

Acesso às drogas na pesquisa clínica

Bruno Rodolfo Schlemper Junior

Resumo: O artigo comenta a pesquisa clínica no Brasil e discorre sobre o acesso às drogas, nos ensaios clínicos, aos sujeitos que se beneficiaram com seu uso durante o estudo. Apoiado na legislação nacional, nos principais documentos éticos internacionais e na Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco conclui pela responsabilidade do patrocinador em assegurar o acesso, sob monitoramento, dos médicos do estudo. São feitas reflexões éticas e sugestões objetivando contribuir para a solução das questões relacionadas a essa exigência ética sanitária, enfatizando a adoção de cuidados especiais aos sujeitos, cuja maioria possivelmente vive em condições de vulnerabilidade social e cultural, próprias a um país em desenvolvimento como o Brasil.

Palavras-chave: Ética em pesquisa clínica. Acesso às drogas. Vulnerabilidade dos sujeitos de pesquisa. Responsabilidade do patrocinador. País em desenvolvimento. Indústria farmacêutica.



Bruno Rodolfo Schlemper Junior

Doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias, professor de Ética Médica do curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina, membro titular da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e membro do Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina

É nosso dever realizar experimentação no homem quando é possível assegurar-lhe a vida, curá-lo ou oferecer-lhe algum benefício pessoal.

Claude Bernard, 1927

Transcorridos doze anos da edição da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)¹, que trazia as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos, o Brasil passou a figurar com destaque entre os países que possuem controle ético dos estudos clínicos – contudo, em nosso contexto, ocorreram muitas reações internas, notadamente daqueles que usufruíam de campo livre de investigação, sem qualquer regulamentação. Ressalte-se que até então a pesquisa científica era conduzida sem a devida atenção aos princípios bioéticos básicos e a primeira norma oficial brasileira, a Resolução 1/88 do Ministério da Saúde (MS), não teve a necessária repercussão ou impacto, sendo posteriormente revogada².

As resoluções do CNS se consolidaram com o tempo, mas várias dificuldades, dúvidas e pressões de diferentes organizações, associações de especialidades médicas e outras, que sen-

tiram restringidas sua liberdade total de ação, foram surgindo e um dos assuntos cuja dificuldade de interpretação e análise ainda permanece é o acesso aos medicamentos após a conclusão do ensaio clínico.

Dentre os vários tipos de pesquisas envolvendo seres humanos os ensaios clínicos com fármacos são os que necessitam maior cuidado do ponto de vista ético, pois se caracterizam por intervenções seguidas de avaliação prospectiva de grupos de indivíduos, com a presença de fatores de risco para os sujeitos do estudo. No Brasil, a expressiva maioria das pesquisas clínicas para teste de novas drogas é constituída por projetos multicêntricos, internacionais, com patrocínio de empresas multinacionais do setor farmacêutico³. Esse aspecto se reveste de enorme importância pois os protocolos não são elaborados em conformidade com a realidade epidemiológica, sanitária e ética de nosso país – o que exige redobrado controle na aprovação e acompanhamento.

A questão central abordada, de continuação do fornecimento da droga, vem constituindo assunto polêmico por vários setores envolvidos e nos diversos países, notadamente nos do Terceiro Mundo. As visões são essencialmente diferentes conforme os interesses dos pesquisadores, das instituições envolvidas, do grau de vulnerabilidade dos sujeitos e do nível de desenvolvimento dos países que participam desses estudos.

Por essa razão, o presente artigo objetiva analisar, à luz da legislação ética e sanitária brasileira e dos principais documentos éticos

internacionais, sob a ótica da maior vulnerabilidade social dos sujeitos de pesquisa, os principais aspectos do acesso aos fármacos após a conclusão dos projetos de pesquisa clínica, e contribuir para a solução e implementação das disposições éticas reguladoras.

Legislação ética e sanitária

a) Documentos éticos internacionais

Foram selecionados os documentos éticos mais aceitos universalmente, sobretudo os que serviram de apoio para a elaboração da Resolução CNS 196/96, ressaltando-se, em cada um deles, apenas os aspectos que tratam diretamente do tema de acesso às drogas ou que a ele dizem respeito de alguma forma, procurando manter, sempre que possível, na tradução, a mesma redação dos textos originais.

• Declaração de Helsinque

Art. 30: ao final do estudo, todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados pelo estudo⁴.

• International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects – 2002⁵

Diretriz 10: Pesquisa em populações e comunidades com recursos limitados.

Comentário à diretriz: antes de iniciar uma pesquisa em população ou comunidade com

recursos limitados, o patrocinador e o investigador devem envidar esforços para assegurar que: a) a pesquisa deve atender as necessidades e prioridades da população ou comunidade na qual será realizada; b) qualquer intervenção ou produto desenvolvido, ou conhecimento gerado, deverá estar *razoavelmente disponível* em benefício daquela população ou comunidade. Segue, ainda, o seguinte comentário: se uma droga experimental demonstrou ser benéfica, o patrocinador deve continuar a fornecê-la aos participantes após a conclusão do estudo, aguardando a sua aprovação pela autoridade regulatória.

Diretriz 13: Pesquisa envolvendo pessoas vulneráveis

Justificativa especial é exigida para convidar pessoas vulneráveis como sujeitos de pesquisa. Se selecionados, as formas de proteger seus direitos e benefícios devem ser rigorosamente aplicadas.

Comentário à diretriz: pessoas vulneráveis são aquelas relativamente (ou absolutamente) incapazes de proteger seus próprios interesses. Mais formalmente, têm insuficiente poder, inteligência, educação, recursos, apoio ou outros atributos capazes de proteger seus próprios interesses.

Anexo 1

Itens para serem incluídos no protocolo (ou documentos anexos) de pesquisas biomédicas envolvendo seres humanos:

26. Previsão para acesso continuado dos sujeitos para o tratamento em pesquisa após o

estudo, indicando suas modalidades, o nome dos responsáveis pessoais e institucionais pelo pagamento e por quanto tempo será realizado;

39. Planos para o monitoramento de segurança das drogas ou outras intervenções utilizadas, conforme os objetivos do estudo ou ensaio e, se apropriado, os registros dos dados e de segurança devem ser feitos por um comitê de monitoramento independente.

- **The ethics of research related to health-care in developing countries – 2002**

Ao tratar das responsabilidades dos patrocinadores após a conclusão do estudo, o documento acentua que os investigadores devem se comprometer, antes de começar um ensaio, a garantir que, após sua conclusão, os participantes terão acesso às intervenções eficazes⁶.

- **Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries**

Recomendação 4.2: os projetos de pesquisa submetidos aos comitês de ética devem incluir uma explicação sobre como as novas intervenções que se mostrarem eficazes a partir da pesquisa serão tornadas disponíveis para alguma ou todas as populações dos países que sediarem a pesquisa, além dos voluntários da pesquisa⁷.

- **Good clinical practice (GCP) – 2002**

1.61 Pacientes vulneráveis: pacientes cuja disposição de voluntariedade pode ser indevidamente influenciada por expectativas, justifi-

casas ou não, de benefícios associados à sua participação, ou por temor de reações críticas de alguma cúpula hierárquica, no caso de sua recusa à participação. Pode-se citar como exemplo os membros de um grupo com estrutura hierárquica, tais como estudantes de medicina, farmácia, odontologia ou enfermagem, empregados subordinados a hospitais e laboratórios, empregados da indústria farmacêutica, membros das Forças Armadas e detentos. Outros pacientes vulneráveis são os pacientes com doenças incuráveis, pessoas em casas de repouso, desempregados, mendigos, pacientes em situações de emergência, grupos de minorias étnicas, desabrigados, nômades, refugiados, menores e todos aqueles incapazes de fornecerem conscientemente seu consentimento de participação⁸.

2.3 Os direitos, a segurança e o bem-estar dos pacientes em investigação são considerações da maior importância e devem prevalecer sobre os interesses da ciência e da sociedade.

3.1.1 Um Institutional Review Board/Independent Ethics Committee – IRB/IEC deve assegurar os direitos, a segurança e o bem-estar de todos os pacientes em investigação. Atenção especial deve ser dada aos estudos que envolvam pacientes vulneráveis.

- **Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96)**

Capítulo I. Princípios gerais⁹: em toda pesquisa em Farmacologia Clínica deverá prevalecer o bem-estar individual dos sujeitos submetidos ao estudo, sobre os interesses da ciência e da

comunidade; e os estudos clínicos deverão ser precedidos por estudos de pesquisa pré-clínica, podendo iniciarem-se os ensaios de pesquisa em Farmacologia Clínica no momento em que os resultados permitam inferir que os riscos para a saúde dos sujeitos em estudo são previsíveis e não significativos.

- **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos/Unesco – 2005**

Aprovada na 33ª sessão da Conferência Geral da Unesco, realizada em Paris em 2005, esta Declaração¹⁰, por aclamação dos 191 países signatários, inclusive o Brasil, traz expectativas de alteração no comportamento ético das pessoas e das organizações no século XXI, por ser mais aplicada e comprometida com as populações mais vulneráveis, mais necessitadas. Ela respalda, aprofunda e amplia os direitos dos indivíduos nas pesquisas experimentais em seres humanos e considera que todos os seres humanos, sem distinção, devem se beneficiar dos mesmos elevados padrões éticos na medicina e nas pesquisas em ciências da vida, tais como expressos no:

Art. 2º – Objetivos

IV – Reconhecer a importância da liberdade da pesquisa científica e os benefícios resultantes dos desenvolvimentos científicos e tecnológicos, evidenciando, ao mesmo tempo, a necessidade de que tais pesquisas e desenvolvimentos ocorram conforme os princípios éticos dispostos nesta Declaração e respeitem a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais;

VI – Promover o acesso equitativo aos desenvolvimentos médicos, científicos e tecnológicos, assim como a maior difusão possível e o rápido compartilhamento de conhecimento relativo a tais desenvolvimentos e a participação nos benefícios, com particular atenção às necessidades de países em desenvolvimento;

Art. 3º – Dignidade humana e direitos humanos

a) A dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades fundamentais devem ser respeitados em sua totalidade;

b) Os interesses e o bem-estar do indivíduo devem ter prioridade sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade.

Art. 4º – Benefício e dano

Os benefícios diretos e indiretos a pacientes, sujeitos de pesquisa e outros indivíduos afetados devem ser maximizados e qualquer dano possível a tais indivíduos deve ser minimizado, quando se trate da aplicação e do avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e tecnologias associadas.

Art. 15 – Compartilhamento de benefícios

a) Os benefícios resultantes de qualquer pesquisa científica e suas aplicações devem ser compartilhados com a sociedade como um todo e, no âmbito da comunidade internacional, em especial com países em desenvolvimento. Para dar efeito a esse princípio, os benefícios podem assumir quaisquer das seguintes formas:

(i) ajuda especial e sustentável e reconhecimento aos indivíduos e grupos que tenham participado de uma pesquisa;

(ii) acesso a cuidados de saúde de qualidade;

(iii) oferta de novos diagnósticos e terapêuticas ou de produtos resultantes da pesquisa.

b) Os benefícios não devem constituir indução inadequada para estimular a participação em pesquisa.

b) Legislação nacional

• Resolução CNS 196/96

Ao abordar a continuidade do tratamento essa norma ética faz duas referências, como forma de chamar a atenção e enfatizar a importância do tema. Assim, quanto ao acesso ao medicamento após o término do estudo enfatiza que deve ser atendido o disposto nos seguintes itens:

III. 3p – assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes de pesquisa.

V.3 (...) tão logo constatada a superioridade de um método sobre o outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime.

• Resolução CNS 251/97

Essa norma ética, que trata de pesquisa envolvendo seres humanos quanto a novos fármacos,

medicamentos, vacinas e testes diagnósticos, é explícita ao afirmar¹¹:

I.4 – Em qualquer ensaio clínico e particularmente nos conflitos de interesses envolvidos na pesquisa com novos produtos, a dignidade e o bem-estar do sujeito incluído na pesquisa devem prevalecer sobre outros interesses, sejam econômicos, da ciência ou da comunidade.

IV. 1m – assegurar por parte do patrocinador ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional.

Em nome do benefício aos pacientes essa resolução, de maneira adequada, prevê a possibilidade de exceções às regras, como nas situações abaixo:

IV.1i – de acordo com a importância do projeto, tendo em vista a premência de tempo, e na ausência de outros métodos terapêuticos, o CEP poderá aprovar projetos sem cumprimento de todas as fases da farmacologia clínica; neste caso deverá haver também aprovação da Conep e da SVS/MS.

III.2j – recomendar que a mesma pessoa não seja sujeito de pesquisa em novo projeto antes de decorrido um ano de sua participação em pesquisa anterior, a menos que possa haver benefício direto ao sujeito da pesquisa.

VI.1 – A Conep exercerá suas atribuições nos termos da Resolução 196/96, com destaque para as seguintes atividades:

c – nos casos de pesquisas envolvendo situações para as quais não há tratamento consagrado (*uso humanitário* ou *por compaixão*) poderá vir a ser autorizada a liberação do produto, em caráter de emergência, desde que tenha havido aprovação pelo CEP, ratificada pela Conep e pela SVS/MS.

• **Anvisa – Doação de medicamento após término de estudo clínico**

Grande número de protocolos conduzidos no Brasil não prevê extensão do referido protocolo para esses fins. Assim, para os casos onde exista paciente se beneficiando do fármaco sob investigação, que o médico assistente julgue ser a melhor alternativa terapêutica e que o protocolo do estudo que se encerra não tenha previsão de extensão, a Coordenadoria de Pesquisas e Ensaio Clínicos da Anvisa (Cepec/Anvisa), buscando conciliar a regulamentação da Conep com a legislação sanitária vigente, recomenda que o patrocinador proceda à doação do fármaco, conforme segue¹²: a) Quando se aproximar o término do estudo o patrocinador deve submeter à Anvisa a estimativa anual do quantitativo necessário para uma provisão anual, ou outro prazo determinado, mediante justificativa; b) Relatório médico apontando as razões para manutenção da terapia sob investigação em determinados pacientes, bem como o termo de compromisso da equipe com a assistência aos pacientes; c) Declaração do patrocinador do estudo comprometendo-se com o fornecimento da medicação em estudo e com a avaliação contínua da segurança dos pacientes sob a terapia em questão, bem como compro-

metendo-se com a importação, armazenagem e distribuição dos medicamentos aos centros.

- **Resolução RCD MS/ANVISA 26/99 – Acesso expandido**

Disciplina o acesso expandido como sendo um processo patrocinado, de disponibilização de produto novo, promissor, ainda sem registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento no Brasil ou no país de origem e com acesso expandido aprovado no país de origem, ou com registro do produto no país de origem, para pacientes com doenças de grave ameaça à vida, na ausência de alternativas terapêuticas satisfatórias disponibilizadas no país, sem ônus adicional para o paciente. Trata-se, portanto, de contemplar os pacientes graves e sem outra opção terapêutica.

Destaque-se que o patrocinador deve fornecer o tratamento aos pacientes com doenças crônicas durante, pelo menos, um ano e que, no caso de tratamento de duração definida no protocolo, o fornecimento do produto deverá contemplar o tratamento completo do paciente¹².

- **Resolução 18/03 – Conselho Municipal de Saúde de São Paulo**

Determina: será condição para a realização de pesquisa no âmbito do SUS municipal que, após o término do estudo, o patrocinador ou o responsável pela pesquisa garanta o fornecimento dos medicamentos e/ou procedimentos, em teste, aos participantes da pesquisa, enquanto se beneficiarem dos mesmos.

Nas suas justificativas de aprovação, consta: não se pode permitir que os participantes das pesquisas que incluam testes de novas drogas e/ou procedimentos, e estão se beneficiando dos mesmos, sejam prejudicados, uma vez que ao término do estudo o participante deixa de ter acesso aos mesmos, por falta de garantia dos responsáveis da pesquisa e instituições patrocinadoras¹³.

Vulnerabilidade

A Resolução CNS 196/96¹ define vulnerabilidade como o *estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido*. Embora, no mais das vezes, sejam incluídos nesta condição as crianças, deficientes mentais, gestantes, idosos, prisioneiros e dependentes do pesquisador (estudantes, técnicos e outros), sobressai, numa análise mais atenta, que várias outras situações podem ser contempladas, haja vista que a norma ética deixou a interpretação livre ao referir *que por quaisquer razões ou motivos tenham o direito de decidir seu próprio destino, autonomia essa diretamente relacionada à existência de opções, sem o que não haverá autonomia aos sujeitos*. A mesma resolução refere que a proteção dos indivíduos e grupos legalmente incapazes e vulneráveis constitui parâmetro de eticidade da pesquisa e que a investigação nos grupos vulneráveis só deve ser realizada quando houver previsão de benefícios diretos aos mesmos.

Desse modo, ficam evidentes que a par dos casos de vulnerabilidade individual do sujeito da

pesquisa devem ser consideradas as situações de vulnerabilidade social, entendida como as situações de pobreza, de desigualdades sociais, do acesso às ações e serviços de saúde e educação, do respeito às diferenças culturais e religiosas, da marginalização de grupos particulares e outras situações similares, como defendido por vários autores^{5, 14, 15, 16, 17}.

De acordo com Garrafa¹⁸, os sujeitos de pesquisa nos países com sérios desníveis socioeconômicos, como o Brasil, são muito mais vulneráveis, especialmente quando considerado o enorme contingente de analfabetos funcionais, que sequer consegue interpretar textos mais simples, quanto mais os explicativos de um termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), geralmente com um número de páginas assustador para a maioria deles, o que os torna, sem dúvida, extremamente vulneráveis. Goldim¹⁹ diferencia os termos autonomia reduzida e vulnerabilidade, colocando os adolescentes, enfermos e prisioneiros como exemplos do primeiro e vulnerável como aquela pessoa que por condições sociais, culturais, étnicas, políticas, econômicas, educacionais e de saúde tem as diferenças transformadas em desigualdade, citando que socialmente a vulnerabilidade pode ser entendida por designações tais como: exclusão protetora, redução da voluntariedade, restrição à espontaneidade, restrição à liberdade, redução da autonomia, redução da capacidade, redução da autodeterminação, suscetibilidade, fragilidade, desigualdade, proteção adicional, compartilhamento de responsabilidades e solidariedade.

Vários outros aspectos de ordem cultural e socialização tornam os sujeitos vulneráveis,

razão pela qual faz-se necessário minimizar o risco de exploração dos indivíduos, pois a falta de um padrão internacional de justiça e a disparidade no poder de barganha entre a população e os pesquisadores de países em desenvolvimento e de seus pares nos países desenvolvidos significa que, mesmo na presença de uma parceria colaborativa, a comunidade pode ser forçada a aceitar um nível injusto de benefícios²⁰.

Como se vê, muitos dos sujeitos que fazem parte de ensaios clínicos no Brasil podem ser enquadrados como vulneráveis, o que exige providências e atenção especial e adicional, como, por exemplo, a garantia de cuidados e acesso controlado às drogas após a conclusão do estudo, se necessário, buscando sempre maximizar possíveis benefícios e minimizar possíveis danos.

Comentários

O documento da Nuffield Council on Bioethics examina as questões éticas que surgem quando estudos sanitários são realizados em países em desenvolvimento, com pesquisa patrocinada por instituições de países desenvolvidos. Relata que essas desigualdades representam risco real de exploração e as orientações metodológicas e éticas são muitas vezes diferentes e, às vezes, contraditórias em relação ao que pode ser eticamente aceitável nessas condições. Em decorrência, propõe um marco composto por quatro deveres éticos a serem aplicados nos estudos realizados nos países em desenvolvimento: aliviar o sofrimento; mostrar respeito às pessoas; ser sensível às diferenças

culturais; não se aproveitar da vulnerabilidade – a qual pode ter sido criada pela pobreza ou falta de infra-estrutura e recursos no país onde o estudo se desenvolve, mas que exige a adoção de cuidados adicionais sobre riscos ou prejuízos⁶.

Macklin²¹ faz outro tipo de alerta: a possibilidade de exploração dos vulneráveis quer em relação a um indivíduo ou grupo quer até mesmo a países inteiros pelo simples fato de que esses vulneráveis são historicamente suscetíveis à exploração – e a exploração é moralmente errada. Os patrocinadores e pesquisadores devem delinear a pesquisa de maneira a incluir salvaguardas para proteger esses sujeitos.

Aliás, essa desejável mudança de postura do patrocinador e do pesquisador em relação aos grupos vulneráveis de países em desenvolvimento deve ser estendida, também, para a obtenção do TCLE, que precisa se adequar às exigências éticas e à terminologia e expressões da população local dos estudos²². Paralelamente, a princípio, o desenho do protocolo de pesquisa não é elaborado em consonância com as características epidemiológicas, culturais e sociais de nosso país, pois a maioria das pesquisas é financiada e desenhada por empresas no exterior³. Esse fato é importante pois limita de forma perversa aos pesquisadores nacionais a possibilidade de alterações significativas no projeto, dificultando em muitos casos atender às exigências éticas e ampliar os cuidados aos sujeitos. Esses fatores são causas de muitas pendências por parte do sistema CEP/Conep, gerando prorrogações na aprovação final do projeto e

criando conflitos com os pesquisadores responsáveis.

No período de 2002 a 2005, segundo a Anvisa²³, 70% dos ensaios eram de fase III, 19% de fase II e 9% de fase IV, restando apenas 2% de estudos de fase I. No último ano informado, 657 dos 935 comunicados especiais emitidos eram de fase III e 88 de fase IV, ou seja, cerca de 80% em fases nas quais, antes de seu início, já se detém algumas informações sobre eficácia terapêutica, segurança, doses efetivas e identificação da relação risco-benefício.

Embora as informações disponíveis aos pesquisadores, quando se inicia um estudo na fase III, sejam, obviamente, ainda incompletas, serão as mesmas utilizadas na continuidade do acesso à droga aos sujeitos após a fase II. A única diferença entre esses sujeitos, para os quais se busca o fornecimento da droga, e os sujeitos da pesquisa que iniciam a fase III é a existência de acompanhamento e monitoramento dos indivíduos do estudo. Por que então são levantados argumentos éticos contra o acesso após a fase II? Basta proporcionar o mesmo acompanhamento previsto nos estudos clínicos a esses prolongamentos de acesso às drogas benéficas que a segurança em termos de risco dos sujeitos será a mesma dos que iniciam a fase seguinte do estudo. Essa mesma linha de raciocínio pode ser utilizada para a fase IV, o que, apesar da droga já estar comercializada, ainda é um período incluído como de pesquisa, pois se busca confirmar o valor terapêutico do novo medicamento na população geral, bem como detectar a incidência de eventos adversos e outros – ressalte-se: em situação muito

menos controlada que as fases anteriores. Vale lembrar que nos últimos quarenta anos foram retirados do mercado, por motivo de segurança, mais de 130 produtos farmacêuticos, 1/3 dos quais nos primeiros dois anos de comercialização e 50% em até cinco anos²⁴.

Se ainda nesta fase busca-se determinar essas reações o argumento de que não se pode fornecer o medicamento após o encerramento das pesquisas clínicas de fase III não é procedente, haja vista que os riscos dos sujeitos nesses casos, em face do monitoramento eficaz pretendido, serão bem menores quando comparados com o uso após a comercialização. Assim, desde que o monitoramento seja contínuo, é possível proporcionar o acesso à droga aos que concluíram as fases II e III com comprovados benefícios e sem ocasionar riscos maiores que os existentes em cada uma dessas fases da pesquisa, como recomenda a Anvisa¹² ao solicitar declaração do patrocinador do estudo comprometendo-se com o fornecimento da medicação em estudo e com a avaliação contínua da segurança dos pacientes sob a terapia em questão.

Pretende-se que nos casos referenciados os patrocinadores criem mecanismos de acompanhamento dos sujeitos que recebem medicamentos após a conclusão das fases II e III usando, para tanto, os próprios centros de pesquisa e os responsáveis que atuaram nos estudos clínicos experimentais. Esse procedimento precisa ser ajustado com prazo hábil, tendo em vista a gama de fatores que interferem e precisam ser levados em conta – isto é, cada situação deve ser analisada à luz do tipo de ensaio

clínico, da doença que está em investigação, da fase da doença no paciente, bem como dos custos financeiros e resultados das fases clínicas anteriores.

Nos Estados Unidos da América (EUA) tem sido grande a pressão exercida por entidades da sociedade civil para acesso a drogas experimentais. Algumas vezes, o Food and Drug Administration (FDA) autorizou uma aprovação acelerada após a fase II se ela produz efeito favorável ao indivíduo. Nesse sentido, o FDA permite aprovação por compaixão, nos moldes habituais, para pacientes portadores de aids a partir da fase II, e espera que a indústria farmacêutica patrocine ensaios simples, amplos, de acesso aberto para certas drogas na fase III ou, até mesmo, na fase II, enquanto providencia novas informações sobre as mesmas, estabelecendo-se um mecanismo paralelo de acesso a uma droga que mostrou atividade promissora, sem perda do rigor em sua aprovação²⁵.

Embora tramite no Senado estadunidense um projeto de lei que objetiva possibilitar o acesso precoce de drogas experimentais já após a fase I aos pacientes para tratamento por compaixão e pacientes graves, algumas associações médicas especializadas vêm se manifestando contrariamente^{26,27}, embora outros defendam o acesso às drogas após os primeiros estudos clínicos em condições especiais^{25,28}.

Claramente, a indústria farmacêutica se posicionou contra esse projeto de lei, não por razões éticas pelos eventuais efeitos danosos aos pacientes, mas por preocupação com os custos desse programa e com as ações por danos que

os indivíduos poderiam mover contra as empresas²⁹. Ainda, o FDA implantou o denominado *fast track*, ou seja, aprovações em curtíssimo espaço de tempo, com estudos de diferentes fases se sobrepondo, não obedecendo ao escalonamento farmacológico clássico. Inicialmente, essa prática foi liberada para indivíduos portadores do vírus HIV, mas, posteriormente, foi ampliada para outras áreas, como câncer. Até 2005, mais de 500 autorizações foram concedidas e, atualmente, mais de 100 doenças podem receber essa autorização³⁰.

No bojo de tais discussões surgem perguntas para as quais ainda não há, consensualmente, respostas: a) quem seria responsável pelo acesso? b) quanto tempo deve durar o acesso pós-estudo? c) como seguir os pacientes fora de um contexto de estudo clínico controlado? d) como assegurar que os potenciais eventos adversos serão adequadamente relatados caso o medicamento ainda não esteja disponível no mercado³¹?

Os que não aceitam essa extensão do estudo alegam não ser ético administrar drogas cuja eficácia e segurança ainda não foram testadas em longo prazo, mas fazem essa análise na ótica atual: a de que os sujeitos não terão nenhum monitoramento e serão deixados sem acompanhamento médico – como hoje fazem os patrocinadores após a conclusão da pesquisa. Na verdade, o desejável é que o mesmo critério de acompanhamento utilizado no estudo seja mantido para aqueles que farão uso da extensão medicamentosa, o que anula a argumentação anterior. Os vários documentos éticos que propugnam pelo acesso irrestrito aos sujeitos

beneficiados reforçam essa linha de argumentação.

Além dos aspectos éticos devem ser igualmente considerados os direitos individuais e a autonomia dos sujeitos, como define a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco – que, especialmente nos países em desenvolvimento, recomenda a obrigatoriedade de ser fornecida ajuda especial e sustentável e reconhecimento aos indivíduos e grupos que tenham participado de uma pesquisa. Percebe-se, assim, que vivenciamos outra era – a da ética e dos direitos humanos – e, portanto, os patrocinadores devem entender que suas responsabilidades não se encerram com a conclusão do estudo, pois devem prover as condições de segurança e monitoramento ao uso do fármaco pelo tempo necessário.

Os códigos de ética e as legislações pertinentes mantinham-se silenciosos em relação ao que aconteceria ao final do estudo³², razão pela qual, até hoje, a continuidade da extensão dos benefícios após a conclusão da pesquisa clínica tem gerado importantes controvérsias³¹. Quanto às diretrizes Cioms/WHO, fica imprecisa e de difícil interpretação a definição do que é *razoavelmente disponível*, que poderia ser interpretado como totalmente gratuito, subsidiado a preços de mercado ou disponível na rede pública³¹. No entanto, atualmente, com as novas legislações e interpretações dadas a essa definição, não resta dúvida de que os sujeitos beneficiados clinicamente no estudo têm o direito de continuar a receber gratuitamente a droga que lhes trouxe bem à saúde – e recentemente tem havido o consenso de que deve ser

substituída a expressão razoável (CIOMS/WHO) por benefício³³, com a oferta de drogas aos sujeitos, além de outros aportes à comunidade²⁹.

No Brasil, os patrocinadores alegam razões éticas para não disponibilizar drogas experimentais após a fase II, mas, a exemplo do que ocorreu nos EUA, provavelmente as razões reais são de natureza econômica. White³⁴ apresenta uma visão crítica da atuação das empresas multinacionais na realização de pesquisas em países em desenvolvimento ao colocar em dúvida a real utilização das boas práticas clínicas nos mesmos e, mais importante, ao afirmar que os patrocinadores não garantiriam que os sujeitos da pesquisa seriam adequadamente cuidados. Da mesma forma, o Cioms/WHO inclui entre seus comentários esperar que os patrocinadores garantam que os participantes e as comunidades nas quais são recrutados não fiquem em pior situação em consequência do estudo (além dos riscos justificáveis de intervenções de pesquisa) – por exemplo, pelo desvio dos recursos locais para atividades de pesquisa. Isso nos remete às habituais pretensões da indústria farmacêutica de fornecer medicação gratuita após a conclusão da pesquisa até que a mesma seja disponibilizada pela rede pública, ou seja, induz os sujeitos e suas comunidades, geralmente carentes, a exercerem pressão junto aos gestores da saúde pública no Brasil. Certamente, atitude não desejável que, como se depreende das normas éticas, não encontra respaldo para aceitação, razão pela qual é sistematicamente rejeitada pela Conep.

Finalmente, como o Brasil tem sido alvo crescente para ensaios de novas drogas³⁵, há que se tentar encontrar o ponto de equilíbrio entre os interesses de todos os setores envolvidos, sem perder de vista que as alterações pretendidas são de cunho ético e têm no bem-estar e nos cuidados dos sujeitos seus objetivos maiores.

Reflexões éticas

Em geral, tanto nos documentos nacionais (CNS e Anvisa) quanto nos internacionais (Helsinki, Cioms, EGE, NOB) e outros há consenso de que os sujeitos do estudo clínico devem ter acesso ao benefício da droga – o que significa dizer que deve haver garantia incondicional para o fornecimento do fármaco em teste, caso demonstre superioridade e traga benefício ao sujeito. No entanto, em situações de excepcionalidade, pode-se aceitar que o fármaco não seja fornecido se a rede pública local oferecer tal alternativa regularmente³⁶ – nesse caso, as justificativas devem constar do protocolo de aprovação pelas instâncias éticas^{5,6}. Por sua vez, a Nota de Esclarecimento incorporada à Declaração de Helsinki⁴ reafirma ser necessário identificar durante o planejamento da pesquisa o modo de acesso, após o ensaio, aos participantes beneficiados no estudo ou outra forma apropriada – o que sempre deve estar descrito no protocolo para apreciação prévia do setor regulatório.

Os direitos dos sujeitos de pesquisa não podem ser analisados exclusivamente à luz dos códigos, resoluções e documentos éticos sobre pesquisa em seres humanos, quer nacionais ou internacionais, mas também ser considerados sob a

ótica dos direitos individuais da pessoa humana. Em consequência, as responsabilidades das instituições patrocinadoras e dos pesquisadores incumbidos dos estudos clínicos não podem se encerrar ao término da pesquisa, mas sim garantir a preservação da dignidade, autonomia e respeito ao indivíduo, não só ao *sujeito*, mas, sobretudo, ao cidadão. Obviamente, deve-se levar em conta o teor dos documentos internacionais legítimos que abordam os direitos humanos.

Pelas razões referidas percebe-se não ser eticamente adequado que o sujeito da pesquisa deixe de ter acesso, após o encerramento do projeto, a medicamento que se mostrava benéfico, razão pela qual a Conep vem adotando rigorosa posição, exigindo que, nas condições em que seja pertinente, o patrocinador ou o promotor do estudo assegure o acesso do sujeito à droga. Em cada projeto deve ser avaliada a possibilidade do acesso e assegurada aos sujeitos envolvidos a continuidade do tratamento que tenha se revelado benéfico, respaldado pelo médico responsável pela pesquisa. Dessa forma, tanto no protocolo de pesquisa como no TCLE submetidos à aprovação ética deve constar, claramente, esse compromisso, sem nenhuma cláusula restritiva ao paciente.

Em adendo a essa posição ética da Conep, a recente recomendação da Anvisa vem ao encontro de tal conduta, não só reforçando e respaldando o aspecto ético como também estabelecendo os parâmetros sanitários orientadores da matéria. Interessante ressaltar que as pesquisas de novos fármacos realizadas em pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS)

na cidade de São Paulo devem obedecer, além das legislações anteriormente citadas, também a resolução do Conselho Municipal de Saúde – de garantia do fornecimento de drogas que foram benéficas aos sujeitos.

Admite-se a existência de várias dificuldades para aplicar as diretrizes nacionais e internacionais em determinadas situações, sobretudo por problemas na interpretação dos documentos éticos^{37, 38}, diferentes valores pessoais e interesses corporativos legítimos. Além disso, há o que se pode denominar de vácuo jurídico no suporte legal às demandas éticas, podendo ocasionar dificuldades na sua implantação e aplicabilidade.

Após doze anos de existência das regulamentações éticas nacionais, as formas de implantação dessa exigência ética precisam, ainda, ser discutidas, esclarecidas e aceitas pelos envolvidos, pois do ponto de vista sanitário a Anvisa já apresentou sua recomendação¹².

Paralelamente, apesar de se entender que não há norma, regulamento, diretriz ou orientação que possa substituir o julgamento ético dos profissionais qualificados ou os ditames de uma consciência sensibilizada pelos princípios morais, não se devem eliminar os referidos documentos éticos pois espelham um consenso universal e servem para estabelecer as exigências mínimas¹⁴. Em decorrência, são apresentadas algumas sugestões:

Informação prévia no protocolo – nunca é demais insistir que essa responsabilidade do patrocinador deve estar claramente definida

antes do início do estudo e incluída no protocolo e no TCLE, para que os órgãos regulatórios possam fazer a devida aprovação e acompanhamento e os sujeitos possam ter conhecimento de seus direitos. À Conep cabe fazer cumprir a regulação ética do Conselho Nacional de Saúde, sem nenhum condicionante e/ou restrição. Com a clara identificação desse compromisso pelo patrocinador admite-se a possibilidade de que possa ser mais fácil encontrar pacientes para os estudos, em face da enorme carência do setor público de atenção à saúde no Brasil, notadamente pelo precário acesso aos medicamentos.

Ausência de restrições ao acesso – a norma ética máxima (Resolução CNS 196/96) não estabelece qualquer critério restritivo ao acesso ao afirmar que o responsável pelo estudo deve assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, com o acesso aos procedimentos, produtos ou agentes de pesquisa – ou, como explicitado na Resolução CNS 251/97, que deve ser assegurado o medicamento em teste tão logo se comprove sua superioridade em relação ao tratamento convencional. Desse modo, se a legislação não estabelece parâmetros restritivos, não podem os integrantes do sistema ético regulatório aceitar propostas que façam qualquer restrição. Com essas considerações evidencia-se também não ser procedente, dos pontos de vista ético e sanitário, condicionar o fornecimento do fármaco ao seu registro ou comercialização no país – como fazem alguns projetos de pesquisa. Igualmente, e com muito mais razão, não se pode aceitar que o acesso seja garantido apenas até que a droga seja disponibilizada pelo SUS. Em

primeiro lugar, porque não se sabe se a droga, após aprovação pela Anvisa, será selecionada para integrar a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) do Ministério da Saúde, uma vez que critérios de farmacoeconomia são considerados na escolha dos medicamentos. Secundariamente, não é ético e/ou moral transferir responsabilidades para terceiros sem que os mesmos tenham conhecimento e estejam de acordo com tal pretensão. Fica evidente, portanto, que as esferas decisórias dos CEP e da Conep não podem aceitar essa conduta. Finalmente, entende-se que tais propostas não obedecem ao princípio bioético da justiça, quando se considera o perfil dos sujeitos brasileiros participantes dos ensaios.

Responsabilidade de garantia do acesso – os vários documentos éticos e sanitários claramente identificam essa questão no sentido de que, em primeiro plano, é responsabilidade do patrocinador e, a seguir, do responsável pela pesquisa e/ou a instituição assegurar o acesso a novo fármaco que se mostrou benéfico a algum sujeito do estudo. Essas responsabilidades devem estar identificadas no protocolo e no TCLE, para apreciação pelo CEP e Conep, de modo a agilizar a aprovação do mesmo. Igualmente, a recente recomendação da Anvisa é clara ao definir a responsabilidade do patrocinador com o fornecimento da medicação em estudo

Início de acesso ao fármaco – a rigor essa dúvida sequer deveria existir, pois sua resposta encontra-se claramente identificada na Resolução CNS 196/96 e em vários outros

documentos éticos internacionais: a de que tão logo se constate a superioridade de um medicamento/procedimento sobre o outro, o projeto deverá ser suspenso, oferecendo-se a todos os sujeitos os benefícios do melhor regime. Ressalte-se que a dificuldade de cumprimento desse quesito está na ausência de um sistema eficaz de acompanhamento das pesquisas, cuja função maior deve ser exercida pelo Sistema CEP/Conep, particularmente pelos CEP, e pela análise dos relatórios periódicos da pesquisa. A adoção da exigência de relatório semestral com a devida análise, como ação rotineira nos projetos de novos fármacos, poderá identificar mais precocemente os resultados, beneficiando o mais rápido possível os sujeitos do estudo.

Os beneficiários do acesso ao fármaco – a abordagem do presente texto refere-se exclusivamente ao acesso às drogas, pelos sujeitos da pesquisa, que apresentaram benefícios, conforme avaliação do médico responsável nos centros participantes e desde que haja anuência do indivíduo após ser informado das condições de sua utilização, especialmente dos riscos e mecanismos de acompanhamento de segurança. Ou seja, a todos os participantes do estudo que se beneficiaram do novo fármaco deve ser oferecido o acesso gratuito.

Monitoramento do acesso ao fármaco – as resoluções éticas nacionais são omissas quanto a essa observação, mas a recomendação técnica da Anvisa não deixa dúvidas de que nessa etapa o patrocinador deve também se comprometer com a avaliação contínua da segurança dos pacientes em uso da medicação estudada,

seja em estudo de extensão seja em acesso expandido ou doação do fármaco. Depreende-se que a ele e aos pesquisadores cabe a responsabilidade pela notificação de eventuais eventos adversos que possam ocorrer durante o uso experimental do fármaco. Procurando reforçar essa necessidade de acompanhamento, o documento Cioms/OMS, em sua Diretriz 10 – que trata da pesquisa em populações e comunidades com recursos limitados –, inclui comentário pertinente ao assunto, afirmando que o patrocinador não apenas deve fornecer o fármaco após a conclusão do estudo como também aguardar a sua aprovação pela autoridade regulatória, o que pressupõe a necessidade de acompanhamento por todo o período pós-conclusão.

O anexo 1 do Cioms/OMS cristalinamente refere que a fase pós-pesquisa deve constar no projeto, com as seguintes informações: previsão para acesso continuado dos sujeitos para o tratamento em pesquisa após o estudo, indicando suas modalidades, o nome dos responsáveis pessoais e institucionais pelo pagamento e por quanto tempo será realizado; planos para o monitoramento de segurança das drogas ou outras intervenções utilizadas, conforme os objetivos do estudo ou ensaio. Se apropriado, os registros dos dados e de segurança devem ser feitos por um comitê de monitoramento independente. É recomendável que a explicitação do acompanhamento seja incluída no protocolo, com identificação dos procedimentos e dos responsáveis e informação sobre a previsão de recursos financeiros para atender aos sujeitos nesse período. Admite-se que serão necessários recursos

financeiros, não previstos atualmente pelos patrocinadores (exceto para os estudos de extensão e de acesso expandido), para introduzir essa nova rotina pós-conclusão do estudo, mas também se admite que os custos atuais possam ser remanejados das rubricas existentes, haja vista que o número de sujeitos em cada centro brasileiro é geralmente bastante reduzido.

Tempo de fornecimento do fármaco – os textos legais afirmam que o tempo de acesso ao fármaco deve ser delimitado exclusivamente pelos benefícios que proporciona ao sujeito: deve ser assegurado o acesso pelo tempo em que o mesmo estiver obtendo resultados positivos pelo uso do medicamento ou procedimento. Isso diz respeito, claramente, às doenças crônicas com indicação clínica para continuidade, respeitando-se as exceções existentes, conforme a doença em estudo. O anexo 1 do documento Cioms/OMS, por exemplo, diz que deve haver previsão sobre o tempo de fornecimento da droga pós-conclusão do estudo.

Formas de acesso ao fármaco – espera-se que as medidas sugeridas, se implantadas, possam não só ajudar a disciplinar esse importante assunto como também estimular a oferta de estudos de extensão e de acesso expandido, práticas raramente utilizadas pelos patrocinadores, mas extremamente desejáveis. Em síntese, os patrocinadores poderão dispor de três formas de oferta da droga após a conclusão da pesquisa: extensão aberta, acesso expandido e doação direta ao paciente – todas devidamente monitoradas nos termos do apresentado no protocolo original e no TCLE.

Fases do estudo – certamente, um dos aspectos mais controversos e debatido há anos, sobretudo nos países desenvolvidos, onde diferentes instituições da sociedade organizada atuam objetivando antecipar o acesso a drogas experimentais o mais precocemente possível. No Brasil, desconhece-se a existência de organizações criadas com essa finalidade exclusiva e as solicitações para o acesso antecipado são de ordem individual. Quando os patrocinadores negam o fornecimento da droga considerada benéfica após a conclusão do estudo, os sujeitos têm buscado obter o acesso ao fármaco por intermédio de liminares judiciais, as quais, invariavelmente, encontram respaldo, independente da fase do estudo clínico. Em tais circunstâncias, as esferas judiciais têm responsabilizado os gestores estaduais da saúde para a aquisição e doação dos medicamentos aos pacientes, muitos ainda não comercializados e, às vezes, sequer existentes no Brasil, onerando de forma expressiva os orçamentos estaduais da saúde pública.

Cabe retomar o conteúdo da Resolução CNS 251/97, que sabiamente possibilita exceções quanto ao não cumprimento de todas as etapas dos ensaios clínicos, tendo como objetivo central o benefício aos pacientes. Contudo, se a legislação ética permite quebra das etapas do estudo de novas drogas, por que não se pode também autorizar a mesma quebra nas situações de cada indivíduo em particular, pela análise caso a caso? A resposta certamente só pode ser afirmativa, ainda mais quando se avoca o conceito bioético de que os interesses e o bem-estar do indivíduo devem ter prioridade

sobre o interesse exclusivo da ciência ou da sociedade¹⁰ e, sobretudo, quando se propõe que nesses casos os sujeitos devem ser monitorados, a exemplo da rotina das pesquisas clínicas. Visando ampliar os benefícios aos sujeitos, a resolução possibilita que os mesmos participem de mais de um projeto de pesquisa antes do prazo de um ano.

Finalmente, é importante frisar que os comentários, reflexões e sugestões apresentados não pretendem esgotar o assunto, mas são ricos de expectativa no estímulo ao debate, à discussão fértil e proveitosa e à busca de soluções compactuadas que tenham como fim único a pesquisa clínica ética e o benefício, cuidado e respeito aos voluntários dos ensaios.

Resumen

Acceso a las drogas en la investigación clínica

El artículo comenta la investigación clínica en el Brasil y habla sobre el acceso a las drogas en los ensayos clínicos, a los ciudadanos que se han beneficiado con su uso durante el estudio. Apoyado en la legislación ética nacional, en los principales documentos éticos internacionales y en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos/Unesco, concluye por la responsabilidad del patrocinador en asegurar el acceso monitoreado de los médicos del estudio. Se hacen reflexiones y sugerencias para contribuir con la solución de las preguntas relacionadas a esta exigencia ética y sanitaria, enfatizando la adopción de cuidados especiales a los ciudadanos, la mayor parte posiblemente condiciones de vulnerabilidad social y cultural propias de un país en vías de desarrollo como Brasil.

Palabras-clave: Ética de la investigación clínica. Acceso a las drogas. Vulnerabilidad de los sujetos de la investigación. Responsabilidades de los patrocinadores. Países en desarrollo. Empresa farmacéutica.

Abstract

Access to drugs in clinical trials

This paper comments clinical research in Brazil and also discusses the issue about the right to use drugs in the clinical trials to those subjects who have benefited from their use during the study. Based on the national ethics legislation, the key international documents on ethics and the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights/Unesco, it have concluded that the sponsor has the responsibility to ensure drugs access with clinical monitoring by physicians. Also there are ethical reasoning and suggestions that will contribute for a solution regarding ethics and sanitarian requirement matter emphasizing for special care of those subjects, which most living in social and cultural vulnerability, characteristic of a developing country like Brazil.

Key words: Ethic in clinical research. Access to drugs. Vulnerability of research subjects. Sponsor responsibility. Developing country. Pharmaceutical companies.

Referências

1. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1996 out 16;(201-Seção I):21082-5.
2. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988. Normas para pesquisa em saúde. Diário Oficial da União 1988 jun 14;(Seção I):10713-8.
3. Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Rev Bras Epidemiol 2006;9(4):408-24.
4. World Medical Association. Declaration of Helsinki [online]. 2004 [cited 2008 Mar 24]. Available from: URL: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.
5. CIOMS. WHO. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects [online]. 2002 [cited 2008 mar 24]. Available from: URL: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.
6. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research related to healthcare in developing countries [online]. 2002 [cited 2008 Mar 24]. Available from: URL: http://www.nuffieldbioethics.org/go/ourwork/developingcountries/publication_309.html.
7. National Bioethics Advisory Commission. Ethical and policy issues in international research: clinical trials in developing countries [online]. 2001 [cited 2008 Mar 24]. Available from: URL: <http://bioethics.georgetown.edu/nbac/clinical/Vol1.pdf>.
8. International Conference on Harmonisation. Guideline for good clinical practice [online]. 2002 [cited 2008 Mar 24]. Available from: URL: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
9. Mercosul. Grupo Mercado Comum. Comissão Produtos para a Saúde. Resolução nº 129/96. Regulamento técnico sobre a verificação de boas práticas de pesquisa clínica [online]. [cited 2008 mar 24]. Disponível em: URL: http://www.mercosursalud.org/scripts/resolucao.asp?co_legislacao=55.
10. UNESCO. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos [online]. 2005 [acessado em 24 mar 2008]. Disponível em: URL: <http://www.ufrgs.br/bioetica/undh.htm>.
11. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Normas de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União 1997;(seção 1):21117.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Doação de medicamento após término de estudo clínico [online]. [acessado em 24 mar 2008]. Disponível em: URL: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/doacao_medicamento.htm.
13. Brasil. São Paulo. Conselho Municipal de Saúde. Resolução nº 18, de 26 de agosto de 2003. Será condição para realização de pesquisa do SUS, após o término do estudo, patrocinador/responsável que garanta o fornecimento dos medicamentos/procedimentos/teste aos participantes [online]. [acessado em 24 mar 2008]. Disponível em: URL: <http://www2.prefeitura.sp.gov.br/secretarias/saude/cms>.
14. Stepke FL. Bioética e medicina: aspectos de uma relação. São Paulo: Loyola; 2006.
15. Anjos MF. A vulnerabilidade como parceira da autonomia. Rev Bras Bioética 2006; 2(2):173-86.
16. Lott JP. Module three: vulnerable/special participant populations. Dev World Bioethics 2005;5(1):31-54.
17. La Rocca S, Martinez G, Rascio A, Mirta B. La investigación biomédica y el consentimiento informado en el ámbito de las poblaciones w individuos vulnerables. Acta Bioethica 2005;11(2):169-81.
18. Garrafa V. Cobaia humana: entrevista [online]. Blog esclerose múltipla. [acessado em 20 out 2007]. Disponível em: URL: <http://esclerosemultipla.wordpress.com/2007/10/20/cobaia-humana/>.
19. Goldim JR. Vulnerabilidade e pesquisa: aspectos éticos, morais e legais [online]. 2004. Disponível em: URL: <http://www.ufrgs.br/bioetica/vulnepes.htm>

20. Cabral MML, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* 2006;40:521-7.
21. Macklin R. Bioethics, vulnerability and protection. *Bioethics* 2003;17(5-6):472-86.
22. Newton SK, Appiah-Poku J. The perspectives of researchers on obtaining informed consent in developing countries. *Dev World Bioethics* 2007;7(1):19-24.
23. Brasil. Pesquisa clínica. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (Anvisa). Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/dados/tab/fases.htm>.
24. Cioms. Management of safety information from clinical trials: a report of Cioms Working Group VI. Geneve: Cioms; 2005.
25. Okie S. Access before approval: a right to take experimental drugs? *New Engl J Med* 2006;355(5):437-40.
26. Society for Clinical Trials Board of Directors. The society for clinical trials opposes US legislation to permit marketing of unproven medical therapies for seriously ill patients. *Clin Trials* 2006;3:154-7.
27. Yates J W. Food and Drug Administration, partner in drug development. *CA Cancer J Clin* 2006;56:321-2.
28. Groopman J. The right to a trial. Should dying patients have access to experimental drugs? *The New Yorker* 2006 Dec 18:1-7 [online]. [cited 2008 Mar 24]. Available from: URL: http://www.newyorker.com/archive/2006/12/18/061218fa_fact.
29. Silverman H. Enhancing research ethics capacity: implications for protection of research subjects, avoiding exploitation and achieving global health. *Middle East Fertility Soc J* 2005;10:105-9.
30. Goldim JR. A avaliação ética da investigação científica de novas drogas: a importância da caracterização adequada das fases da pesquisa. *Rev Hosp Clin Porto Alegre* 2007;(1):66-73.
31. Dainesi SM. Como assegurar benefício aos pacientes após sua participação em pesquisas clínicas? *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(1):5-6.
32. Grady C. The challenge of assuring continued post-trial access to beneficial treatment. *Yale J Health Policy Law and Ethics* 2005;5 (1):425-35.
33. Moral Standards for Research in Developing Countries. From reasonable availability to fair benefits. *Hastings Cent Rep* 2004;34(3):17-21.
34. White NJ. Clinical trials in tropical diseases: a politically incorrect view. *Trop Med Int Health* 2006;11(10):1483-4.
35. Lima M. Ponto de vista: pesquisa clínica no Brasil [online]. *Notícias Scentryphar*. Disponível em: URL: http://www.scentryphar.com/espanol/media/pesquisa_clinica.htm.
36. European Group on Ethics in Science and New Technologies. Ethical aspects of clinical research in developing countries [online]. Available from: URL: http://ec.europa.eu/european_group_ethics/publications/docs/tb1oc_en.pdf.
37. Eriksson S, Höglund AT, Helgesson G. Do ethical guidelines give guidance? A critical examination of eight ethics regulations. *Camb Q Healthc Ethics* 2008;17(1):15-29.
38. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? the benchmarks of ethical research. *J Infect Dis* 2004;189 (5):930-37.

Contato

Bruno Rodolfo Schlemper Junior – brunojr@terra.com.br