Globethics Repository



Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos 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	2026-11-08 17:53:15
Link to Item	http://hdl.handle.net/20.500.12424/163804

Perspectivas bioéticas sobre la justicia en los ensayos clínicos

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

Resumen

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.

Resumo

Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos

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.

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.

Los ensayos clínicos son investigaciones que tienen lugar con seres humanos y que involucran intervenciones clínicas con medicamentos experimentales, productos para la salud y/o procedimientos terapéuticos. Los ensayos representan el 80% de la totalidad de los estudios registrados en la plataforma internacional de registros públicos de ensayos clínicos ClinicalTrials en 2015. Entre los países sudamericanos con estudios registrados en la plataforma hasta marzo de 2015 (6.340 investigaciones), Brasil es el más citado, con 4.323 estudios, seguido por Argentina (1.889) y Chile (1.027) [1].

La realización de ensayos clínicos puede constituir un importante factor enriquecedor para la economía de los países participantes, generando empleos y propiciando el desarrollo científico y tecnológico local; para la ciencia, por las informaciones científicas identificadas y estudiadas en cooperación con centros de investigaciones; y para la salud pública, atendiendo a los potenciales beneficios directos para los participantes y a la posible accesibilidad de la población a los nuevos productos. No obstante, todas estas posibilidades dependen de la efectiva actuación de las instancias sanitarias y del control ético, social y político, en el sentido de conocer los objetivos, la actuación de los grupos de investigación y las reales perspectivas de estos estudios, sin descuidar las medidas de eliminación y reducción de daños y riesgos para los participantes.

En el contexto de los ensayos clínicos, la búsqueda de nuevas terapias tiene un fuerte apoyo social. En el caso de la oncología, por ejemplo, en función de las altas tasas de morbilidad y de mortalidad del cáncer, el surgimiento de nuevos antineoplásicos está siempre acompañado de un gran interés, expectativas y presiones por parte de los pacientes, sus familiares, médicos y por la propia industria farmacéutica, para que el medicamento sea incorporado al Sistema Único de Salud (SUS) [2]. La movilización en torno a las investigaciones con medicamentos antiretrovirales es un ejemplo de la intensa actuación de personas con VIH y organizaciones no gubernamentales, industrias farmacéuticas, médicos, organizaciones internacionales, entre otros, de cara al avance de las investigaciones clínicas y del acceso a los medicamentos en la red de asistencia a la salud [3].

Brasil se ha tornado un campo próspero para la realización de ensayos clínicos [4-6]; sin embargo, algunos estudios señalan [7,8] e no siempre se corresponden con las necesidades/prioridades de la salud pública brasilera, teniendo en cuenta los conflictos de intereses cotidianamente señalados. Estos conflictos involucran a investigadores e industrias farmacéuticas, en función de los incentivos financieros para la realización de ensayos, de la competición entre los centros participantes en lo que atañe al reclutamiento de participantes de investigaciones [9], así como de la propia estrategia de marketing de la producción científica [10]. El manejo de los conflictos de intereses en investigación, reales o potenciales, de carácter financiero o personal, es sumamente necesario para garantizar la objetividad de las investigaciones [11] y la integridad de sus resultados.

Los conflictos entre las reales necesidades en salud y los intereses financieros y comerciales pueden agudizarse en el transcurso de los ensayos, frente a la posibilidad de obtener beneficios de naturaleza colectiva [12]. Es un desafío de la salud pública ampliar la disponibilidad de medicamentos y procedimientos terapéuticos necesarios, eficaces y seguros. Para ello, es preciso ampliar la captación de recursos y la realización de investigaciones, así como la capacitación profesional de investigadores en el país [13]. La ejecución de ensayos clínicos (estudios de eficacia, seguridad, efectividad y costo-efectividad) que generan evidencias científicas consistentes, es esencial para el proceso de incorporación de tecnologías por parte del SUS y para la ampliación del acceso de la población a tales tecnologías, exigiendo, una vez más, un análisis ético complejo de la investigación propuesta que contemple, de forma consistente y en el conjunto de otros principios contemplados, el principio de justicia.

Brasil posee una regulación y un sistema de control y monitoreo de la investigación en seres humanos bien desarrollados e institucionalizados en todo el territorio nacional, tendiendo a asegurar los derechos y deberes de los investigadores, de los participantes de la investigación y de la sociedad. La principal regulación es la Resolución del Consejo Nacional de Salud (CNS) 466/2012, que contiene las directrices y normas reguladoras de las investigaciones que involucran a seres humanos y sostiene la orientación para los análisis éticos de la práctica clínica y la investigación propuesta por Tom Beauchamp y James Childress [14] en 1979, en la obra clásica "Principios de ética biomédica". Los autores señalan que la investigación debe realizarse mediante la evaluación de cuatro principios éticos: 1) respeto a la autonomía, 2) no maleficencia, 3) beneficencia y 4) justicia. La regulación brasilera no excluye el uso de otros principios morales, pero, así como la teoría citada, admite los cuatro principios morales como deberes *prima facie* para garantizar la eticidad de las investigaciones.

La regulación brasilera incorpora diversos requisitos éticos derivados de los principios mencionados arriba, como el *respeto al participante de la investigación en su dignidad y autonomía* (autonomía), *ponderación entre riesgos y beneficios* (...) *comprometiéndose con el máximo de beneficios y el mínimo de daños y riesgos* (beneficencia), *garantía de que los daños previsibles serán evitados* (no maleficencia) y *la relevancia social de la investigación, lo que garantiza la igual consideración de los intereses involucrados, sin perder el sentido de su destino socio-humanitario* (justicia) [15].

En lo que respecta al principio de justicia, objeto de este estudio, la Resolución CNS 466/2012 lo presenta como la distribución equitativa de recursos sociales y bienes entre individuos, y entre estos y lo colectivo. La mayor dificultad está en la traducción del principio de justicia, cuyo sentido distributivo exige establecer un consenso sobre lo que debe ser considerado esencial para alcanzar el bienestar individual y colectivo, así como los parámetros para la legitimación de estos criterios distributivos y de la resolución de conflictos en la ética en investigación.

Frente a este escenario, este trabajo tuvo como objetivo analizar, en el ámbito de los estudios sobre la ética en investigación, la aplicación del principio de justicia en el transcurso de la realización de los ensayos clínicos con medicamentos en el país.

Ruta metodológica

Se trata de una revisión narrativa de la literatura realizada en dos etapas, teniendo como objeto el principio de justicia en investigaciones clínicas. En primer lugar, se estudió la legislación que regula la investigación clínica en Brasil. Todas las normas fueron leídas, y sus fundamentos, organizados de modo tal de destacar cuestiones relativas al principio de justicia. A continuación, se consultaron tres bases de datos electrónicas – Biblioteca Virtual de Salud (BVS), PubMed y Scopus – para la búsqueda sistemática de la literatura sobre "justicia" y "ética en investigación". El período comprendido en la búsqueda se extendió desde la publicación de la Resolución CNS 466/2012 [15], el 13 de junio de 2013, hasta octubre de aquel año.

Se aplicaron el filtro "humano" y la clave de búsqueda "justicia" (*justice*) o "justicia social" (*social justice*) combinada con los descriptores "ética en investigación" (*ethics research*), "ensayo clínico" (*clinical trials*) y "medicamentos" (*medicines*). La investigación se limitó a artículos escritos en inglés, portugués y español. Se excluyeron los artículos duplicados en las bases, los inaccesibles y los que se consideraron inadecuados en relación al objeto de la investigación.

Al análisis de la regulación ética vigente, que establece el contexto normativo de la discusión sobre justicia, le siguió un análisis temático de los resultados de la literatura, de acuerdo con categorías que emergieron de la lectura de los textos. Se realizó una lectura fluctuante de los artículos y la posterior inclusión de los nexos constituyentes de los grandes temas identificados.

Se consideraron también estudios que no resultaron de la búsqueda sistemática, pero que se consideraron pertinentes en relación al tema de la ética en investigación y su regulación, identificados a lo largo del trabajo. Su inclusión se justifica en orden a una mayor comprensión y desarrollo de la discusión bioética acerca del principio de justicia.

Resultados y discusión

Se identificaron 48 publicaciones, siendo 29 en PubMed, 11 en BVS y 8 en Scopus. Luego de la lectura y las exclusiones, 22 artículos fueron seleccionados. La descripción detallada del flujo de elegibilidad se encuentra en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Flujo de elegibilidad de los artículos de la búsqueda sistemática sobre justicia y ética en investigación

Resúmenes encontrados en las bases de datos	48
Resúmenes restantes luego de la remoción de duplicados	37
Resúmenes considerados inadecuados en relación al objeto de investigación	3
Artículos completos inaccesibles	5
Resúmenes considerados adecuados en relación al objeto de investigación y clasificados para la lectura completa de los artículos	29
Artículos completos excluidos luego de la lectura	7
Artículos válidos para análisis	22

A partir de la lectura de los artículos seleccionados en la búsqueda sistemática, se procuró identificar la aplicación y la comprensión de los autores sobre el principio de justicia en el contexto de la investigación clínica con medicamentos.

El principio de la justicia y la ética en investigación

El principio de justicia adoptado en las regulaciones de ética en investigación como orientación fundamental para la toma de decisiones busca, en

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

una perspectiva general, reconocer: *el derecho obligatorio* [de cada persona] *a un mínimo digno de asistencia a la salud* [y considerar que] *la justicia de las instituciones sociales de asistencia a la salud* [apuntan a] *equilibrar la falta de oportunidades causada por las desigualdades naturales y sociales, sobre las cuales los individuos no tienen un control sustancial, y por su compromiso con procedimientos eficientes y justos en la asignación de los recursos en salud* [16].

Los estudios identificados señalan que las preguntas y los conflictos morales sobre la ética en investigación deben ser tratados en una perspectiva de justicia distributiva y no conmutativa [17] e incorporan la idea de "justicia como equidad" [18]. Es interesante observar que estas ideas están presentes con regularidad en los estudios de salud pública en Brasil, como señala Escorel [19], y que el concepto de equidad está relacionado con la cobertura de los servicios, con su distribución, con el uso de los recursos en el acceso y conforme al estado de salud, y ha sido admitido como orientador de las políticas de salud con el objetivo de reducir las desigualdades, sobre todo en situaciones de conflicto, funcionando como un instrumento de justicia.

En esta línea, en el conjunto de estudios analizados en esta investigación, el principio de justicia, en cuanto a la ejecución de los ensayos clínicos, se refiere principalmente a la *justicia distributiva*, y señala la exigencia de una distribución equitativa, para los sujetos involucrados y para cierta comunidad, de los saldos y beneficios de la participación en la investigación [20]. No obstante, existen varias teorías acerca de la justicia que la consideran, por ejemplo, desde los puntos de vista utilitarista, liberal, comunitarista o igualitario, no existiendo una teoría unificada que incluya las diferentes concepciones [16]. Como se destacó inicialmente, el desafío es identificar aspectos morales relevantes y decisivos en cada situación, los cuales deben constituir los criterios de distribución equitativa a ser adoptados, sin perder de vista la perspectiva igualitarista.

El principio de justicia puede ser aplicado a diferentes etapas del ensayo clínico. Durante la selección de los participantes de investigación, dos niveles de justicia pueden expresarse, el social y el individual, lo que supone no realizar una distinción injustificada de ningún orden – color de piel, género, etc. –, estableciendo claramente los criterios para la inclusión en el estudio de manera tal que cualquier persona de la comunidad elegible pueda participar.

También deben ofrecerse igualmente los beneficios directos de la investigación a todos los que participaron del ensayo, y subsidiariamente al grupo que representan. No obstante, incluso atendiéndose estos aspectos en la selección, algunas injusticias pueden surgir, dado que existen algunos patrones sociales injustos (prejuicios) ya institucionalizados en la sociedad y que pueden afectar la distribución general de los saldos y beneficios de la investigación a los individuos [21]. En este sentido, se deben emprender medidas adicionales para mitigar estas desigualdades, por parte de los investigadores, las instituciones, el Estado y la sociedad, apuntando a la máxima igualdad material efectiva en la distribución.

Otro aspecto de la justicia en la ética en investigación requiere que se consideren las condiciones o necesidades de salud de la población en la evaluación del proyecto, en especial la de la población vulnerable a ser reclutada, pues los riesgos a los cuales está sometida son más justificables cuando las intervenciones o procedimientos a ser realizados promueven beneficios directos para la salud [20]. En la regulación brasilera, la vulnerabilidad es definida como el *estado de personas o grupos que, por cualquier razón o motivo, tengan su capacidad de autodeterminación reducida o impedida, o estén impedidos de ofrecer resistencia de alguna forma, sobre todo en lo que se refiere al consentimiento libre e informado* [15].

Cabe destacar que la distribución de bienes y servicios basada en una necesidad es concebida como justa, conforme a lo sostenido por el principio de necesidad [16]. La salud puede ser considerada una necesidad fundamental y su no satisfacción puede provocar perjuicios. Es posible verificar la inclusión del principio de justicia como un referente ético en los ítems de la Resolución CNS 466/2012 citados a continuación, los cuales formulan exigencias para la investigación, independientemente del área de conocimiento.

- *Si existiera necesidad de distribución aleatoria de los participantes de la investigación en grupos experimentales y de control, se debe asegurar que,* a priori*, no sea posible establecer las ventajas de un procedimiento sobre otro, mediante revisión de la literatura, métodos observacionales o métodos que no involucren a seres humanos* (III.2, inciso f);
- *Garantizar que las investigaciones en comunidades, siempre que sea posible, se traducirán en beneficios cuyos efectos continúen haciéndose sentir luego de su conclusión* (III.2, inciso l);
- *Comunicar a las autoridades competentes, así como a los órganos legitimados por el control social, los resultados y/o hallazgos de la investigación, siempre que estos pudieran contribuir a*

la mejora de las condiciones de vida de la colectividad (III.2, inciso m);

- *Garantizar a los participantes de la investigación los beneficios resultantes del proyecto, ya sea en términos de retorno social, acceso a los procedimientos, productos o agentes de la investigación* (III.2, inciso n);
- *Comprobar, en las investigaciones llevadas a cabo en el exterior o con cooperación extranjera, los compromisos y las ventajas, para los participantes de las investigaciones y para Brasil, resultantes de su realización* (III.2, inciso p);
- *Los estudios patrocinados en el exterior también deberán responder a las necesidades de transferencia de conocimiento y de tecnología para el equipo brasilero, cuando sea aplicable y, además, en el caso del desarrollo de nuevas drogas, si se comprobara su seguridad y eficacia, es obligatorio su registro en Brasil* (III.2, inciso p).
- *Garantizar a todos los participantes al final del estudio, por parte del patrocinador, el acceso gratuito y por tiempo indeterminado, a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que se demostraron eficaces* [15] (III.3, inciso d).

Cabe destacar que el proceso de revisión y control ético de las investigaciones que involucran seres humanos, por parte de los comités de ética, debe ser tratado como una cuestión de justicia social, donde los intereses de todas las partes involucradas deben ser reconocidos y tomados en consideración [22].

Aunque los conceptos de *autonomía, beneficencia* y *justicia* estén consagrados en el ámbito de las investigaciones clínicas, a través de las resoluciones brasileras y de los manuales internacionales de ética en investigación, integrar estos pilares éticos a la práctica del mundo real es una tarea continua [23], considerándose especialmente el principio de justicia que, por su amplitud y abstracción, depende del análisis contextual individual y social para su adecuada aplicación.

Las implicaciones prácticas y las formulaciones de este principio constituyeron uno de los objetos de este estudio. Del análisis de los artículos científicos identificados emergieron tres categorías temáticas, que estructuraron la reflexión bioética de este principio en la en la investigación clínica: 1) relevancia social; 2) distribución equitativa de saldos y beneficios referidos a la participación en la investigación; y 3) equidad de acceso a la salud. La figura 1 ilustra las categorías y sus elementos constituyentes, o subcategorías.

Relevancia social

Según Kurihara [24], la relevancia social de un estudio involucra el acceso a los resultados de la investigación y a las informaciones sobre el medicamento, la forma de participación de un país en los ensayos clínicos y los aspectos metodológicos científicos de su diseño. En relación al acceso a las informaciones, la publicidad de los resultados puede contribuir a una mejora de las condiciones de vida de la población y servir como alerta sobre las mejores condiciones de tratamiento y/o profilaxis y, por lo tanto, se configura igualmente como un elemento importante de la relevancia social. Actualmente, la no publicación de los resultados luego de la ejecución del estudio implica la violación de la Resolución CNS 466/2012 [15].

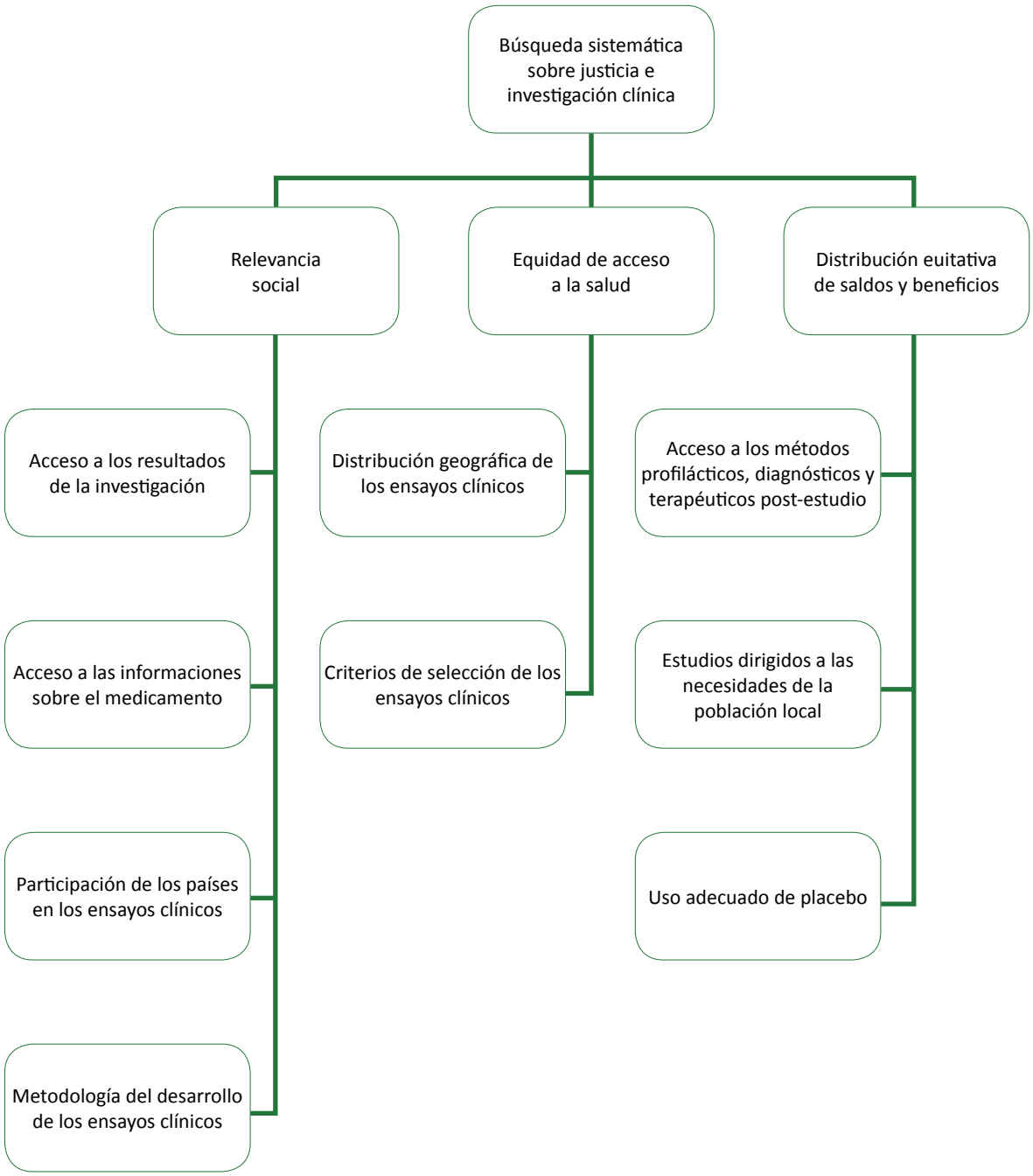
El movimiento mundial tendiente a la publicación de los resultados de los estudios es relativamente reciente. El *ClinicalTrials*, una de las principales plataformas de registro de ensayos clínicos en el mundo, lanzó su base de datos de resultados recién en septiembre de 2008, posibilitando que investigadores y/o patrocinadores enviasen sus resultados. El banco de datos de resultados fue desarrollado para atender a las exigencias del *Food and Drug Administration Amendments Act* (FDAAA), de 2007 [25]. La publicación de los resultados en esta plataforma creció gradualmente en el transcurso de los años, constituyendo una ganancia significativa para la sociedad en términos de publicidad y acceso a informaciones de estudios.

Otro aspecto importante del acceso a informaciones son los registros de medicamentos en las agencias reguladoras, etapa fundamental para la evaluación del medicamento, que es el momento de actuación de estas autoridades *como mediadoras entre los intereses de los fabricantes de medicamentos y las necesidades de la salud pública, atendiendo, sobre todo, al deber de protección de la salud* [12]. Así, la transparencia pública de estas informaciones es esencial para el fortalecimiento de la legitimidad del proceso de registro en el país y para estimular el acceso, por parte de usuarios y de la comunidad científica, a informaciones de medicamentos en estudio.

Como se hizo referencia anteriormente, la participación de un país en ensayos clínicos internacionales puede traer varios beneficios, pero es necesario evaluar el potencial beneficio de estos estudios en el contexto local. Algunos aspectos, señalados a continuación, son admitidos como pertinentes para este análisis.

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

Figura 1. Organigrama con las categorías analíticas sobre justicia y ética en investigación y sus implicancias



Los datos de 2011 de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) muestran que sólo el 4% de los estudios realizados en Brasil eran de fase I, que son estudios de alta complejidad, mientras que la mayor parte de las aprobaciones eran estudios de fase III (63%), seguidos por un 22% de fase II y un 11% de fase IV [26]. En una investigación sobre la participación brasilera en los ensayos clínicos en oncología en Brasil, de 2003 a 2012, se observó que el 88,8% de estos ensayos eran de fase III [27]. Estos datos sugieren que los estudios dirigidos en Brasil son de menor complejidad tecnológica, lo que minimiza las posibilidades de mejoras técnicas para los equipos brasileros y/o la trasferencia de tecnología.

El patrocinio de las investigaciones por parte de industrias farmacéuticas extranjeras es importante para el desarrollo científico; sin embargo, el

monopolio del área puede comprometer la credibilidad de la investigación, considerándose la existencia de fuertes conflictos de intereses, de difícil manejo. Se estima, así, establecer igual consideración y medidas de equidad para el alcance de la igualdad esperada entre los participantes del estudio en la distribución de ganancias y beneficios de la investigación. En el intento de proteger a los participantes de la investigación y a los investigadores, el CNS, por medio de la Resolución 466/2012, dispone sobre la transferencia de conocimiento y tecnología cuando existe patrocinio extranjero [15].

Otro aspecto importante en la evaluación de la relevancia social del estudio es la calidad de su diseño (método). Los estudios científicos bien propuestos pueden traducirse en beneficios directos para los participantes de investigaciones y para la comunidad científica. Los diseños de los ensayos clínicos, ya sean diagnósticos, terapéuticos o preventivos, suscitan interrogantes científicos y éticos relacionados a los patrocinadores, los investigadores y los comités de ética [20].

El proceso de distribución aleatoria de los participantes de la investigación, por ejemplo, es una herramienta metodológica importante bajo la óptica de la justicia, dado que la atribución aleatoria de participantes para grupos de tratamiento promueve igualdad de chances en la distribución de las intervenciones. Se ofrecen, de forma equivalente, a todos los participantes los beneficios previsibles y los riesgos de participación en aquel estudio [15]. Adicionalmente, desde el punto de vista científico, se eliminan potenciales sesgos en la atribución de pacientes para una intervención u otra a través de la introducción de la imprevisibilidad [28], suprimiendo, por ejemplo, sesgos de selección relacionados a la vulnerabilidad de algunos participantes.

La aleatorización es también importante para la seguridad de los pacientes, dado que, en general, los estudios no aleatorios o con asignación inadecuada sobreestiman o pueden enmascarar los efectos de los tratamientos [28], afectando negativamente tanto a los participantes de la investigación como a la información científica. Para Kurihara [24], algunas estrategias para el desarrollo de nuevos fármacos, como diseños de estudios con microdosis (*microdose clinical trials*), pueden traer beneficios a la sociedad, retorno social y contribuciones para la medicina, a pesar de despertar discusiones éticas por no poseer efecto terapéutico e involucrar riesgos y gastos sin agregar beneficios directos a los participantes de investigación. El cegamiento es otra estrategia metodológica que tiene por objetivo garantizar que las evaluaciones y decisiones médicas/clínicas no sean influenciadas por el conocimiento sobre el tratamiento designado al paciente [29].

La evaluación y la adecuación de estos aspectos del diseño del estudio, entre otros, son importantes para alcanzar los objetivos propuestos, para la generación de informaciones/conocimiento y para la ampliación de la relevancia social del estudio.

Equidad de acceso a la salud

Diversos estudios [30-42] discuten la cuestión de la igualdad de oportunidades en la utilización de servicios sanitarios. La Organización Panamericana de la Salud (OPS), en una de las sesiones del comité ejecutivo sobre acceso a la salud, definió equidad en salud como la *ausencia de diferencias injustificables en las condiciones de salud, acceso a servicios, contribuciones financieras, acceso a espacios saludables y a la atención recibida de los prestadores de servicios de salud durante la prestación de los servicios* [43]. En el contexto de las investigaciones clínicas, una de las implicancias de la equidad de acceso a la salud es la distribución de las oportunidades de acceso a ensayos clínicos, que puede ser ponderada por su distribución geográfica, así como por los criterios de elegibilidad de los participantes para su inserción en los estudios.

La amplia difusión de estudios por el mundo es señalada como una ventaja, dado que diferentes etnias y condiciones sociales, culturales y ambientales estarán expuestas a las intervenciones estudiadas, aumentando las chances de reproductibilidad de tal intervención cuando se extiende a la población en general. Así, sería justo que los países desarrollados, gran parte de los impulsores de investigaciones, participasen equilibradamente de los estudios tanto como los países anfitriones, comúnmente en desarrollo, evitándose así el doble patrón y las injusticias con las poblaciones locales.

La distribución homogénea de los estudios por el mundo, es una lucha de diversos autores e investigadores. Mucho se ha discutido sobre la ejecución de estudios clínicos en países en desarrollo, en especial en el campo del VIH. Thomas [40] discute sobre tales desafíos éticos y afirma que la mayor parte de los manuales de ética para investigaciones sobre VIH en seres humanos está basada en requerimientos éticos mínimos (respeto a la persona – autonomía, beneficencia y justicia distributiva), *"ethics of minimal standards"*, mientras que deberían ser extendidas las perspectivas maximalistas de la bioética, tomándose

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

en consideración cuestiones relacionadas al acceso continuo de participantes de investigaciones a tratamientos y tecnologías avanzadas y cuestiones de equidad y de derechos humanos como componentes esenciales para el desarrollo de estudios clínicos.

McMillan y Conlon [36] corroboran esta idea al afirmar que lo que se observa de la literatura y la práctica en ética en investigación no es la escasez de manuales generales sobre ética en investigación, sino de manuales que discutan las complejidades de la realización de investigaciones en países en desarrollo.

Brunet-Jailly [33], Mayss [44], Zulueta [42], Booth [31] y Botbol-Baum [32] discuten sobre problemas bioéticos en estudios internacionales sobre VIH aplicados en países en desarrollo. Botbol-Baum [32] critica la revisión de 1999 de la *Declaración de Helsinki* – la cual defiende a las investigaciones en estos países – que, desde su punto de vista, estimula la tendencia a las investigaciones no dirigidas a los cuidados de la salud, consolidando la discriminación contra pacientes económicamente vulnerables de los países en desarrollo e irrespetando la equidad de acceso. Para el autor, el dilema no está en la participación o no de tales ciudadanos en investigaciones terapéuticas, sino en reconocer las responsabilidades éticas de la sociedad en no permitir la exclusión de estos sujetos por razones puramente económicas. Para Brunet-Jailly [33], que defiende el acceso igualitario a la salud por parte de toda la comunidad, no ofrecer la mejor opción terapéutica a los participantes de investigaciones es una violación de las exigencias del principio de justicia.

Otro factor que remite a las fallas en el acceso a la salud, en relación al acceso a la investigación, se verifica en los estudios que poseen indicaciones clínicas restringidas a poblaciones con mutaciones específicas o expresiones genéticas particulares. Comúnmente se percibe que hay, en las fases avanzadas del proceso de prueba de medicamentos, una expectativa de que los participantes respondan bien a la intervención, en base a informaciones previas de su perfil genético. Esto significa que los participantes son clasificados genéticamente antes de la inclusión en los estudios [41]. Se trata de una estrategia utilizada por las industrias farmacéuticas para reducir las fallas en las pruebas con medicamentos y, consecuentemente, producir ensayos clínicos más baratos y eficientes. Van Delden y colaboradores tratan sobre la ampliación de los problemas de equidad y distribución justa de medicamentos/tratamientos al ponerse a disposición en el mercado medicamentos específicos para un subgrupo genético.

Smart, Martin y Parker [39] recuperan la preocupación relacionada al uso de la farmacogenética, que puede redundar en la estratificación genética individual y, consecuentemente, proporcionar agilidad en la toma de decisiones médicas acerca del tratamiento a ser ofrecido (mayor potencial para la reducción de los efectos tóxicos y mejora de la eficacia). Sin embargo, el mal uso de esta ciencia puede conducir a injusticias. Es innegable que más informaciones sobre el genoma humano aumentan las expectativas para un mejor conocimiento y clasificación de las enfermedades y, por lo tanto, permiten la selección de fármacos más específicos para determinadas enfermedades. No obstante, algunos autores [35,39,41] comparten la preocupación acerca del uso de la farmacogenómica/farmacogenética, afirmando que el empleo de la estratificación puede conducir a la discriminación en el acceso a los potenciales beneficios de la intervención.

Oquendo y colaboradores [37] señalan problemas de injusticia en la aplicación de los criterios de selección de algunos estudios sobre comportamiento suicida, que incluyen selectivamente a sus participantes, excluyendo individuos de alto riesgo, como aquellos con un historial suicida, comorbilidades y enfermedades graves. Estas acciones disminuyen la equidad, además de perjudicar los resultados, no pudiendo, por esto, ser generalizados a la población en general.

Las injusticias en el proceso de selección de participantes de investigaciones también son marcadas por Bayer y Fish [30], específicamente la discriminación etaria para la participación en estudios clínicos. Los autores demuestran la inadecuada representación de la población anciana en los estudios clínicos y defienden que, a pesar de la vulnerabilidad de esta población y de la complejidad de algunos estudios, la inclusión de estos sujetos debería ser alentada cuando el estudio fuera relevante para la condición clínica existente.

Sklar [38] introduce un debate ético sobre la justicia en estudios clínicos para alivio del dolor, al indagar sobre los tratamientos diferenciados que varían de acuerdo a las características étnicas, etarias o de género. Una línea argumentativa defiende que la cultura del individuo interfiere en el grado y en la expresión del dolor; sin embargo, para el autor, los objetivos y diseños de estudios no deberían generar límites para la clasificación del dolor basados en características individuales.

Frente a la diversidad de áreas temáticas que debaten sobre las limitaciones en la elegibilidad de los participantes de investigación, las reflexiones

acerca de la equidad como aspecto de la justicia social deben iniciarse al verificarse las exclusiones o sub-representaciones de grupos poblacionales en los ensayos clínicos, dado que tales individuos dejan de beneficiarse directamente de las investigaciones [39].

Distribución equitativa de saldos y beneficios referidos a la participación en investigación

La distribución equitativa de saldos y beneficios emergió en este estudio luego de la lectura de Ballantyne [45], Beran [46], Clark [47], Haire [49], Hawkins [49], Mayss [44], Resnik [50] y Varmus y Satcher [51], que la definen como: acceso a los métodos profilácticos y diagnósticos disponibles; análisis de la imprescindibilidad de las investigaciones en relación a las necesidades de la población, evaluando, entre otros aspectos, el impacto de determinada enfermedad sobre la población a ser estudiada; y uso del placebo.

Cuando los resultados de un estudio son favorables a la intervención, el acceso posterior de participantes de la investigación al tratamiento evaluado es visto como justo, dado que caracteriza uno de los beneficios que pueden tener. La Resolución 466/2012 [15] define *beneficio de la investigación* como *provecho directo o indirecto, inmediato o posterior, percibido por el participante y/o su comunidad como resultado de su participación en la investigación* (II.4). Varmus y Satcher [51] exponen que la realización de protocolos terapéuticos investigativos que indebidamente involucren poblaciones con alta probabilidad de no recibir beneficios directos de la aplicación de la investigación, configura una violación del principio de justicia.

La Resolución 466/2012 se vale de la exigencia que configura un intento de garantizar que los riesgos a los que los sujetos serán expuestos se equilibren a partir de la garantía de los beneficios. Así, prevé que, para las investigaciones experimentales en el área biomédica con seres humanos, el patrocinador debe *asegurar a todos los participantes al final del estudio* (...) *el acceso gratuito, y por tiempo indeterminado, a los mejores métodos profilácticos, diagnósticos y terapéuticos que se mostraran eficaces* (III.3, inciso d) [15].

El proceso regulatorio para el registro de medicamentos y/o productos en salud luego de las comprobaciones científicas necesarias, como efectividad y seguridad, es una etapa importante en el contexto de la justicia. La lentitud o la celeridad de este proceso – como demora en el acceso o evaluación inadecuada/insuficiente del tratamiento – pueden tener consecuencias negativas para la población. En Brasil, el proceso y el plazo para el registro de medicamentos, luego de la realización del estudio, han sido considerados morosos, lo que puede reflejarse en potenciales barreras para la participación del país en el contexto de las investigaciones clínicas internacionales.

Frente a esta problemática, la Anvisa adoptó en 2013 una serie de medidas para agilizar y modernizar el análisis del registro de nuevos productos, mediante la creación del Sistema de Registro Electrónico de Medicamentos. La meta principal de la implementación de este sistema es reducir el plazo final de registro a seis meses, en el caso de productos considerados estratégicos para el SUS o que representen una innovación tecnológica [52].

Por otro lado, tendiendo a agilizar el proceso de evaluación técnica de los ensayos clínicos con medicamentos por parte del órgano competente, la Anvisa, por medio de la RDC 9 [53], afirmó que evaluará el Dossier de Desarrollo Clínico de Medicamento (DDCM) en hasta 90 días corridos luego de su recepción. Sin embargo, en caso de que no haya respuesta sobre la evaluación en este plazo, el desarrollo clínico podrá ser iniciado, obviamente respetándose las aprobaciones éticas aplicables. Esta regla no es válida para los envíos de desarrollo clínico que involucren desarrollo nacional con productos biológicos y estudio de fase I o II. Para esos casos, la Anvisa dispone de 180 días para su evaluación.

La celeridad del proceso, no obstante, puede enmascarar la exactitud de la evaluación de la tecnología. Para algunos autores [54-56], un proceso muy acelerado puede conducir a la flexibilización de los parámetros de seguridad del análisis, comprometiendo los resultados y ofreciendo a la población tecnologías de dudoso perfil de riesgo/beneficio. Este importantísimo aspecto de la seguridad de la evaluación de tecnologías viene siendo debatido en la literatura internacional, a propósito de las trasformaciones recientes en las normativas de la investigación clínica.

Las condiciones de uso de placebo en los ensayos clínicos es otro aspecto central en la evaluación del equilibrio entre riesgos y beneficios de la participación en la investigación. Habitualmente, los participantes del grupo de control reciben una intervención de eficacia comprobada, a diferencia del grupo que recibirá la intervención experimental. No obstante, en algunas circunstancias la utilización de un comparador alternativo, como placebo, puede ser éticamente aceptable. En el contexto de las investigaciones internacionales, Ballatyne [45] concluye que, incluso existiendo la promoción de beneficios

mutuos (para investigadores y sujetos), el estudio puede ser considerado abusivo cuando la distribución de saldos y beneficios es injusta, como ocurre en los estudios con empleo erróneo del placebo.

Hawkins [49] discute acerca de los problemas morales en los estudios clínicos con placebo, señalando las injusticias cometidas contra participantes por el uso de placebo en momentos en los cuales el tratamiento para la condición estudiada ya está probado. La autora debate ampliamente sobre la viabilidad de la ejecución de estos estudios y señala enfáticamente la responsabilidad moral de los investigadores para con esos sujetos. Haire [48] reafirma la discusión sobre la obligación moral de los investigadores de proveer el tratamiento adecuado a la población asistida en el estudio, en el intento de evitarse la explotación y atender al principio de justicia.

Un análisis ético bajo la luz del principio de justicia en la realización de estudios sobre el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es efectuado por Clark [47]. En este contexto, en general los participantes del grupo placebo deben abstenerse temporalmente de utilizar otras opciones terapéuticas y, a pesar de ser sometidos constantemente a exámenes y evaluaciones clínicas, los efectos del placebo son difíciles de medir y son susceptibles de sesgos de evaluación, configurándose como un desafío metodológico. Surgen, entonces, dos cuestiones imbricadas en el principio de justicia, indicadas por el autor como el reconocimiento de que cada persona debe ser tratada justa y equitativamente, proveyéndoseles lo que les corresponde de acuerdo a 1) la vulnerabilidad de los participantes con Mal de Parkinson avanzado, y 2) la distribución equitativa de recursos. En la visión del autor, los riesgos potenciales de estas investigaciones no justifican la participación de los sujetos vulnerables, y podrían realizarse mejores inversiones adoptándose estrategias metodológicas más comunes.

Consideraciones finales

Este trabajo analizó los sentidos bioéticos atribuidos al principio de justicia en la realización de ensayos clínicos con medicamentos en el país. Como principales limitaciones de este estudio, se verifica, en primer lugar, la naturaleza de la búsqueda, limitada a ensayos con medicamentos. Esto se dio en razón de la mayor frecuencia esperada de ensayos de este tipo en comparación con otros tipos de ensayos clínicos. Por otro lado, los artículos estudiados fueron seleccionados entre los escritos en portugués, inglés y español, estimándose que reflejarían mejor el alcance de la información específicamente en el contexto brasilero. Otra cuestión, posiblemente la más importante para la revisión, se dio en la fluidez de las categorías. A pesar de haber sido presentados en categorías temáticas diferentes, no es posible garantizar que los contenidos de los artículos quedasen completamente limitados a aquellas categorías. Aun así, se destaca que las limitaciones no comprometen el análisis.

A partir de la lectura de los artículos seleccionados en la búsqueda bibliográfica, se percibe la fragmentación de la discusión ética del principio de justicia en las diferentes etapas de los ensayos clínicos, ya sea en lo concerniente a la fase de reclutamiento, al diseño del estudio, etcétera. No existe una discusión global sobre ética, justicia e investigación clínica.

Como aseveran Beauchamp y Childress [16], las teorías de justicia distributiva deben especificar y tornar coherentes los diferentes principios, reglas y juicios que utilizan en tal distribución. La revisión emprendida reveló la limitación de la discusión, identificando aplicaciones del principio de justicia como escasamente palpables y de difícil ponderación. Pocos estudios señalaron claramente elementos y características considerados moralmente justificables para la realización de ensayos y para la distribución de sus beneficios y saldos.

Se cree que, como el principio de justicia fue incorporado por la principal regulación brasilera sobre ética en investigación con seres humanos, la Resolución 466/2012, así como por su antecesora, la Resolución 196/1996, ambas del Consejo Nacional de Salud, deben realizarse estudios empíricos; y las discusiones teóricas sobre la aplicación de los principios en el análisis ético de los ensayos clínicos deben ser profundizadas, del mismo modo que la adecuación y la efectividad de estos principios en la reducción de las desigualdades y de las injusticias en salud.

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.

Recebido: 6.12.2015
Revisado: 11. 5.2016
Aprovado: 24. 5.2016

Participación de los autores

Cecilia Ferreira da Silva realizó la investigación, sistematizando el banco de datos empírico y efectuando el análisis bibliográfico.

Todas las autoras participaron de la concepción del proyecto y de la redacción del artículo.