

Marta Maciel Lyra Cabral

Haiana Charifker Schindler

Frederico Guilherme Coutinho
Abath

Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento

Regulations, conflicts and ethics of medical research in developing countries

RESUMO

O paciente é o sujeito que pode satisfazer as necessidades e interesses de um investigador médico em sua pesquisa. Esse conflito intrínseco torna-se mais evidente e assume particularidades quando se consideram os projetos de pesquisa envolvendo os ensaios clínicos em países em desenvolvimento. Nesses países, as populações-alvo têm pouco acesso a serviços de saúde, pouca compreensão sobre os riscos do estudo e também menor capacidade de pleitear judicialmente no caso de prejuízo. Em geral, os debates sobre ética em pesquisa nos países industrializados são caracterizados pela abordagem da doença na dimensão biomédica e pela visão neoliberal da economia e comércio. De fato, a maior parte das pesquisas biomédicas tem sido dirigida para beneficiar comunidades já privilegiadas. Portanto, é necessário que se minimize o risco de exploração dos indivíduos de países em desenvolvimento. Assim, o presente artigo apresenta uma visão da proteção ética para pesquisas em seres humanos de países em desenvolvimento.

DESCRITORES: Ensaios clínicos, ética. Ética em pesquisa. Comitês de ética em pesquisa. Pesquisa biomédica, ética. Experimentação humana, ética. Países em desenvolvimento.

ABSTRACT

The patient is the subject who may meet the needs and interests of medical investigators for their research. This intrinsic conflict becomes more evident and shows particularities in the context of research projects involving clinical trials in developing countries. Target populations in these countries have inadequate access to health services, little understanding of risks involved in a study and also less capacity to claim judicially in the event of damage. In general, the discussions on ethics in research in industrialized countries are characterized by a biomedical approach of disease, and a neoliberal vision of economy and trade. In fact, most biomedical research has been directed to benefit already privileged communities. Therefore, it is necessary to minimize the risk of exploitation of developing countries populations. The present study provides an outlook of ethical protection for human research in developing countries.

KEYWORDS: Clinical trials, ethics. Ethics, research. Ethics committees, research. Biomedical research, ethics. Human experimentation, ethics. Developing countries.

Departamento de Imunologia. Fundação
Oswaldo Cruz. Recife, PE, Brasil

Correspondência | Correspondence:
Frederico G. C. Abath
Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães
Av. Prof. Moraes Rego, s/n
Cidade Universitária
50670-420 Recife, PE, Brasil
E-mail: fabath@cpqam.fiocruz.br

Recebido: 14/4/2005 Revisado: 5/1/2006
Aprovado: 6/2/2006

INTRODUÇÃO

A ética emite juízos de apreciação, estabelecendo as diretrizes e princípios para a orientação da conduta humana, de forma a que essa seja compatível com o aperfeiçoamento pessoal e o bem comum da humanidade.* Nos experimentos científicos envolvendo seres humanos, é preciso verificar os conflitos entre o interesse do indivíduo submetido à pesquisa e o interesse da ciência tendo como pano de fundo os potenciais benefícios sociais. Há tensões entre esses elementos, e mesmo divergências no que se refere a que benefícios sociais e individuais, e que avanços no conhecimento científico justificariam a experimentação humana.

Em geral, a formação dos pesquisadores é caracterizada pela abordagem da doença na dimensão biomédica e pela visão neoliberal da economia e comércio, assim como os debates sobre ética em pesquisa nos países industrializados. Em contrapartida, é necessário que haja sensibilidade para o fato que nem todos terão a mesma visão de mundo, especialmente aqueles que estão em desvantagem socioeconômica ou que foram explorados historicamente.^{3,16}

Dentre as pesquisas envolvendo seres humanos, os ensaios clínicos são os que necessitam de maior cuidado do ponto de vista ético, pois se caracterizam por intervenção seguida de avaliação prospectiva de grupos de indivíduos. Podem ser terapêuticos, testando a eficácia de drogas, ou profiláticos, testando a eficácia de vacinas ou medidas de prevenção primária. No caso de novas drogas ou vacinas, a progressão para as fases de avaliação em seres humanos deve ser precedida de estudos experimentais *in vitro* e em animais, visando a esclarecer pontos importantes relacionados à eficácia e toxicidade potencial.

Existem vários referenciais que orientam a conduta ética diante de ensaios clínicos em países em desenvolvimento. Contudo, vários pontos são alvos de debate, particularmente o consentimento esclarecido, os benefícios devidos e o padrão de assistência apropriado. As reflexões sobre as diretrizes para condução de pesquisa médica nos países em desenvolvimento têm recebido atenção nos últimos anos.^{4,5,10,22} O presente artigo apresenta uma visão geral da importância da proteção ética para pesquisas envolvendo seres humanos nos países em desenvolvimento, destacando as características comuns dessas populações vulneráveis e os pontos de maior debate e conflito.

Interesses em conflito

Existe um problema ético intrínseco à pesquisa médica, pois essa inverte a relação histórica entre o médico e o paciente, na qual o médico satisfaz as necessidades e interesses do paciente. Na pesquisa, um paciente pode ser o sujeito que satisfaz as necessidades e interesses da ciência, representados pelo investigador. Se essa inversão não é explicitada, os pacientes podem supor de forma equivocada que as proposições do médico investigador têm como principal interesse a cura do paciente.^{1,17} Além disso, com a sobreposição da figura do médico clínico à do pesquisador clínico, a natureza ética dos experimentos não é questionada, a não ser que se duvide das intenções curativas e até mesmo afetivas da prática médica.¹¹ De fato, pode frequentemente haver esse tipo de expectativa em locais com poucos recursos econômicos, como os países em desenvolvimento, em que há escassez de serviços de saúde. Portanto, a pesquisa médica realizada nos países em desenvolvimento apresenta particularidades quanto ao risco de exploração dos indivíduos.

A Declaração de Helsinki da Associação Médica Mundial²⁹ menciona que a pesquisa deve suprir as necessidades da população onde foi realizado o estudo e beneficiá-la com os resultados encontrados. Dessa forma, o convite de países desenvolvidos aos em desenvolvimento para que participem nas fases II e III de ensaios clínicos, que objetivam resolver os problemas de saúde dos países desenvolvidos, não é justificada e tampouco pertinente. Contudo, a maior parte das pesquisas biomédicas tem sido motivada predominantemente pela preocupação em beneficiar comunidades já privilegiadas, estimando-se que 90% dos recursos destinados à pesquisa na área de saúde são aplicados a doenças que causam menos que 10% da morbidade mundial.²⁸ Portanto, muitas vezes o que define as prioridades não é a demanda ou as necessidades detectadas na realidade social, e sim o mercado com regras cada vez mais favoráveis aos países ricos.¹⁴ Entretanto, é pertinente mencionar que alguns pesquisadores defendem que haja estudos em países em desenvolvimento sobre doenças que não são problemas de saúde pública nesses países. O argumento utilizado por eles é que os indivíduos participantes seriam beneficiados, na medida em que obteriam assistência médica, e haveria oportunidade para as autoridades locais serem treinadas em pesquisa clínica.¹⁵

A investigação biomédica está sendo influenciada, de maneira crescente, pelos interesses da indústria de medicamentos e bioderivados. Atualmente a princi-

*Freitas CBD, Hossne, WS. Bioética em pesquisa em seres humanos. In: Costa SIF, Oselka G, Garrafa V, organizadores. Iniciação à bioética. Brasília (DF): Conselho Federal de Medicina; 1998. p. 193-204.

pal financiadora das pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novas drogas e vacinas é a busca de mercados para seus produtos nas populações dotadas de grandes recursos econômicos.¹³ Porém, uma das estratégias utilizada é a transferência de boa parte dos ensaios clínicos aos países em desenvolvimento, onde geralmente as investigações são realizadas mais facilmente. Nesses países, as pessoas estão mais propensas a participar porque possuem baixo nível econômico e educacional, deixando-se muitas vezes levar por um incentivo barato. Além disso, têm pouca capacidade de compreensão dos riscos do estudo e menor capacidade de relatar queixas ou pleitear judicialmente no caso de prejuízo.²⁸

As populações-alvo nos países em desenvolvimento geralmente têm pouco acesso a serviços de saúde e pela situação vulnerável em que se encontram, são facilmente pressionadas a participar da pesquisa, na expectativa de acesso a assistência médica. Apesar de serem expostas aos riscos da pesquisa, geralmente, os benefícios da mesma (novos medicamentos e vacinas) vão predominantemente para as pessoas dos países desenvolvidos e os lucros, para a indústria farmacêutica.^{8,24} Além disso, nem sempre há estímulo para o desenvolvimento científico e tecnológico local e em algumas situações particulares, os próprios pesquisadores procuram influenciar fortemente os pacientes. Os pesquisadores podem “facilitar” a realização do projeto de pesquisa por interesses variados, que incluem a busca de prestígio científico, participação no gerenciamento dos recursos financeiros do projeto de pesquisa, e aumento de sua produção científica com compartilhamento da autoria das publicações resultantes da pesquisa.

Freqüentemente, o patrocinador da pesquisa tira vantagens da fragilidade e vulnerabilidade do cenário político-econômico-social dos países em desenvolvimento.¹¹ A relação entre o patrocinador da pesquisa e a comunidade do país subdesenvolvido é bastante semelhante às relações comerciais, diplomáticas e de intimidação entre nações ditas potentes e nações vulneráveis. Em consequência, acordos entre nações desenvolvidas e nações não desenvolvidas são estabelecidos em condições que não seriam aceitáveis se a mesma relação fosse entre duas nações com o mesmo grau de desenvolvimento.

Perspectivas conceituais e regulamentação da ética

As bases conceituais utilizadas para orientação ética em pesquisa são derivadas de três correntes filosóficas

que concordam em algumas situações e conflitam em outras: principialismo, utilitarismo e filosofias Kantianas. A teoria dos principialistas baseia-se em quatro princípios: não-maleficência, beneficência, autonomia e justiça,² cuja hierarquização não é claramente definida porque depende da situação ou contexto do conflito. No utilitarismo do ato, uma dada ação é julgada como certa ou errada na dependência exclusiva de suas conseqüências. A base da premissa utilitarista é que tanto a ação individual como a política pública devem maximizar a “utilidade”, que normalmente é definida em termos de felicidade ou satisfação para o maior número de pessoas.²⁷ Por sua vez, as filosofias Kantianas e Neo-Kantianas apóiam a idéia de que a obrigação primária dos médicos é com seu paciente (indivíduo pesquisado) e não com as gerações futuras de pacientes. Kant se ocupava com a motivação da ação, argumentando que apenas o dever motivaria uma ação moralmente adequada.

O Código de Nuremberg, de 1947, tem sido uma inspiração constante para as declarações modernas sobre ética em pesquisa.⁹ Esse documento determina a necessidade do consentimento voluntário dos indivíduos envolvidos na pesquisa após o seu devido esclarecimento sobre os objetivos e os riscos do projeto. Esse princípio básico foi refinado e reafirmado em 1964, na chamada Declaração de Helsinki,²⁹ que sofreu algumas modificações nas décadas de 70, 80 e 90. Em 1975, por exemplo, foi incorporada a obrigatoriedade de aprovação prévia de qualquer projeto de pesquisa em seres humanos por um comitê de ética.

No Brasil, apenas em 1988, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) estabeleceu normas para pesquisas com seres humanos, com fundamentação nos principais documentos internacionais, nas disposições da Constituição da República Federativa do Brasil deste mesmo ano e na legislação brasileira correlata. Em 1996, foram regulamentadas as normas em pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 196/96 do CNS), estabelecendo-se os princípios básicos para apreciação ética dos protocolos de pesquisa, e criando-se os Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Em seguida, outras resoluções foram publicadas:* resolução CNS 251/97 (contempla normas para a área de novos fármacos, vacinas e testes diagnósticos); resolução CNS 292/99 (estabelece normas para protocolos com cooperação estrangeira); resolução CNS 303/00 (contempla normas para a área de reprodução humana); resolução CNS 304/00 (contempla normas para a área de pesquisas em povos indígenas); resolução CNS 340/04 (aprova diretrizes para pesquisas na área de

*Conselho Nacional de Saúde. Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Disponível em <http://conselho.saude.gov.br/comissao/conep/resolucao.html> [acesso em 18 dez 2005].

genética humana); resolução CNS 347/05 (aprova diretrizes para pesquisas que envolvem armazenamento de materiais).

É necessário estabelecer recomendações éticas nas pesquisas envolvendo qualquer ser humano. Contudo, existem particularidades, em se tratando de indivíduos considerados mais vulneráveis, por exemplo, doentes, indivíduos pertencentes a minorias étnicas, portadores de algum grau de deficiência mental, pertencentes a classes com condições socioeconômicas precárias, e habitantes de países em desenvolvimento. Nessa direção, alguns órgãos internacionais expressam orientações para a pesquisa em populações de países em desenvolvimento, como o *Council for International Organization of Medical Sciences* (CIOMS). Em 1993, esse órgão publicou um documento sobre as diretrizes éticas para a pesquisa internacional envolvendo seres humanos, atualizado recentemente.⁸ Outros conselhos, como o *US National Bioethics Advisory Commission* e o *Nuffield Council on Bioethics*, também publicaram diretrizes enfocando a pesquisa médica em países em desenvolvimento.^{5,10,20}

O princípio do consentimento esclarecido e voluntário

O consentimento voluntário, no Brasil, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, segundo a CONEP, às vezes torna-se um ponto de dificuldade para os pesquisadores. É crucial que haja sensibilidade para as diferenças culturais e lingüísticas, e os profissionais envolvidos na pesquisa devem se dedicar para comunicar as informações relevantes, precisas e compreensíveis de forma adequada. Sob nenhuma hipótese deve-se supor que a ignorância sobre a ciência leva as pessoas à incapacidade de compreensão e julgamento.²³ Mais perigoso pode ser a situação em que exista incapacidade do investigador em compreender a comunidade ou a população selecionada.

O que as pessoas consideram material adequado para entender o preceito para o exercício da escolha e da satisfação pessoal é condicionado pelas circunstâncias, incluindo suas culturas, valores, motivos, crenças e prioridades. De acordo com os preceitos éticos, a participação do indivíduo na pesquisa deve ser absolutamente voluntária, não podendo ser utilizado nenhum tipo de mecanismo ou influência para pressioná-lo ou obrigá-lo a fazer parte do estudo. A proposta deve oferecer não apenas coisas ou serviços, mas respeito, estima e reconhecimento da dignidade individual e coletiva.²¹

Acesso garantido à assistência médica, que de outra

forma não seria disponível, e recompensa financeira modesta pelo tempo e deslocamento devido à pesquisa, são apropriados como incentivos para participação na pesquisa, não devendo ser interpretados como instrumentos de coação. Evidentemente, nos países em desenvolvimento, o maior incentivo à participação na pesquisa é a expectativa de acesso a serviços de saúde. Esse tipo de incentivo é aceitável, desde que os benefícios potenciais da pesquisa sejam maiores que os danos potenciais, a curto e longo prazo.

Padrões de assistência para o grupo controle

As diretrizes indicadas pelo CIOMS⁸ requerem que a todos os pacientes, incluindo o grupo controle, seja assegurado o direito aos melhores meios diagnósticos, terapêuticos e profiláticos. Essa exigência foi colocada, sobretudo, para prevenir a exploração de indivíduos nos países em desenvolvimento que participam de projetos elaborados pelos países ocidentais ricos. Contudo, alguns grupos advogam que a utilização de placebo ou o não tratamento não estão excluídos, desde que não haja métodos diagnósticos, terapêuticos e profiláticos de eficiência comprovada, ou em situações muito específicas e raras, em que haja fortes justificativas científica e metodológica.¹⁸

Deve-se ter cuidado na interpretação que alguns patrocinadores e pesquisadores dos países desenvolvidos poderão dar ao tema, insistindo na utilização de métodos locais como padrão, impedindo o acesso aos melhores meios diagnósticos e de tratamento utilizados nos países ricos. Lurie & Wolfe¹⁹ em 1997, escreveram um artigo bastante incisivo e crítico a respeito, utilizando ilustrativamente vários ensaios clínicos que foram conduzidos em países não desenvolvidos, visando a testar esquemas alternativos ao esquema *AIDS Clinical Trials Group, study 076* (ACTG 076). O esquema ACTG 076 utiliza a droga anti-retroviral zidovudina, tendo se mostrado eficaz na redução da transmissão materno-infantil quando administrada a gestantes HIV-positivas.⁷ Conseqüentemente, é considerado o padrão de tratamento dessa situação em países desenvolvidos. No entanto, o esquema ACTG 076 é muito caro, o que justifica a identificação de intervenções alternativas de menor custo, que possam ser utilizadas em países pouco desenvolvidos.

A composição do grupo controle foi o aspecto ético mais criticado por Lurie & Wolfe.¹⁹ Apesar de vários estudos terem mostrado a eficácia da zidovudina,^{7,25} o grupo controle era composto por gestantes recebendo placebo, enquanto poderiam ter sido utilizados controles históricos. Outra alternativa seria a utilização de desenhos apropriados para a realização

de estudos para confirmar a equivalência de tratamento, em contraposição a ensaios controlados por placebo. O argumento para uso de placebo no grupo controle foi porque, desta forma, os pacientes estariam recebendo o padrão de assistência local. Contudo, isso não é aceitável porque nos países em desenvolvimento o padrão de assistência é determinado fortemente pela situação econômica do país, e não por alternativas embasadas cientificamente.

Entretanto, alguns pesquisadores, em defesa do uso de placebos, argumentam que os ensaios clínicos controlados produzem resultados estatisticamente significativos em menos tempo e com menor número de pacientes, discordando que a escolha moral deva prevalecer sobre a escolha científica.¹⁵ Contudo, a aceitação de padrões múltiplos de assistência permite desenhos de projetos de pesquisa que seriam inaceitáveis nos países desenvolvidos, incentivando a utilização como objetos de pesquisa de populações com pouco acesso aos serviços de saúde.

Benefícios devidos

O CIOMS e outras organizações internacionais similares sugerem que o agente patrocinador deve garantir que ao final de um teste bem sucedido todo produto desenvolvido deva tornar-se disponível de forma razoável para as comunidades pesquisadas dos países em desenvolvimento. Além do custo do produto (medicamento, vacina ou teste diagnóstico), devem ser considerados os casos de insucessos da pesquisa que não trazem nenhum tipo de benefício para a população que se submeteu aos riscos e incômodos dos procedimentos de pesquisa.

Para se evitar a exploração das populações vulneráveis dos países em desenvolvimento o CIOMS sugere que, como regra geral, a agência financiadora deva concordar antes da pesquisa, que qualquer produto desenvolvido durante a pesquisa será razoavelmente acessível para os habitantes da comunidade ou país em que o teste foi concluído com sucesso. Quanto a esse aspecto há dois pontos controversos. O primeiro se refere ao grau de clareza do compromisso para oferecer a droga ou vacina, a ser firmado no início da pesquisa. Alguns sugerem que a discussão sem garantias é suficiente, enquanto outros exigem garantias maiores que incluem fundos identificáveis e rede de distribuição. Segundo, para quem a droga ou vacina deve ficar disponível? Deve o compromisso se estender apenas aos participantes do estudo, a comunidade de onde os participantes foram recrutados, todo o país ou região do mundo? Apesar das implicações práticas e éticas relativas a essa questão, há um questionamento mais profundo sobre a necessidade

da disponibilização razoável, e se esse é o melhor caminho para evitar a exploração dos países em desenvolvimento.^{12,21}

Tornar o produto de uma pesquisa razoavelmente acessível não evita a exploração na maioria dos casos. Quando o risco é elevado para o indivíduo ou o benefício para o patrocinador muito grande, esse princípio não é adequado. Além disso, o princípio se aplica ao ensaio clínico em fase III, quando a intervenção for efetiva, mas é inaplicável à fase I e II, e à fase III quando sem sucesso. Devem-se levar em consideração outros benefícios potenciais aos países em desenvolvimento. Finalmente, a comunidade deveria decidir que tipo de benefício ela prefere.

Em vista disso, em 2001, os participantes da Conferência sobre Aspectos Éticos da Pesquisa em Países em Desenvolvimento propuseram uma alternativa à disponibilização razoável para evitar a exploração nos países em desenvolvimento, que denominaram *Fair Benefits*.²¹ Essa nova proposição poderia complementar a condição usual de condução ética da pesquisa, como a revisão independente por uma comissão institucional de ética em pesquisa local, e o consentimento esclarecido voluntário individual. A proposição se apóia em três condições éticas amplamente aceitas:¹² a) a pesquisa deve estar relacionada a problemas de saúde da população do país, embora, como no caso do HIV/Aids, possa ser relevante para outras populações; b) o objetivo da pesquisa, não a vulnerabilidade da população, deve oferecer um argumento forte para a condução da pesquisa na população; c) a pesquisa deve oferecer pouco risco ou benefícios claramente maiores que o risco para a população participante. Dentre os benefícios potenciais pode-se incluir a criação de um conjunto de ações e estruturas, relacionadas ou não à pesquisa, que resultem na melhoria de saúde dos participantes da pesquisa ou da população, incluindo a criação de postos de trabalho. Outro aspecto relevante é a parceria colaborativa, significando que o pesquisador deva incluir a população no desenvolvimento, evolução e benefícios da pesquisa. A determinação sobre qual benefício é justo e a importância do risco não deve ser colocada para as pessoas fora da população. A população eleita para usufruir os benefícios justos deve ser a comunidade que foi envolvida com os pesquisadores, tolerou os inconvenientes da pesquisa, e pode ser vítima potencial de exploração.

A falta de um padrão internacional de justiça e a disparidade no poder de barganha entre a população e os pesquisadores de países em desenvolvimento, patrocinadores e pesquisadores de países desenvolvidos significa que, mesmo na presença de uma parce-

ria colaborativa, a comunidade pode ser forçada a aceitar um nível injusto de benefícios.²¹

Considerações finais

As orientações do CIOMS e de outros Conselhos e organizações similares^{8,20} são vagas e não parecem ser suficientes e apropriadas. De fato, os guias de pesquisa em seres humanos vêm ultimamente, recebendo um número crescente de críticas. Além disso, a maioria desses documentos não tem força de lei, como a Declaração de Helsinki,²⁹ aplicável somente para os médicos; e as diretrizes formuladas pelo CIOMS, só exigem o cumprimento das normas pelos países membros que assinaram a proposta. Além disso, alguns itens dos guias mostram-se insuficientes ou ambíguos, particularmente aqueles relativos aos benefícios devidos às populações pesquisadas, e o padrão mínimo de assistência a ser oferecido. Algumas

sugestões de mudança pretendem flexibilizar as diretrizes, enquanto outras, de fato, expressam preocupação com a vulnerabilidade das populações dos países em desenvolvimento.^{6,18,26}

Determinados aspectos de importância vital no cotidiano, julgados moralmente corretos são, muitas vezes, inexecutáveis sob o ponto de vista legal ou não estão presentes nos códigos de ética. Deve haver esforços para que a ciência seja eticamente responsável, e que a tecnologia esteja a serviço da humanidade. O enorme progresso técnico-científico na área médico-biológica nos últimos anos tem sido acompanhado de intensa discussão sobre como conduzir uma pesquisa médica. Contudo, ainda existem conflitos de interesse de difícil resolução, que contaminam a interpretação e a redação dos diversos documentos que orientam a conduta ética para a pesquisa em países em desenvolvimento.

REFERÊNCIAS

1. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C, Benson P, Winslade W. False hopes and best data: consent to research and the therapeutic misconception. *Hastings Cent Rep.* 1987;17(2):20-4.
2. Beauchamp TL, Childress J. Principles of biomedical ethics. New York (NY): Oxford University Press; 1994.
3. Benatar SR. Global disparities in health and human rights: a critical commentary. *Am J Public Health.* 1998;88(2):295-300.
4. Benatar SR. Reflections and recommendations on research ethics in developing countries. *Soc Sci Med.* 2002;54(7):1131-41.
5. Calman K. Conducting research ethically in developing countries. *Drug Discov Today.* 2002;7(23):1155-9.
6. Carlson R, Boyd K, Webb D. One standard, not two [correspondence]. *Lancet.* 2003;362(9397):1761.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med.* 1994;331(18):1173-80.
8. Council for International Organization of Medical Sciences - CIOMS. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva; 2002.
9. Dickens BM. Vulnerable persons in biomedical research: 50 years after the Nuremberg Code. *J Int Bioethique.* 1999;10(1-2):13-23.
10. Dickens BM, Cook RJ. Challenges of ethical research in resource-poor settings. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;80(1):79-86.
11. Diniz D, Corrêa M. Declaração de Helsinki: relativismo e vulnerabilidade. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(3):679-88.
12. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? *JAMA.* 2000;283(20):2701-11.
13. Garrafa V, Prado MM. Mudanças na Declaração de Helsinki: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. *Cad Saúde Pública.* 2001;17(6):1489-96.
14. Garrafa V, Porto D. Bioética, poder e injustiça: por uma ética de intervenção. *Mundo Saúde.* 2002;26(1):6-15.
15. Lackey DP. Clinical research in developing countries: recent moral arguments. *Cad Saúde Pública.* 2002;18(5):1455-61.
16. Lee K, Zwi AB. A global political economy approach to AIDS: ideology, interests and implications. *New Polit Econ.* 1996;1(3):355-73.
17. Levine RJ. Informed consent in research and practice: similarities and differences. *Arch Intern Med.* 1983;143(6):1229-31.
18. Levine RJ, Carpenter WT, Appelbaum PS. Clarifying standards for using placebos. *Science.* 2003;300(5626):1658-9.

19. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med.* 1997;337(12):853-6.
20. Nuffield Council on Bioethics. The ethics of research related to healthcare in developing countries. London; 2002.
21. Participants in the 2001 Conference on Ethical Aspects of Research in Developing Countries. Ethics: fair benefits for research in developing countries. *Science.* 2002;298(5601):2133-4.
22. Schüklenk U. Protecting the vulnerable: testing times for clinical research ethics. *Soc Sci Med.* 2000;51(6):969-77.
23. Segre M. Reflections on bioethics: consolidation of the principle of autonomy and legal aspects. *Cad Saúde Pública.* 1999;15(Supl 1):91-8.
24. Shapiro HT, Meslin EM. Ethical issues in the design and conduct of clinical trials in developing countries. *N Engl J Med.* 2001;345(2):139-42.
25. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD, et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med.* 1996;335(22):1621-9.
26. Thomas S. One standard, not two [correspondence]. *Lancet.* 2003;362(9397):1761.
27. Unger P. Living high and letting die: our illusion of innocence. New York (NY): Oxford University Press; 1996.
28. World Health Organization - WHO. Operational guidelines for ethics committees that review biomedical research. Geneva; 2000. (TSR/PRD/ETHICS/2000.1).
29. World Medical Association - WMA. Declarations of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. Ferney-Voltaire (France); 2000.

FGCA possui bolsa de produtividade científica concedida pelo Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq).