin embargo, esta participación debe ser gratuita, pero puede haber excepciones en estudios de Fase I o de bioequivalencia.

¿Cómo se inserta la integridad en la investigación clínica?

La investigación clínica, como se puede constatar, es realizada por diversos participantes, cada quien con su responsabilidad específica. En la realidad, la integridad en la investigación clínica será la sumatoria de la conducta íntegra de todos quienes participan en su elaboración y consecución. Para esto, algunos aspectos deben ser destacados o incluso modificados para que se tenga seguridad en cuanto a esa buena conducta a ser adoptada por todos.

Es imprescindible que el investigador principal, así como su equipo, tenga conocimiento y dominio del protocolo de la investigación mediante su análisis minucioso y previo. Esto se debe a que, con las ansias de comenzar el ensayo clínico, muchos criterios de inclusión y exclusión pueden descuidarse, lo cual se vuelve un problema serio para la integridad de la investigación. El investigador solo podrá aceptar ser el responsable de la investigación si efectivamente puede hacerle seguimiento a todas sus etapas.

Su disponibilidad para asumir toda la responsabilidad del estudio hasta su término, sin hacer fraude en la investigación al firmarla sin haberle hecho efectivamente el seguimiento, es una actitud

íntegra y exigida por las buenas prácticas. Ese punto ya se encuentra en el nuevo apéndice del GCP⁴² publicado en junio de 2015. Es importante destacar que el primer aval ético del ensayo clínico debe ser dado por el investigador principal y no es admisible que esa responsabilidad sea transferida solo a los CEP institucionales.

Actualmente, todas las actividades a ser desarrolladas en un estudio determinado deben ser previstas en el presupuesto y definidas con antelación, como lo dispone el GCP. El investigador responsable debe repasar el valor de un determinado procedimiento a quien efectivamente lo ejecutó y no aceptar que personas ligadas académica o funcionalmente a él, como becarios o practicantes, las realicen de forma gratuita como tareas inherentes a la función.

El presupuesto, incluso, es aprobado por el CEP institucional y cualquier persona del equipo debe tener acceso al documento.

También le corresponde al investigador, en conjunto con el coordinador del estudio, el cuidado del proceso de consentimiento informado, el cual debe estar registrado en los documentos de base. Ese documento debe renovarse en cada visita, pues el proceso de anuencia no puede restringirse a la simple firma del término de consentimiento informado (TCLE), en la primera visita del participante al centro.

Existe la tendencia de entender la firma del TCLE como un manto de protección de los participantes de la investigación y de los demás participantes del proceso, lo cual quita la real importancia del consentimiento informado. En cuanto a ese asunto, Hossne pregunta de forma bastante perspicaz: *¿la obtención del término de consentimiento vuelve éticamente aceptable una propuesta éticamente inaceptable?*⁴³. Aquí se nota la importancia del proceso de consentimiento y no de la simple firma del documento. Ese es un punto extremadamente importante en cualquier investigación, lo cual incluye la investigación clínica.

El patrocinador es, ciertamente, el mayor interesado en los resultados de la investigación clínica, pues la renovación del registro o la inserción de un medicamento nuevo en el mercado significan lucro para él. Sin embargo, los cuidados éticos deben priorizarse. En primer lugar, el patrocinador debe tener en mente las ventajas sociales (mejor posología, mejor costo al paciente), además de las financieras. En segundo lugar, debe ser el responsable por la implementación y mantenimiento de los sistemas de garantía y control de calidad para asegurar una adecuada conducción, generación y documentación de

los datos, de acuerdo con el protocolo, el GCP¹⁵ y las normas reguladoras aplicables.

Para que eso sea posible, se debe inculcar una mayor preocupación en los patrocinadores para evitar las distintas interpretaciones en el análisis del protocolo por diferentes centros (en el caso de investigaciones multicéntricas), lo cual, en general, sucede, pues las visitas usuales de iniciación no cumplen con ese asunto.

La pluralidad de hábitos, costumbres y culturas en nuestro país o entre distintos países contribuye para acentuar estas diferentes interpretaciones. El programa de capacitación y armonización entre centros de investigación de estudios multicéntricos aparece como una tentativa para sanar esa dificultad, la que se refleja en *problemas de reclutamiento, de fallas de inclusión, pérdidas de seguimiento e inconsistencia de datos, lo cual pone en riesgo el desarrollo y los resultados del estudio*⁴⁴.

La elección de los centros es otra tarea que debe ser realizada con mucho cuidado por el patrocinador, con criterios claros y transparentes, al dar respaldo al análisis crítico y exigente del monitor, que procederá a la visita de calificación de los centros. Este aval es imprescindible para la elección adecuada y éticamente correcta de los locales donde se desarrollará la investigación. Ese mismo cuidado debe aplicarse en la elección del centro coordinador, así también como en la elección de la ORPC, en caso de que el patrocinador opte por esa contratación.

Aunque documentos como el GCP¹⁵ acepten la intermediación de las ORPC, en Estados Unidos existen críticas a esas organizaciones. Algunos autores, como ten Have¹⁰, destacan como un aspecto negativo del escenario de la investigación clínica americana la contratación (y el alto costo) de esas ORPC. El autor afirma¹⁰ que esas organizaciones crearon una verdadera industria de ensayos clínicos y fortalecieron el modelo de la "tercerización" y de la imagen de la investigación clínica como un negocio. Los organismos controladores nacionales deben tener en cuenta el papel que las ORPC brasileñas han venido desempeñando en el escenario de la investigación clínica.

La veracidad de los datos es otro factor de relevancia extrema. Esos datos subsidiarán la aceptación de la eficacia de la nueva droga por parte del patrocinador y de los agentes reguladores. Infelizmente, la fabricación o falsificación de datos ha estado sucediendo en la investigación en general. Algunos autores como Steneck⁴⁵ llaman a prestar atención a la necesidad de autodisciplina del profesional (y no al mayor número de regulaciones), como una forma de minimizar la mala conducta.

En la realidad, esa perspectiva apela a la escala de valores del investigador, a su ley moral interna, como una guía de la conducta adecuada en lo que se refiere a la investigación, que también se aplica a los ensayos clínicos. Aquí entra la acción del monitoreo como una tarea extremadamente importante para ayudar en la verificación de los datos. Aunque el GCP¹⁵ se manifieste al afirmar que se necesita el monitoreo de todas las fases del ensayo clínico, no especifica la naturaleza y la dimensión de este. El monitor puede realizar ese trabajo de forma presencial, centrándose en las páginas que poseen una mayor probabilidad de presentar errores, pero también puede recurrir al monitoreo remoto con el fin de verificar, especialmente en grandes bancos de datos, sesgos, fraudes y equipos mal calibrados, lo cual entrega información importante al patrocinador⁴⁶.

La Anvisa se responsabiliza por la sistematización del análisis de los protocolos de ensayos clínicos después del análisis y de la aprobación de los CEP, realizado concomitantemente con la Conep, siempre que sea necesario⁴⁷. Sin embargo, la Anvisa necesita centros de investigación comprometidos con dichos ensayos clínicos para garantizar calidad, eficacia y seguridad de los estudios. La Agencia, por lo tanto, podría organizar un registro nacional de centros de investigación calificados, los cuales pasarían por auditorías periódicas para certificar la calidad exigida por la autarquía.

El CEP es otro participante importante en la mantención de la integridad en el estudio clínico. Cuando se oficializó la Resolución CNS 196/1996, varias instituciones nacionales tuvieron dificultad para implementar y ofertar una infraestructura adecuada a los CEP que se formaban⁴⁸. Actualmente, la Resolución CNS 466/2012, en el ítem X.1, sub-ítem 3.b, al hablar de las competencias de los CEP, afirma que el comité debe *hacer seguimiento al desarrollo de los proyectos, por medio de informes semestrales de los investigadores y de otras estrategias de monitoreo, de acuerdo con el riesgo inherente a la investigación*¹⁴.

Esa responsabilidad de seguimiento del CEP, infelizmente, se restringe, normalmente, al recibimiento y, tal vez, al análisis de dichos informes. Sin embargo, se observa que nuestra norma oficial prevé y da espacio a estrategias de monitoreo de los centros. A los ensayos clínicos, tal vez más que a la investigación básica, el riesgo es intrínseco al proceso, pues se trata del análisis de nuevas intervenciones. Esas investigaciones podrían ser analizadas más de cerca por los CEP y establecer un vínculo más fuerte con los investigadores.

La asociación también se destaca en el ítem VII de la Resolución CNS 466/2012, en el cual el documento establece oficialmente el sistema CEP/Conep, al enfatizar el carácter cooperativo del trabajo⁴⁹. La legislación da libertad para el uso de mecanismos, herramientas e instrumentos propios de interrelación, con el fin de establecer un sistema que permita un verdadero trabajo cooperativo, buscando la protección de los participantes de la investigación de forma coordinada y descentralizada.

Consideraciones finales

Los ensayos clínicos se han considerado un factor importante agregado a la economía de los países que participan en ellos (por medio de la generación de empleo y desarrollo científico y tecnológico), así como a la ciencia (por la información científica) y a la salud pública (beneficios a los participantes y a la población)⁵⁰. Por tal motivo, no se pueden olvidar los principios éticos en su consecución.

Se puede afirmar, entonces, que la investigación clínica se inserta (o debería insertarse) en ese contexto: la búsqueda por la mejora de la calidad de vida de la sociedad a partir, también, del desarrollo de drogas específicas investigadas con normas rígidas, tanto por parte de los investigadores, como por parte de la industria y fiscalizadas por organismos oficiales específicos. Uno de los propulsores de ese tipo de investigación es la búsqueda y descubrimiento de nuevas drogas que beneficiarán a toda la población.

No se puede negar que la sociedad se beneficiará con esas investigaciones si las políticas de salud pública fueran realmente eficaces, al normalizar y socializar el acceso de la población a tales descubrimientos⁵¹.

Por eso, la integridad en la investigación, tan hablada actualmente en las universidades, necesita ampliar sus horizontes para abarcar también la investigación clínica. A todos los participantes de ese tipo de investigación se les debe orientar y exigir en cuanto a la buena práctica en las diversas etapas de su desarrollo, lo que permitirá la llegada de estudios íntegros y exitosos.

Referências

1. Shinkai RS. Integridade na pesquisa e ética na publicação. *Sci Med*. 2011;21(1):2-3.
2. Brasil. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. Relatório da Comissão de Integridade de Pesquisa do CNPq [Internet]. Brasília: CNPq; 2011 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1PeyLNu>
3. Garcia CC, Martrucelli CRN, Rossillo MMF, Denardin OVP. Autoria em artigos científicos: os novos desafios. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2010 [acesso 1º nov 2016];25(4):559-67. Disponível: <http://bit.ly/2ArlDRL>
4. Vanz SAS. As redes de colaboração científica no Brasil (2004-2006) [tese]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
5. Domingues E. Autoria em tempos de "produtivismo acadêmico". *Psicol Estud* [Internet]. 2013 [acesso 1º nov 2016];18(2):195-8. Disponível: <http://bit.ly/2AqQVrG>
6. International Committee of Medical Journal Editors. Recommendations for the conduct, reporting, editing, and publication of scholarly work in medical journals [Internet]. [s.l.]: ICMJE; dez 2016 [acesso 20 ago 2017]. Disponível: <http://bit.ly/1ToLU4m>
7. Camanho GL. Editorial: conflito de interesse. *Rev Bras Ortop* [Internet]. 2009 [acesso 1º nov 2016];44(2):1. Disponível: <http://bit.ly/2AE9bAq>
8. Chamon W, Melo Jr LAS, Paranhos Jr A. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol* [Internet]. 2010 [acesso 2 nov 2016];73(2):107-9. Disponível: <http://bit.ly/2ADv6rO>
9. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica. *Rev. bioét. (Impr.)*. 2010;18(1):75-91.
10. ten Have H. Pesquisa médica: como recuperar a confiança. *Medicina CFM: Revista de Humanidades Médicas*. 2014;(5):48-55.
11. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos: como somos enganados e o que podemos fazer a respeito?. 4ª ed. Rio de Janeiro: Record; 2009.
12. Sanchez OP, Innarelli PB. Desonestidade acadêmica, plágio e ética. *GV Executivo* [Internet]. 2012 [acesso 1º out 2016];11(1):46-9. Disponível: <http://bit.ly/2AomUp8>
13. Sauthier M, Almeida Filho AJ, Matheus MP, Fonseca PML. Fraude e plágio em pesquisa e na ciência: motivos e repercussões. *Referência* [Internet]. 2011 [acesso 29 out 2016];3(3):47-55. Disponível: <http://bit.ly/2AII1xN>
14. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos [Internet]. 2013 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1mTMIS3>
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for good clinical practice E6(R1). 10 jun 1996.

16. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: OMS; 2005 [acesso 2 nov 2016]. 88 p. Disponível: <http://bit.ly/2zJdMOI>
17. Clotet J, Feijó A. Bioética: uma visão panorâmica. In: Clotet J, Feijó AGS, Oliveira MG, coordenadores. Bioética: uma visão panorâmica. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2005. p. 9-20.
18. Bergel SD. El derecho de acceso a los medicamentos: su reconocimiento y las barreras puestas a su ejercicio. In: Casado M, Luna F, coordenadoras. Cuestiones de bioética en y desde Latinoamérica. Navarra: Civitas; 2012. p. 333-48.
19. Rossi F. Enfermedades de alto impacto social, enfermedades olvidadas, medicamentos de alto costo y ARV. In: Bermúdez J, Oliveira MA, Esher A. Acceso a medicamentos: derecho fundamental, papel del estado. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2004. p. 193.
20. Humet C. Responsabilidade social e saúde. In: Casado M. Sobre a dignidade e os princípios: análise da declaração universal sobre bioética e direitos humanos. Porto Alegre: EDIPUCRS; 2013. p. 425-38.
21. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração universal sobre bioética e direitos humanos [Internet]. Paris: OMS; 2006 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1TRJFa9>
22. Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals [Internet]. Washington: US Government Printing Office; 1949 [acesso 2 nov 2016]. v. 2, p. 181-2. Disponível: <http://bit.ly/2BFtoUt>
23. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial: princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos [Internet]. Fortaleza: WMA; 2013 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2kgpPpS>
24. Sofaer N, Thiessen C, Goold SD, Ballou J, Getz KA, Koski G *et al.* Subjects' views of obligations to ensure post-trial access to drugs, care, and information: qualitative results from the experiences of participants in clinical trials (EPIC) study. *J Med Ethics* [Internet]. 2009 [acesso 29 out 2016];35(3):183-8. Disponível: <http://bit.ly/2At1oD8>
25. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Análise técnica da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa sobre o Projeto de Lei nº 200/2015 [Internet]. 2015 [acesso 16 jun 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2jlvWgM>
26. Dainesi SM, Goldbaum M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica: revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(6):710-6.
27. Dainesi SM. Como fazer valer a máxima da ética médica *primum non nocere* ao oferecer continuidade de tratamento com drogas experimentais a pacientes de pesquisa clínica? *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(3):237-8.
28. Schüklenk U, Hare D. Questões éticas na pesquisa internacional e em estudos multicêntricos. *RECIIS.* 2008;2(1 Suppl):S19-30.
29. Brandt AM. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study. *Hastings Cent Rep.* 1978;8:21-9
30. US Government. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. The Belmont Report: ethical principals and guidelines for the protection of human subjects of research [Internet]. 1979 [acesso 2 nov 2016];4-6. Disponível: <http://bit.ly/2uvrnZO>
31. Laranjeira LN, Marcílio CS, Guimarães HP, Avezum Á. Boas práticas clínicas: padrão de pesquisa clínica. *Rev Bras Hipertens.* 2007;14(2):121-3.
32. Zucchetti C, Morrone FB. Perfil da pesquisa clínica no Brasil. *Rev HCPA.* 2012;32(3):340-7.
33. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 196 versão 2012 [Internet]. 2012 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2ieEde3>
34. Brasil. Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília; 5 out 1988 [acesso 5 dez 2017]. Disponível: <http://bit.ly/1bJYIGL>
35. Organização das Nações Unidas. Declaração Universal dos Direitos Humanos [Internet]. 1948 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://uni.cf/2sXdl3e>
36. Brasil. Decreto nº 591, de 6 de julho de 1992. Atos internacionais. Pacto internacional sobre direitos econômicos, sociais e culturais. Promulgação [Internet]. Diário Oficial da União. Brasília, 7 jul 1992 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2AGqQHU>
37. Organização das Nações Unidas. Pacto internacional sobre os direitos civis e políticos [Internet]. 1966 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2zsQSxH>.
38. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração universal sobre o genoma humano e os direitos humanos: da teoria à prática [Internet]. Paris: Unesco; 1997 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2oNe3x4>
39. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração internacional sobre os dados genéticos humanos [Internet]. Paris: Unesco; 2004 [acesso 14 dez 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2oDqgUt>
40. Cesar MB, Laranjeira LN, Guimarães HP, Avezum Á, Piegas LS. Processos de iniciação em pesquisa clínica: responsabilidades do investigador e do patrocinador. *Rev Bras Hipertens.* 2008;15(2):100-3.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Institucional [Internet]. 2016 [acesso 1º nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2AnEuit>
42. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline. Integrated addendum to ICH E6(R1): guideline for good clinical practice E6(R2) [Internet]. 2015 [acesso 2 nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1L4YIA2>
43. Hosne WS. Dos referenciais da bioética: a vulnerabilidade. *Bioethikos.* 2009;3(1):41-51. p. 48.

44. Unidade de Pesquisa Clínica do Centro de Saúde Reprodutiva Carlos Isaia Filho. Programa de capacitação e harmonização de centros de pesquisa para estudos multicêntricos [Internet]. Porto Alegre: CSRCIF; 2014 [acesso 2 nov 2016]. Disponível: <http://bit.ly/2kiZsJq>
45. Steneck NH. Fostering integrity in research: definitions, current knowledge, and future directions. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2006 [acesso 2 nov 2016];12:53-74. Disponível: <http://bit.ly/2idz8MB>
46. Olsen R, Bihlet AR, Kalakou F, Andersen JR. The impact of clinical trial monitoring approaches on data integrity and cost: a review of current literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(4):399-412.
47. Nishioka SA. Regulação da pesquisa clínica no Brasil: passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar*. 2006;8(48):17-26.
48. Kipper DJ. Ética na pesquisa envolvendo seres humanos. In: Casado M, Luna F, coordenadoras. *Cuestiones de bioética en y desde Latinoamérica*. Navarra: Civitas; 2012. p. 349-70.
49. Novoa PCR. What changes in research ethics in Brazil: Resolution no. 466/12 of the National Health Council. *Einstein* [Internet]. 2014 [acesso 1º nov 2016];12(1):vii-x. Disponível: <http://bit.ly/2icTB44>
50. Silva CF, Ventura M, Castro CGSO. Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2016 [acesso 1º nov 2016];24(2):292-303. Disponível: <http://bit.ly/2kinapl>
51. Bergel SD. Diez años de la declaración universal sobre bioética y derechos humanos. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2015 [acesso 29 out 2016];23(3):446-55. Disponível: <http://bit.ly/2iLgkYS>

Participación de los autores

Anamaria Gonçalves dos Santos Feijó fue responsable de la concepción, investigación y revisión bibliográfica, así como de la redacción del texto original. Anelise Crippa, Andressa Daron Giordani y Natália Moreira Vieira ayudaron en la revisión bibliográfica e hicieron un análisis crítico del contenido. Carlos Isaia Filho participó en la orientación del tema, en el análisis crítico del contenido y en la revisión final del texto. Todos los autores aprobaron la versión final de este artículo.

