Globethics Repository



Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos [Bioethical perspective of justice in clinical trials]

This page was generated automatically upon download from the Globethics Repository. More information on Globethics see https://www.globethics.net. Data and content policy of Globethics Repository see https://repository.globethics.net/pages/policy.

Item Type	Article
Authors	Ferreira da Silva, Cecilia
Publisher	Conselho Federal de Medicina
Rights	Creative Commons Copyright (CC 2.5)
Download date	2026-11-11 11:45:40
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/163806

Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos

Cecilia Ferreira da Silva [1], *Miriam Ventura* [2], *Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro* [3]

Resumo

O Brasil é campo próspero para ensaios clínicos, possui regulamentação nacional e sistema de monitoramento bem desenvolvido e institucionalizado. A Resolução do Conselho Nacional de Saúde CNS 466/2012 incorpora o princípio da justiça como fundamental para garantir a eticidade das pesquisas. Este estudo teve como objetivo investigar os sentidos bioéticos atribuídos a esse princípio na condução dos ensaios clínicos com medicamentos no país. Trata-se de revisão narrativa da literatura, realizada em duas etapas: compreensão das regulamentações em pesquisa e busca sistemática sobre o tema. Há fragmentação da discussão sobre o princípio da justiça, abordando-se diferentes etapas dos ensaios. As percepções dos autores foram organizadas em três categorias que possuem certo grau de intercambialidade. Devem ser realizados estudos empíricos e discussões sobre a aplicação desse princípio na análise ética dos ensaios clínicos e sobre sua adequação e efetividade com vistas à redução das injustiças em saúde.

Palavras-chave: Pesquisa biomédica. Preparações farmacêuticas. Justiça social. Ética em pesquisa.

Resumen

Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos clínicos

Brasil es un campo próspero para ensayos clínicos, posee una reglamentación nacional y un sistema de seguimiento bien desarrollado e institucionalizado. La Resolución del Conselho Nacional de Saúde (CNS) (Consejo Nacional de Salud) 466/2012 incorpora el principio de la justicia como fundamental para garantizar la eticidad de las investigaciones. Este estudio tuvo como objetivo investigar los sentidos bioéticos atribuidos a este principio en la realización de ensayos clínicos con medicamentos en el país. Se trata de una revisión narrativa de la literatura, realizada en dos etapas: alcance o ámbito de las regulaciones en investigación y búsqueda sistemática sobre el tema. Hay una fragmentación en la discusión del principio de justicia en las diferentes etapas de los ensayos. Las percepciones de los autores fueron organizadas en tres categorías que, no obstante, tienen cierto grado de intercambiabilidad. Se debe profundizar en estudios empíricos y discusiones sobre la aplicación de este principio en el análisis ético de los ensayos clínicos y sobre la adecuación y efectividad con el fin de reducir las injusticias en la salud.

Palabras clave: Investigación biomédica. Preparaciones farmacéuticas. Justicia social. Ética en Investigación.

Abstract

Bioethical perspective of justice in clinical trials

Brazil has a welcoming setting for clinical trials, with national regulations and a well-developed and institutionalized monitoring system. The Conselho Nacional de Saúde (Brazilian National Health Council) Resolution 466/2012 adopts the principle of justice as a fundamental requirement for ethics in research. This study aims to investigate the bioethical meanings attributed to this principle in clinical trials with medicines in the country. The study was conducted through a thorough revision of the literature, which was performed in two phases: understanding trial regulations and systematically researching the issue. There is fragmentation of the discussion regarding the principle of justice, addressing the different stages of trials. The authors' perceptions were organized into three categories, which are interchangeable to a certain degree. Empirical studies and discussions must be conducted on the application of this principle in the ethical analysis of clinical trials, as well as the adequacy and effectiveness of this principle in reducing social injustices in health.

Keywords: Biomedical research. Pharmaceutical preparations. Social justice. Ethics, research.

1. Mestre cecilia.silva@inca.gov.br – Instituto Nacional de Câncer (Inca), Rio de Janeiro/RJ **2. Doutora** miriam.ventura@iesc.ufrj.br – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro/RJ **3. Doutora** claudia.osorio@ensp.fiocruz.br – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Ensp), Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Correspondência
Cecilia Ferreira da Silva – Rua André Cavalcanti, 37, 5º andar (prédio anexo), Centro CEP 20231-050. Rio de Janeiro/RJ, Brasil.

Declaram não haver conflito de interesses.

Ensaios clínicos são pesquisas, conduzidas em seres humanos, que envolvem intervenções clínicas com medicamento experimental, produtos para saúde e/ou procedimentos terapêuticos. Os ensaios representaram 80% da totalidade de estudos cadastrados na plataforma internacional de registros públicos de ensaios clínicos ClinicalTrials em 2015. Entre os países sul-americanos com estudos registrados na plataforma até março de 2015 (6.340 pesquisas), o Brasil é o mais citado, com 4.323 estudos, seguido por Argentina (1.889) e Chile (1.027)[1].

A realização de ensaios clínicos pode constituir importante fator agregador à economia dos países participantes, gerando empregos e propiciando desenvolvimento científico e tecnológico local; à ciência, pelas informações científicas identificadas e estudadas em cooperação com centros de pesquisas; e à saúde pública, à vista dos potenciais benefícios diretos para os participantes e a possível acessibilidade da população aos novos produtos. Entretanto, todas essas possibilidades dependem da efetiva atuação das instâncias sanitárias e de monitoramento ético, social e político, no sentido de se conhecerem os objetivos, a atuação dos grupos de pesquisas e as reais perspectivas desses estudos, sem descuidar-se das medidas de eliminação e redução de danos e riscos aos participantes.

No contexto dos ensaios clínicos, a busca de novas terapias tem forte apoio social. No caso da oncologia, por exemplo, em função das altas taxas de morbidade e mortalidade do câncer, o surgimento de novos antineoplásicos é sempre acompanhado de grande interesse, expectativas e pressões por parte dos pacientes, seus familiares, médicos e, ainda, da própria indústria farmacêutica, para que o medicamento seja incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS)[2]. A mobilização em torno de pesquisas com medicamentos antirretrovirais é exemplo da forte atuação de pessoas com HIV e organizações não governamentais, indústrias farmacêuticas, médicos, organizações internacionais, entre outros, em prol do avanço das pesquisas clínicas e do acesso aos medicamentos na rede de assistência à saúde[3].

O Brasil tem se tornado campo próspero para a realização de ensaios clínicos[4-6]; porém, alguns estudos apontam[7,8] e nem sempre correspondem às necessidades/prioridades da saúde pública brasileira, à vista dos conflitos de interesses cotidianamente apontados. Esses conflitos envolvem pesquisadores e indústrias farmacêuticas, em função dos incentivos financeiros para a realização de ensaios, da competição entre os centros participantes no que tange ao recrutamento de participantes de pesquisas[9], bem como da própria estratégia de marketing da produção científica[10]. O manejo dos conflitos de interesses em pesquisa, reais ou potenciais, de cunho financeiro ou pessoal, é imperioso para assegurar a objetividade das pesquisas[11] e a integridade de seus resultados.

Os conflitos entre as reais necessidades em saúde e os interesses financeiros e comerciais podem se agudizar no decorrer dos ensaios, diante da possibilidade de obtenção de benefícios de natureza coletiva[12]. É desafio da saúde pública ampliar a disponibilidade de medicamentos e procedimentos terapêuticos necessários, eficazes e seguros. Para tanto, é preciso ampliar a captação de recursos e realização de pesquisas, bem como a capacitação profissional de pesquisadores no país[13]. A execução de ensaios clínicos (estudos de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade) que gerem evidências científicas consistentes é essencial ao processo de incorporação de tecnologias pelo SUS e à ampliação do acesso da população a tais tecnologias, exigindo, mais uma vez, complexa análise ética da pesquisa proposta que contemple, de forma consistente e no conjunto de outros princípios, o princípio da justiça.

O Brasil possui regulamentação e sistema de controle e monitoramento da pesquisa em seres humanos bem desenvolvidos e institucionalizados em todo o território nacional, visando assegurar os direitos e deveres dos pesquisadores, participantes da pesquisa e da sociedade. A principal regulamentação é a Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 466/2012, que contém diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e manteve a orientação para as análises éticas da prática clínica e pesquisa proposta por Tom Beauchamp e James Childress[14] em 1979, na obra clássica "Princípios de ética biomédica". Os autores indicam que a pesquisa deve ser realizada mediante avaliação de quatro princípios éticos: 1) respeito à autonomia, 2) não maleficência, 3) beneficência e 4) justiça. A regulamentação brasileira não exclui o uso de outros princípios morais, mas, assim como a teoria referida, admite os quatro princípios morais como deveres *prima facie* para a garantia da eticidade das pesquisas.

A regulamentação brasileira incorpora diversos requisitos éticos derivados dos princípios listados acima, como *respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia* (autonomia), *ponderação entre riscos e benefícios* (...) *comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos* (beneficência), *garantia de*

que danos previsíveis serão evitados (não maleficência) e *relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária* (justiça)[15].

No que concerne ao princípio da justiça, objeto deste estudo, a Resolução CNS 466/2012 o estabelece como distribuição equitativa de encargos sociais e bens entre indivíduos, e entre estes e o coletivo. A maior dificuldade está na tradução do princípio da justiça, cujo sentido distributivo exige estabelecer consenso sobre o que deve ser considerado essencial para alcance do bem-estar individual e coletivo, assim como os parâmetros para legitimação desses critérios distributivos e da resolução de conflitos na ética em pesquisa.

Diante desse cenário, este trabalho teve como objetivo analisar, no âmbito dos estudos sobre ética em pesquisa, a aplicação do princípio da justiça no percurso da realização dos ensaios clínicos com medicamentos no país.

Percurso metodológico

Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada em duas etapas, tendo como objeto o princípio da justiça em pesquisas clínicas. Primeiramente, pesquisou-se a legislação que normatiza a pesquisa clínica no Brasil. Todas as normas foram lidas, e seus fundamentos, organizados de modo a destacar questões relativas ao princípio da justiça. A seguir, três bases de dados eletrônicas – Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Scopus – foram consultadas para a busca sistemática da literatura sobre "justiça" e "ética em pesquisa". O período compreendido na busca estendeu-se da publicação da Resolução CNS 466/2012[15], em 13 de junho de 2013, e prosseguiu até outubro daquele ano.

Aplicaram-se o filtro "humano" e a chave de busca "justiça" (*justice*) ou "justiça social" (*social justice*) combinada com os descritores "ética em pesquisa" (*ethics research*), "ensaio clínico" (*clinical trials*) e "medicamentos" (*medicines*). A pesquisa se limitou a artigos escritos em inglês, português e espanhol. Foram excluídos artigos duplicados nas bases, inacessíveis e considerados inadequados ao objeto da pesquisa.

À análise da regulamentação ética vigente, que estabelece o contexto normativo da discussão sobre justiça, seguiu-se análise temática dos resultados da literatura, de acordo com categorias que emergiram da leitura dos textos. Realizaram-se leitura flutuante dos artigos e posterior agregação dos nexos constituintes dos grandes temas identificados.

Consideraram-se também estudos não resultantes da busca sistemática, mas pertinentes ao tema da ética em pesquisa e sua regulamentação, identificados ao longo do trabalho. Sua inclusão justifica-se para melhor compreensão e desenvolvimento da discussão bioética acerca do princípio da justiça.

Resultados e discussão

Foram identificadas 48 publicações, sendo 29 no PubMed, 11 na BVS e 8 na Scopus. Após leitura e exclusões, 22 artigos foram selecionados. A descrição detalhada do fluxo de elegibilidade encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Fluxo de elegibilidade dos artigos da busca sistemática sobre justiça e ética em pesquisa

Resumos pesquisados em bases de dados	48
Resumos restantes após remoção de duplicatas	37
Resumos considerados inadequados ao objeto da pesquisa	3
Artigos completos inacessíveis	5
Resumos considerados adequados ao objeto da pesquisa e classificados para leitura completa dos artigos	29
Artigos completos excluídos após leitura	7
Artigos válidos para análise	22

A partir da leitura dos artigos selecionados na busca sistemática, procurou-se identificar a aplicação e a compreensão dos autores sobre princípio da justiça no contexto da pesquisa clínica com medicamentos.

O princípio da justiça e a ética em pesquisa

O princípio da justiça adotado nas regulamentações de ética em pesquisa como orientação fundamental para a tomada de decisão busca, em perspectiva geral, reconhecer: *o direito obrigatório* [de cada pessoa] *a um mínimo digno de assistência à saúde* [e considerar que] *a justiça das instituições sociais de assistência à saúde* [visam] *contrabalançar a falta de oportunidade causada pelas loterias naturais e sociais, sobre as quais os indivíduos não têm um controle substancial, e por seu compromisso com procedimentos eficientes e justos na alocação dos recursos em saúde*[16].

Os estudos identificados apontam que questões e conflitos morais sobre ética em pesquisa

 http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242130

devem ser tratados em perspectiva de justiça distributiva e não comutativa[17] e trazem a ideia de "justiça como equidade"[18]. Interessante observar que essas ideias estão regularmente presentes nos estudos de saúde pública no Brasil, como aponta Escorel[19], e que o conceito de equidade está relacionado à cobertura dos serviços e à alocação e ao uso dos recursos no acesso, conforme o estado de saúde, e tem sido admitido como orientador das políticas de saúde com o objetivo de reduzir desigualdades, notadamente em situações de conflito, funcionando como instrumento de justiça.

Nesse diapasão, no conjunto de estudos analisados nesta pesquisa, o princípio da justiça, quanto à execução de ensaios clínicos, refere-se principalmente à *justiça distributiva*, e aponta a exigência de distribuição equitativa aos sujeitos envolvidos e a determinada comunidade dos encargos e benefícios da participação na pesquisa[20]. Entretanto, existem várias teorias acerca da justiça que a consideram dos pontos de vista, por exemplo, utilitarista, liberal, comunitarista e igualitário, não havendo teoria unificada que agregue as diferentes concepções[16]. Como ressaltado inicialmente, o desafio é identificar aspectos morais relevantes e decisivos em cada situação, os quais devem constituir os critérios de distribuição equitativa a serem adotados, sem perder de vista a perspectiva igualitarista.

O princípio da justiça pode ser aplicado a diferentes etapas do ensaio clínico. Durante a seleção dos participantes de pesquisas, dois níveis de justiça podem ser expressos, o social e o individual, o que representa não fazer distinção injustificada de qualquer ordem – cor, gênero etc. –, estabelecendo claramente os critérios para inclusão no estudo de forma que qualquer pessoa da comunidade elegível possa participar.

Também devem ser oferecidos igualmente benefícios diretos da investigação a todos que participaram do ensaio, e subsidiariamente ao grupo que representam. Contudo, mesmo atentando-se para esses aspectos na seleção, algumas injustiças podem surgir, visto que existem padrões sociais injustos (preconceitos) já institucionalizados na sociedade e que podem afetar a distribuição geral dos encargos e benefícios da pesquisa aos indivíduos [21]. Nesse sentido, medidas adicionais de mitigação devem ser empreendidas por pesquisadores, instituições, Estado e sociedade, no sentido de buscar a máxima igualdade material efetiva na distribuição.

Outro aspecto da justiça na ética em pesquisa requer que sejam consideradas as condições ou necessidades de saúde da população na avaliação do projeto, em especial a da população vulnerável a ser recrutada, pois os riscos aos quais está submetida são mais justificáveis quando as intervenções ou procedimentos a serem realizados promovem benefícios diretos à saúde[20]. Na regulamentação brasileira, vulnerabilidade é definida como o *estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido*[15].

Vale ressaltar que a distribuição de bens e serviços baseada em necessidade é tida como justa, conforme sustentado pelo princípio da necessidade[16]. Saúde pode ser considerada necessidade fundamental e sua não satisfação pode provocar prejuízos. É possível verificar a inclusão do princípio da justiça como referencial ético nos itens da Resolução CNS 466/2012 citados a seguir, os quais formulam exigências para pesquisa, independentemente da área de conhecimento.

- *Se houver necessidade de distribuição aleatória dos participantes da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que,* a priori*, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro, mediante revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos* (III.2, alínea f);
- *Garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão* (III.2, alínea l);
- *Comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo controle social, os resultados e/ou achados da pesquisa, sempre que estes puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade* (III.2, alínea m);
- *Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa* (III.2, alínea n);
- *Comprovar, nas pesquisas conduzidas no exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os participantes das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização* (III.2, alínea p);
- *Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável e, ainda, no caso do*

desenvolvimento de novas drogas, se comprovadas sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil (III.2, alínea p);

- *Assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes* [15] (III.3, alínea d).

Vale ressaltar que o processo de revisão e monitoramento ético das pesquisas envolvendo seres humanos por parte dos comitês de ética deve ser tratado como questão de justiça social, em que os interesses de todas as partes envolvidas devam ser reconhecidos e levados em consideração [22].

Embora os conceitos de *autonomia*, *beneficência* e *justiça* estejam consagrados no âmbito das pesquisas clínicas, mediante resoluções brasileiras e manuais internacionais de ética em pesquisa, integrar esses pilares éticos à prática do mundo real é tarefa contínua [23], considerando-se em especial o princípio da justiça, que por sua amplitude e abstração depende de análise contextual individual e social para sua adequada aplicação.

As implicações práticas e as formulações desse princípio constituíram um dos objetivos deste estudo. Da análise dos artigos científicos identificados emergiram três categorias temáticas, que estruturaram a reflexão bioética desse princípio na pesquisa clínica: 1) relevância social; 2) distribuição equitativa de encargos e benefícios referentes à participação na pesquisa; e 3) equidade de acesso à saúde. A Figura 1 ilustra as categorias e seus elementos constituintes, ou subcategorias.

Relevância social

Segundo Kurihara [24], a relevância social de um estudo envolve acesso aos resultados da pesquisa e às informações sobre o medicamento, a forma de participação de um país nos ensaios clínicos e aspectos metodológicos científicos de seu desenho. Em relação ao acesso às informações, a publicidade dos resultados pode contribuir para a melhoria das condições de vida da população e servir como alerta sobre as melhores condições de tratamento e/ou profilaxia e, portanto, configura-se igualmente como elemento importante da relevância social. Atualmente, a não publicação dos resultados após a condução do estudo implica violação da Resolução CNS 466/2012 [15].

O movimento mundial em prol da publicidade dos resultados dos estudos é relativamente recente. O *ClinicalTrials*, uma das principais plataformas de registro de ensaios clínicos no mundo, lançou sua base de dados de resultados apenas em setembro de 2008, possibilitando que investigadores e/ou patrocinadores enviassem seus resultados. O banco de dados de resultados foi desenvolvido para atender às requisições do *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), de 2007 [25]. A publicidade dos resultados nessa plataforma cresceu gradativamente no decorrer dos anos, constituindo ganho significativo para a sociedade em termos de publicidade e acesso a informações de estudos.

Outro aspecto importante do acesso a informações são os registros de medicamentos nas agências reguladoras, etapa fundamental para avaliação do medicamento, que é o momento de atuação dessas autoridades *como mediadoras entre os interesses dos fabricantes de medicamentos e as necessidades da saúde pública, visando, sobretudo, ao dever de proteção da saúde* [12]. Assim, a transparência pública dessas informações é essencial para o fortalecimento da legitimidade do processo de registro no país e para estimular o acesso, por usuários e pela comunidade científica, a informações de medicamentos em estudo.

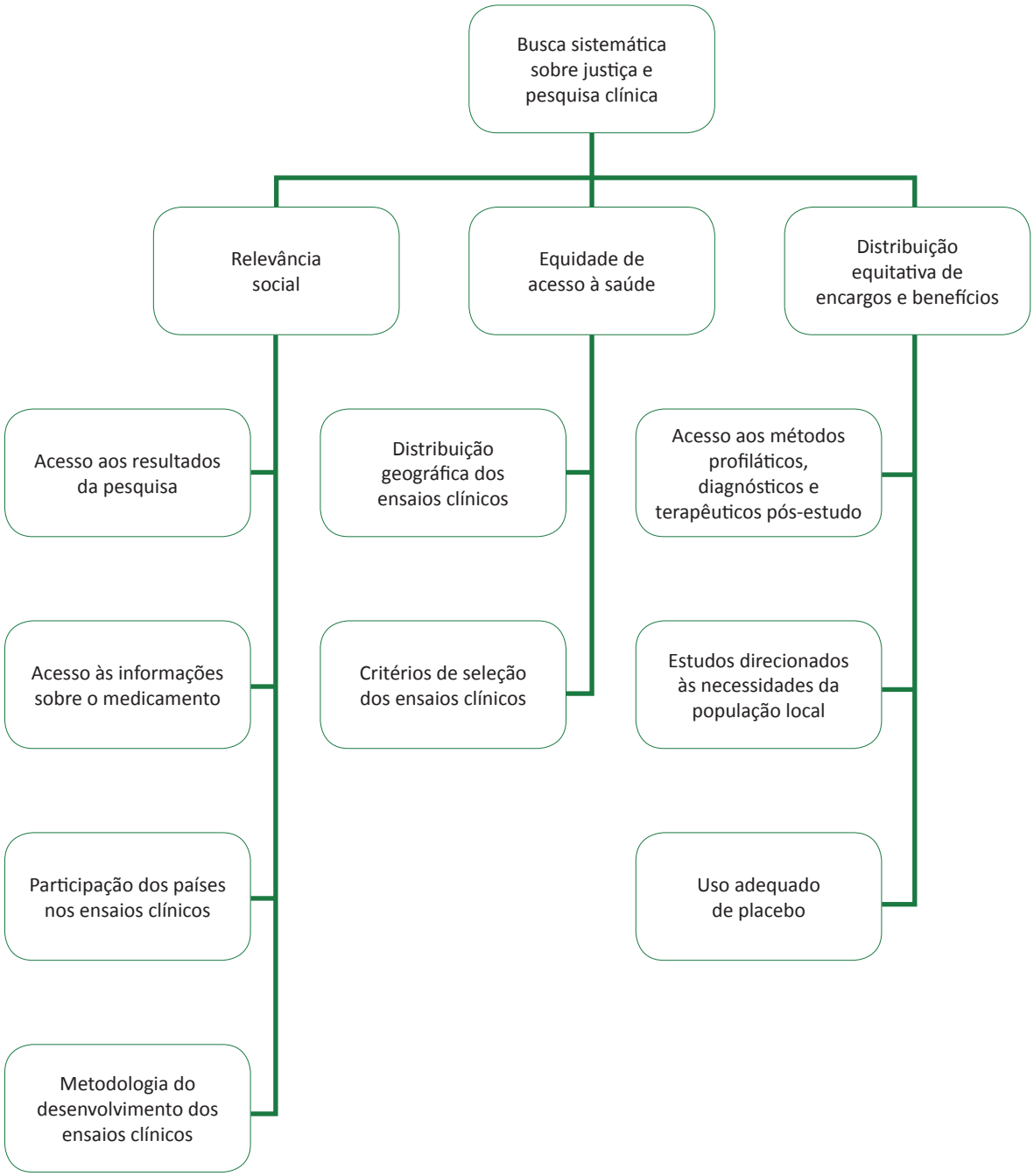
Como referido inicialmente, a participação de um país em ensaios clínicos internacionais pode trazer vários benefícios, mas é preciso avaliar o potencial benefício desses estudos no contexto local. Alguns aspectos, a seguir apontados, são admitidos como pertinentes para essa análise.

Dados de 2011 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) demonstram que apenas 4% dos estudos realizados no Brasil eram de fase I, que são estudos de alta complexidade, enquanto a maior parte das aprovações eram estudos de fase III (63%), seguidos por 22% de fase II e 11% de fase IV [26]. Em pesquisa sobre a participação brasileira nos ensaios clínicos em oncologia no Brasil, de 2003 a 2012, a Anvisa observou que 88,8% desses ensaios eram de fase III [27]. Esses dados sugerem que os estudos conduzidos no Brasil são de menor complexidade tecnológica, o que minimiza as possibilidades de aprimoramento técnico da equipe brasileira e/ou de transferência de tecnologia.

O patrocínio das pesquisas por indústrias farmacêuticas estrangeiras é importante para o desenvolvimento científico; porém o monopólio da área pode comprometer a credibilidade da pesquisa, considerando-se a existência de fortes conflitos de interesse, de difícil manejo. Estima-se, assim, estabelecer igual consideração e medidas de equidade para o alcance da igualdade esperada entre os participantes do estudo na distribuição de ônus

 http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242130

Figura 1. Organograma com as categorias analíticas sobre justiça e ética em pesquisa e suas implicações



e benefícios da pesquisa. Na tentativa de proteger participantes de pesquisa e pesquisadores, o CNS, por meio da Resolução 466/2012, dispõe sobre a transferência de conhecimento e tecnologia quando há patrocínio estrangeiro [15].

Outro aspecto importante na avaliação da relevância social do estudo é a qualidade de seu desenho (método). Estudos científicos bem propostos podem traduzir-se em benefícios diretos aos participantes de pesquisas e à comunidade científica. Os desenhos dos ensaios clínicos, sejam eles diagnósticos, terapêuticos ou preventivos, suscitam questões científicas e éticas relacionadas a patrocinadores, investigadores e comitês de ética [20].

O processo de randomização dos participantes de pesquisas, por exemplo, é ferramenta metodológica importante sob a ótica da justiça, pois a atribuição aleatória de participantes para braços de

tratamento promove igualdade de chances na distribuição das intervenções. São oferecidos de forma equivalente a todos os participantes os benefícios previsíveis e os riscos de participação naquele estudo [15]. Adicionalmente, do ponto de vista científico, remove-se o potencial de viés na atribuição de pacientes para uma intervenção ou outra através da introdução de imprevisibilidade [28], eliminando, por exemplo, vieses de seleção relacionados à vulnerabilidade de alguns participantes.

A randomização é também importante para a segurança dos pacientes, uma vez que, em geral, estudos não randomizados ou com alocação inadequada superestimam ou podem mascarar os efeitos dos tratamentos [28], afetando negativamente tanto os participantes de pesquisas quanto a informação científica. Para Kurihara [24], algumas estratégias para o desenvolvimento de novos fármacos, como desenhos de estudos com microdoses (*microdose clinical trials*), podem trazer benefícios à sociedade, retorno social e contribuições para a medicina, apesar de despertar discussões éticas por não possuírem efeito terapêutico e envolverem alguns riscos e ônus sem agregar benefícios diretos aos participantes de pesquisas. O cegamento é outra estratégia metodológica que tem por objetivo garantir que avaliações e decisões médicas/clínicas não sejam influenciadas pelo conhecimento sobre o tratamento designado ao paciente [29].

A avaliação e adequação desses aspectos do desenho de estudo, entre outros, são importantes para o alcance dos objetivos propostos, a geração de informações/conhecimento e a ampliação da relevância social do estudo.

Equidade de acesso à saúde

Diversos estudos [30-42] discutem a questão da igualdade de oportunidades na utilização de serviços sanitários. A Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), em uma das sessões do comitê executivo sobre acesso à saúde, definiu equidade em saúde como *ausência de diferenças injustificáveis nas condições de saúde, acesso a serviços, contribuições financeiras, acesso a espaços saudáveis e atendimento recebido dos prestadores de serviços de saúde durante a prestação dos serviços* [43]. No contexto das pesquisas clínicas, umas das implicações da equidade de acesso à saúde é a distribuição das oportunidades de acesso a ensaios clínicos, que pode ser mensurada pela sua distribuição geográfica, assim como pelos critérios de elegibilidade de participantes para inserção em estudos.

A ampla disseminação de estudos pelo mundo é apontada como vantajosa, pois diferentes etnias e condições sociais, culturais e ambientais estarão expostas às intervenções estudadas, aumentando as chances de reprodutibilidade de tal intervenção quando extrapolada para a população em geral. Assim, seria justo que os países desenvolvidos, grande parte dos propulsores de pesquisas, participassem equilibradamente dos estudos tanto quanto os países hospedeiros, comumente em desenvolvimento, evitando-se, assim, o duplo padrão e as injustiças com populações locais.

A dispersão homogênea dos estudos pelo mundo é luta de muitos autores e pesquisadores. Muito tem se discutido sobre a execução de estudos clínicos em países em desenvolvimento, em especial no campo do HIV. Thomas [40] discorre sobre tais desafios éticos e afirma que a maior parte dos manuais de ética para pesquisas sobre HIV em seres humanos é baseada em requerimentos éticos mínimos (respeito à pessoa – autonomia, beneficência e justiça distributiva), "*ethics of minimal standards*", enquanto deveriam ser estendidas as perspectivas maximalistas da bioética, levando-se em consideração questões relacionadas ao acesso contínuo de participantes de pesquisas a tratamentos e tecnologias avançadas e questões de equidade e direitos humanos como componentes essenciais ao desenvolvimento de estudos clínicos.

McMillan e Conlon [36] corroboram essa ideia ao afirmar que o que se percebe da literatura e prática em ética em pesquisa não é a escassez de manuais gerais sobre ética em pesquisa, mas de manuais que discutam as complexidades da realização de pesquisas em países em desenvolvimento.

Brunet-Jailly [33], Mayss [44], Zulueta [42], Booth [31] e Botbol-Baum [32] discutem problemas bioéticos em estudos internacionais sobre HIV aplicados em países em desenvolvimento. Botbol-Baum [32] critica a revisão de 1999 da *Declaração de Helsinki* – a qual defende pesquisas nesses países –, que, a seu ver, estimula a tendência de pesquisas não orientadas aos cuidados de saúde, aquelas voltadas a lucros e interesses privados das empresas, ônus de alguns em prol de benefícios de outros, encorajando a discriminação contra pacientes economicamente vulneráveis dos países em desenvolvimento e desrespeitando a equidade de acesso. Para o autor, o dilema não está na participação ou não de tais cidadãos em pesquisas terapêuticas, mas em reconhecer as responsabilidades éticas da sociedade em não permitir a exclusão desses sujeitos por razões puramente econômicas. Para Brunet-Jailly [33], que

 http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242130

defende o acesso igualitário à saúde por toda a comunidade, não oferecer a melhor opção terapêutica aos participantes de pesquisas é violação dos requerimentos do princípio da justiça.

Outro fator que remete a falhas no acesso à saúde, em relação ao acesso à pesquisa, é verificado em estudos que possuem indicações clínicas restritas a populações com mutações específicas ou expressões genéticas particulares. Comumente percebe-se que há, nas fases avançadas do processo de teste de medicamentos, expectativa de que os participantes respondam bem à intervenção, com base em informações prévias de seu perfil genético. Isso significa que os participantes são triados geneticamente antes da inclusão nos estudos [41]. Trata-se de estratégia utilizada pelas indústrias farmacêuticas para reduzir falhas nos testes com medicamentos e, consequentemente, produzir ensaios clínicos mais baratos e eficientes. Van Delden e colaboradores discutem a ampliação dos problemas de equidade e distribuição justa de medicamentos/tratamentos ao disponibilizar no mercado medicamentos específicos para subgrupo genético.

Smart, Martin e Parker [39] trazem a preocupação relacionada ao uso da farmacogenética, que pode redundar na estratificação genética individual e, consequentemente, proporcionar agilidade na tomada de decisão médica acerca do tratamento a ser oferecido (maior potencial para redução dos efeitos tóxicos e melhoria de eficácia). Porém o mau uso dessa ciência pode conduzir a injustiças. É inegável que mais informações sobre o genoma humano aumentam as expectativas para melhor conhecimento e classificação das doenças e, portanto, permitem a seleção de fármacos mais específicos para determinadas doenças. Entretanto, alguns autores [35,39,41] compartilham a preocupação acerca do uso da farmacogenômica/farmacogenética, afirmando que o emprego de estratificação pode trazer discriminação no acesso aos potenciais benefícios da intervenção.

Oquendo e colaboradores [37] apontam problemas de injustiça na aplicação dos critérios de seleção de alguns estudos sobre comportamento suicida, que incluem seletivamente seus participantes, excluindo indivíduos de alto risco, como aqueles com histórico suicida, comorbidades e doenças graves. Essas ações diminuem a equidade, além de prejudicar os resultados, não podendo, por isso, ser generalizados para a população em geral.

Injustiças no processo de seleção de participantes de pesquisas também são apontadas por Bayer e Fish [30], especificamente discriminação etária para participação em estudos clínicos. Os autores demonstram a inadequada representação da população idosa nos estudos clínicos e defendem que, apesar da vulnerabilidade dessa população e da complexidade de alguns estudos, a inclusão desses sujeitos deveria ser encorajada quando o estudo for relevante para a condição clínica existente.

Sklar [38] introduz debate ético sobre justiça em estudos clínicos para alívio de dor, ao indagar sobre tratamentos diferenciados que variam de acordo com características étnicas, etárias ou de gênero. Uma linha argumentativa defende que a cultura do indivíduo interfere na gradação e na expressão da dor; porém, para o autor, os objetivos e desenhos de estudos não deveriam criar limites para a classificação da dor baseadas em características individuais.

Diante da diversidade de áreas temáticas que debatem as limitações na elegibilidade dos participantes de pesquisa, reflexões acerca da equidade como aspecto da justiça social devem ser iniciadas ao verificarem-se exclusões ou sub-representações de grupos populacionais nos ensaios clínicos, pois tais indivíduos deixam de se beneficiar diretamente das pesquisas [39].

Distribuição equitativa de encargos e benefícios referentes à participação na pesquisa

A distribuição equitativa de encargos e benefícios emergiu neste estudo após leitura de Ballantyne [45], Beran [46], Clark [47], Haire [48], Hawkins [49], Mayss [44], Resnik [50] e Varmus e Satcher [51], que a definem como: acesso aos métodos profiláticos e diagnósticos disponíveis; análise da imprescindibilidade das pesquisas em relação às necessidades da população, avaliando, entre outros aspectos, o impacto de determinada doença sobre a população a ser estudada; e uso de placebo.

Quando os resultados de um estudo são favoráveis à intervenção, o acesso posterior de participantes da pesquisa à terapêutica avaliada é visto como justo, pois caracteriza um dos benefícios que podem ter. A Resolução 466/2012 [15] define *benefício da pesquisa* como *proveito direto ou indireto, imediato ou posterior, auferido pelo participante e/ou sua comunidade em decorrência de sua participação na pesquisa* (II.4). Varmus e Satcher [51] discutem que a realização de protocolos terapêuticos investigacionais que indevidamente envolvam populações com alta probabilidade de não receber benefícios diretos da aplicação da pesquisa configura violação do princípio da justiça.

A Resolução 466/2012 lança mão de requerimento que configura tentativa de garantir que os

riscos a que os sujeitos serão expostos sejam contrabalanceados pela garantia de benefícios. Assim, prevê que, para pesquisas experimentais na área biomédica com seres humanos, o patrocinador deve *assegurar a todos os participantes ao final do estudo* (...) *o acesso gratuito, e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes* (III.3, alínea d) [15].

O processo regulatório para registro de medicamentos e/ou produtos em saúde após as comprovações científicas necessárias, como efetividade e segurança, é etapa importante no contexto da justiça. A lentidão ou celeridade desse processo – como demora no acesso ou avaliação inadequada/insuficiente da terapêutica – pode ter consequências negativas para a população. No Brasil, o processo e o prazo para registro de medicamentos, após a realização do estudo, têm sido considerados morosos, o que pode refletir em potenciais entraves para a participação do país no contexto das pesquisas clínicas internacionais.

Diante dessa problemática, a Anvisa adotou em 2013 série de medidas para agilizar e modernizar a análise do registro de novos produtos, mediante a criação do Sistema de Registro Eletrônico de Medicamentos. A meta principal da implantação desse sistema é reduzir o prazo final de registro para até seis meses, no caso de produtos considerados estratégicos para o SUS ou que representem inovação tecnológica [52].

Adicionalmente, visando agilizar o processo de avaliação técnica dos ensaios clínicos com medicamentos pelo órgão competente, a Anvisa, por meio da RDC 9 [53], afirmou que avaliará o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) em até noventa dias corridos após seu recebimento. Porém, caso não haja resposta sobre a avaliação nesse prazo, o desenvolvimento clínico poderá ser iniciado, obviamente respeitando-se as aprovações éticas aplicáveis. Essa regra não é válida para submissões de desenvolvimento clínico que envolvam desenvolvimento nacional com produtos biológicos e estudos de fase I ou II. Para esses casos, a Anvisa disponibiliza 180 dias para avaliação.

A celeridade do processo, entretanto, pode mascarar a acurácia da avaliação da tecnologia. Para alguns autores [54-56], um processo muito célere pode levar à flexibilização dos parâmetros de segurança da análise, comprometendo resultados e oferecendo à população tecnologias de duvidoso perfil de risco/benefício. Esse importantíssimo aspecto da segurança da avaliação de tecnologias vem sendo debatido na literatura internacional, a propósito de mudanças recentes nas normativas de pesquisa clínica.

As condições de uso de placebo nos ensaios clínicos é outro aspecto central na avaliação do equilíbrio entre riscos e benefícios da participação na pesquisa. Habitualmente, participantes do grupo de controle recebem intervenção de eficácia comprovada, diferentemente do grupo que receberá a intervenção experimental. Entretanto, em algumas circunstâncias a utilização de comparador alternativo, como placebo, pode ser eticamente aceitável. No contexto das pesquisas internacionais, Ballantyne [45] conclui que, mesmo havendo a promoção de benefícios mútuos (para pesquisadores e sujeitos), o estudo pode ser considerado abusivo quando a distribuição de encargos e benefícios é injusta, como ocorre nos estudos com emprego errôneo de placebo.

Hawkins [49] discute problemas morais em estudos clínicos com placebo, apontando injustiças cometidas contra participantes por uso de placebo em momentos nos quais a terapia para a condição estudada já está provada. A autora discorre amplamente sobre a viabilidade de execução desses estudos e aponta enfaticamente a responsabilidade moral dos pesquisadores para com esses sujeitos. Haire [48] corrobora a discussão sobre a obrigação moral dos pesquisadores de fornecer o tratamento adequado à população assistida no estudo, na tentativa de se evitar a exploração e se atender ao princípio da justiça.

Análise ética sob a luz do princípio da justiça na condução de estudos sobre o tratamento da doença de Parkinson é efetuada por Clark [47]. Nesse contexto, em geral os participantes do grupo placebo devem abster-se temporariamente de utilizar outras opções terapêuticas, e, apesar de submetidos constantemente a exames e avaliações clínicas, os efeitos do placebo são difíceis de mensurar e passíveis de viés de avaliação, configurando-se como desafio metodológico. Surgem então duas questões imbricadas ao princípio da justiça, indicados pelo autor como o reconhecimento de que cada pessoa deve ser tratada justa e equitativamente, fornecendo a elas o que lhes é devido de acordo com 1) a vulnerabilidade dos participantes com doença de Parkinson avançada, e 2) a distribuição equitativa de recursos. Na visão do autor, os riscos potenciais dessas pesquisas não justificam a participação dos vulneráveis, e melhores investimentos poderiam ser feitos adotando-se estratégias metodológicas mais consagradas.

 http://dx.doi.org/10.1590/1983-80422016242130

Considerações finais

Este trabalho analisou os sentidos bioéticos atribuídos ao princípio da justiça na condução de ensaios clínicos com medicamentos no país. Como principais limitações deste estudo, verifica-se, em primeiro lugar, a natureza da busca, limitada a ensaios com medicamentos. Isso se deu em razão da maior frequência esperada de ensaios desse tipo em comparação a outros tipos de ensaios clínicos. Ainda, os artigos pesquisados foram selecionados entre aqueles escritos em português, inglês e espanhol, estimando-se que refletiriam melhor o escopo da informação especificamente no contexto brasileiro. Outra questão, possivelmente a mais importante para a revisão, se deu na fluidez das categorias. Apesar de terem sido alocados em categorias temáticas diferentes, não é possível garantir que os conteúdos dos artigos ficassem completamente limitados àquelas categorias. Ainda assim, destaca-se que as limitações não comprometeram a análise.

A partir da leitura dos artigos selecionados na busca bibliográfica, percebe-se fragmentação da discussão ética do princípio da justiça nas diferentes etapas dos ensaios clínicos, ora voltada para a fase de recrutamento, ora para o desenho de estudo etc. Não há discussão global sobre ética, justiça e pesquisa clínica.

Como asseveram Beauchamp e Childress [16], as teorias de justiça distributiva devem especificar e tornar coerentes os diferentes princípios, regras e julgamentos que utilizam nessa distribuição. A revisão empreendida revelou a limitação da discussão, identificando aplicações do princípio da justiça como pouco palpáveis e de difícil mensuração. Poucos estudos apontaram claramente elementos e características considerados moralmente justificáveis para a realização de ensaios e a distribuição de seus benefícios e encargos.

Acredita-se que, como o princípio da justiça foi incorporado pela principal regulamentação brasileira sobre ética em pesquisa com seres humanos, a Resolução 466/2012, assim como por sua predecessora, a Resolução 196/1996, ambas do Conselho Nacional de Saúde, estudos empíricos devem ser realizados e discussões teóricas sobre a aplicação dos princípios na análise ética dos ensaios clínicos devem ser aprofundadas, bem como sobre a adequação e a efetividade desses princípios na redução das desigualdades e injustiças em saúde.

Referências

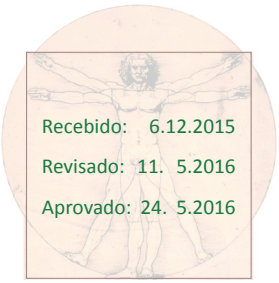
1. United States of America. Trends, charts, and maps. ClinicalTrials.gov. [Internet]. 2016 [acesso 2 jul 2015]. Disponível: http://1.usa.gov/24hpQ0C
2. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Esclarecimento sobre a posição da Anvisa quanto ao registro de medicamentos antineoplásicos novos. [Internet]. 2013 [acesso 5 jan 2013]. Disponível: http://bit.ly/1TOkmuE
3. Scheffer M. Coquetel: a incrível história dos antirretrovirais e do tratamento da aids no Brasil. São Paulo: Hucitec; 2012. v. 1. p. 216.
4. Lima JS, La Reza D, Teixeira S, Costa C. Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Revista da Socerj. 2003;16(4):225-233.
5. Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM *et al*. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. N Engl J Med. 2009;360(8):816-23.
6. Dainesi SM, Goldbaum M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(1):2-6.
7. Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pieroni JP. Ensaios clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. Complexo Industrial da Saúde. BNDES Setorial 36. p. 45-84.
8. Lousana G. Pesquisa Clínica na Brasil. Rio de Janeiro: Revinter; 2002.
9. Morin K, Rakatansky H, Riddick FA Jr, Morse LJ, O'Bannon JM, Goldrich MS *et al*. Managing conflicts of interest in the conduct of clinical trials. Jama. [Internet]. 2002 [acesso 2 jul 2015];287(1):78-84. Disponível: http://bit.ly/1Y00swX
10. Miguelote VRS, Camargo Junior KR. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. Rev Saúde Pública. 2010 [acesso 9 out 2015];44(1):190-6. Disponível: http://bit.ly/1UelOke
11. American Medical Association. Opinion 8.031 – conflicts of interest: biomedical research. [Internet]. AMA. jun 2001 [acesso 2 jul 2015]. Disponível: http://bit.ly/1XpRr0I
12. Gava CM, Bermudez JAZ, Pepe VLE, Reis ALA. Novos medicamentos registrados no Brasil: podem ser considerados como avanço terapêutico? Ciênc Saúde Coletiva. 2010;15(3 Suppl):3403-12.
13. Quental C, Salles Filho S. Ensaios clínicos: capacitação nacional para avaliação de medicamentos e vacinas. Rev Bras Epidemiol. 2006;9(4):408-24.
14. Beauchamp T, Childress J. Princípios de ética biomédica. São Paulo: Loyola; 2002.
15. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. Brasília; 13 jun 2013.

16. Beauchamp T, Childress J. Justiça. In: Beauchamp T, Childress J, organizadores. Princípios de ética biomédica. São Paulo: Loyola; 2002. p. 351-423.
17. Aristóteles. Ética a Nicômaco. 4ª ed. São Paulo: Martin Claret; 2001.
18. Rawls J. Uma teoria da justiça. Martins Fontes: São Paulo; 2002.
19. Escorel S. Os dilemas da equidade em saúde: aspectos conceituais. [Internet]. 2013 [acesso 30 maio 2016]. Disponível: http://bit.ly/20QyLp0
20. World Health Organization. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: WHO; 2002.
21. United States of America. Department of Health and Human Services. The Belmont report: ethical principles and guidelines for the protection of human subjects of research. [Internet]. 1979 [acesso 30 maio 2013]. Disponível: http://1.usa.gov/1m4nLEE
22. Pullman D. Conflicting interests, social justice, and proxy consent to research. J Med Philos. 2002;27(5):523-45.
23. Owonikoko TK. Upholding the principles of autonomy, beneficence, and justice in phase I clinical trials. Oncologist. 2013;18(3):242-4.
24. Kurihara C. Ethical, legal, and social implications (ELSI) of microdose clinical trials. Adv Drug Deliv Rev. 2011;63(7):503-10.
25. National Institutes of Health. FDAAA - Further Resources for NIH Grantees. NIH. 2011 [acesso 04 jun 2016]. Disponível: http://1.usa.gov/1UVaXM9
26. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa divulga perfil de pesquisa clínica de medicamentos no Brasil. [Internet]. 2011 [acesso 31 maio 2013]. Disponível: http://bit.ly/25uGqwD
27. Silva CF. O princípio da justiça, os ensaios clínicos e o registro de anticorpos monoclonais e biomedicamentos oncológicos no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública; 2014.
28. Kunz R, Oxman AD. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomised and non-randomised clinical trials. BMJ. 1998;317(7167):1185-90.
29. United States of America. Food and Drug Administration. Guidance for industry: E 10 choice of control group and related issues in clinical trials. [Internet]. maio 2001 [acesso 30 maio 2016]. Disponível: http://1.usa.gov/25wO6BX
30. Bayer A, Fish M. The doctor's duty to the elderly patient in clinical trials. Drugs Aging. 2003;20(15):1087-97.
31. Booth KM. A magic bullet for the "African" mother? Neo-Imperial reproductive futurism and the pharmaceutical "solution" to the HIV/AIDS crisis. Soc Polit. 2010;17(3):349-78.
32. Botbol-Baum M. The shrinking of human rights: the controversial revision of the Helsinki Declaration. HIV Med. 2000;1(4):238-45.
33. Brunet-Jailly J. The ethics of clinical research in developing countries. IRB. 1999;21(5):8-11.
34. Edwards SJ. Restricted treatments, inducements, and research participation. Bioethics. 2006;20(2):77-91.
35. Kölch M, Ludolph AG, Plener PL, Fangerau H, Vitiello B, Fegert JM. Safeguarding children's rights in psychopharmacological research: Ethical and legal issues. Curr Pharm Des. 2010;16(22):2398-406.
36. McMillan JR, Conlon C. The ethics of research related to health care in developing countries. J Med Ethics. 2004;30(2):204-6.
37. Oquendo MA, Stanley B, Ellis SP, Mann JJ. Protection of human subjects in intervention research for suicidal behavior. Am J Psychiatry. 2004;161(9):1558-63.
38. Sklar DP. Ethical issues associated with pain research in emergency medicine. Ann Emerg Med. 1996;27(4):418-20.
39. Smart A, Martin P, Parker M. Tailored medicine: whom will it fit? The ethics of patient and disease stratification. Bioethics. 2004;18(4):322-42.
40. Thomas J. Ethical challenges of HIV clinical trials in developing countries. Bioethics. 1998;12(4):320-7.
41. van Delden J, Bolt I, Kalis A, Derijks J, Leufkens H. Tailor-made pharmacotherapy: future developments and ethical challenges in the field of pharmacogenomics. Bioethics. 2004;18(4):303--21.
42. Zulueta P. Randomised placebo-controlled trials and HIV-infected pregnant women in developing countries: Ethical imperialism or unethical exploitation? Bioethics. 2001;15(4):289-311.
43. Organização Mundial da Saúde. Estratégia para cobertura universal de saúde. 154ª Sessão do Comitê Executivo. [Internet]. Washington: OMS; 12 maio 2014 [acesso 17 out 2015]. Disponível: http://bit.ly/1Y015qj
44. Mayss A. Drug-testing on seropositive pregnant women in the developing world: moral and legal implications. Med Law Int. 2000;4(3-4):183-210.
45. Ballantyne A. HIV international clinical research: exploitation and risk. Bioethics. 2005;19(5-6):476-91.
46. Beran RG. The ethics of excluding women who become pregnant while participating in clinical trials of anti-epileptic medications. Seizure. 2006;15(8):563-70.
47. Clark PA. Placebo surgery for Parkinson's disease: Do the benefits outweigh the risks? J Law Med Ethics. 2002;30(1):58-68.
48. Haire BG. Because we can: clashes of perspective over researcher obligation in the failed PrEP trials. Dev World Bioeth. 2011;11(2):63-74.

49. Hawkins JS. Justice and placebo controls. Soc Theory Pract. 2006;32(3):467-96.
50. Resnik DB. Exploitation and the ethics of clinical trials. Am J Bioeth. 2002;2(2):28-30.
51. Varmus H, Satcher D. Ethical complexities of conducting research in developing countries. N Engl J Med. 1997;337(14):1003-5.
52. Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca. Anvisa adota série de medidas para agilizar registro de medicamentos. [Internet]. 25 mar 2013 [acesso 28 fev 2014]. Disponível: http://bit.ly/1OYTTDh
53. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. Brasília; 3 mar 2015.
54. Zuckerman D. Understanding the controversies over a groundbreaking new health care law. Milbank Q. [Internet]. 2015 [acesso 30 maio 2016]. Disponível: http://bit.ly/1snXeas
55. Avorn J, Kesselheim AS. The 21st century cures act: will it take us back in time? N Engl J Med. 2015;372(26):2473-5.
56. Downing NS, Aminawung JA, Shah ND, Krumholz HM, Ross JS. Clinical trial evidence supporting FDA approval of novel therapeutic agents, 2005-2012. JAMA. 2014;311(4):368-77.

Participação dos autores

Cecília Ferreira da Silva realizou a pesquisa, sistematizando o banco de dados empírico e efetuando análise bibliográfica. Todas as autoras participaram da concepção do projeto e redação do artigo.



Recebido: 6.12.2015

Revisado: 11. 5.2016

Aprovado: 24. 5.2016