

# Ética en la investigación con niños y adolescentes: en busca de normas y directrices virtuosas

Délio José Kipper

## Resumen

Niños y jóvenes fueron víctimas de la ciencia en investigaciones clínicas durante un largo período de la historia de la humanidad. Cuando la sociedad, ante los horrores de las investigaciones o estudios durante la Segunda Guerra Mundial, adoptó el *Código de Núremberg*, los niños y adolescentes fueron excluidos de las investigaciones por no tener competencia para dar un consentimiento autónomo. Esta rígida exigencia de dicho Código, resultó en una orfandad terapéutica para muchas complicaciones en la salud de estos niños. Los que cuidan de los niños y adolescentes se vieron colocados ante un dilema: por un lado, defienden la protección especial para este grupo y, por el otro, trabajan para no excluirlos de los beneficios que la ciencia y la tecnología pueden ofrecer. Se inició, entonces, un ejercicio para equilibrar los principios en conflicto, con la elaboración de normas y directrices de protección especial. Discutir en torno a ellas es el objetivo principal de este artículo.

**Palabras-clave:** Niño-Adolescente. Investigación. Ética. Guías como asunto.

## Resumo

### Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas

Crianças e adolescentes foram vítimas da ciência em pesquisas clínicas por grande período da história da humanidade. Quando a sociedade, diante dos horrores das pesquisas realizadas durante a Segunda Guerra Mundial, adotou o *Código de Núremberg*, crianças e adolescentes foram excluídas das pesquisas por não terem competência para dar seu consentimento autônomo, exigência pétrea desse código, o que resultou em orfandade terapêutica para muitos agravos em sua saúde. Os que cuidam de crianças e adolescentes foram postos diante de um dilema: por um lado, defendiam a proteção especial para esse grupo; por outro, trabalhavam para não excluí-los dos potenciais benefícios oferecidos pelos avanços em ciência e tecnologia. Iniciou-se, então, um exercício para balancear os princípios em conflito, com a elaboração de normas e diretrizes de proteção especial. Discorrer sobre elas é o objetivo deste artigo.

**Palavras-chave:** Criança-Adolescente. Pesquisa. Ética. Guias como assunto.

## Abstract

### Ethics in research with children and teens: in search of virtuous standards and guidelines

During the course of human history, children and adolescents have often been the victims of science in clinical studies. When society was confronted with the horrors of the experiments conducted during World War II, it issued the *Nuremberg Code*, excluding minors from any such studies as they lack the competence to give autonomous consent. This permanent requirement of the code has resulted in therapeutic orphanhood for many aggravations of the health status of this population. Those who care for children and adolescents now face a dilemma: on one hand, they defend special protection for the group, but on the other, they work to not exclude them from the benefits that science and technology has to offer. Therefore an effort to balance these conflicting principles has emerged through the development of standards and guidelines for such special protection. The purpose of this article is to discuss those guidelines.

**Keywords:** Child-Adolescent. Research. Ethics. Guidelines as topic.

---

**Doutor** djkipper@puccrs.br – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre/RS, Brasil.

## Correspondência

Rua Portuguesa 460, apt. 1.101 CEP 90650-120. Porto Alegre/RS, Brasil.

Declara não haver conflito de interesse.

En décadas recientes, el avance de la investigación biomédica ayudó a salvar, prolongar y mejorar la vida de miles de niños y adolescentes. El desarrollo de vacunas contra la parálisis infantil, sarampión, paperas, hemófilos, neumococo y varias otras enfermedades que afectan a niños dio como resultado la drástica reducción de las muertes, secuelas e incomodidades debido a esas patologías. Paralelamente, los niños y adolescentes también fueron favorecidos por la comprobación de los daños y de la ineficacia de otras terapias consideradas patrón, como, por ejemplo, el uso de altas dosis de oxígeno en niños prematuros con membrana hialina.

A pesar de dichos avances, los niños no se beneficiaron con los avances de las investigaciones biomédicas en la misma proporción que los adultos. Muchos medicamentos con uso potencial en niños y adolescentes no se probaron en estudios que los involucraran, además, les prescriben esas drogas en base al criterio de los médicos quienes, a falta de otra alternativa, extrapolan a los niños y adolescentes los resultados obtenidos en investigaciones con adultos. Considerando que los niños y adolescentes no son una mera miniatura de los adultos, ya que se diferencian fisiológicamente de ellos en muchos aspectos, la extrapolación en base a la dosis de adultos y en el peso y edad de los niños y adolescentes puede ser peligrosa y llevar a una dosificación insuficiente, sobredosis o, también, a efectos adversos específicos y no evidentes en adultos.

Además, algunas condiciones obviamente ocurren solo en niños, como la prematuridad. De manera similar, ciertas enfermedades genéticas, como la fenilcetonuria, si no son tratadas a tiempo, dejan secuelas graves o llevan a la muerte. Otras condiciones, como la gripe, ciertos tipos de cáncer y algunas formas de artritis ocurren tanto en adultos como en niños y adolescentes, pero su fisiopatología, severidad, evolución y respuesta al tratamiento difieren entre ambos grupos.

Una revisión del Physician's Desk Reference de 1991 mostró que el 80% de los medicamentos enumerados tenían prospectos que no hacían referencia a su uso en niños<sup>1-3</sup>. En base a datos de 1991 a 1997 que incluían nuevos medicamentos, la Food and Drugs Administration (FDA) encontró que un 62% de ellos no hacían referencia a su uso en niños<sup>4</sup>. En 1995, la American Academy of Pediatrics argumentó que ese dato es un dilema para los pediatras, quienes frecuentemente no tratan a los niños y adolescentes con medicamentos potencialmente beneficios o los tratan con medicinas basadas en estudios hechos a adultos o en experiencias empíricas

puntuales<sup>3</sup>. Esos niños incluso pueden, algunas veces, ser beneficiados en la segunda hipótesis, pero también perjudicados, porque la dosis de la droga utilizada fue ineficaz o tóxica. Aunque tuvieran algún beneficio, es bastante probable que no hayan recibido un tratamiento óptimo, porque sus médicos no tenían informaciones sobre las prescripciones validadas para ese grupo etario.

Carvalho y sus colaboradores<sup>5</sup> estudiaron las prescripciones de 51 pacientes admitidos en la Unidad de Tratamiento Intensivo Pediátrico (UTIP) del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), entre julio y agosto de 2002. Se registraron 747 ítems de prescripción, con prevalencia de 10,5% para medicamentos no aprobados y 49,5% para no estandarizados. El concepto de "no aprobado" (*not approved*) consideró medicamentos no aprobados para usuarios en general, no aprobados para niños, contraindicados para niños, producidos en el hospital, modificados en el hospital o sin dosis específica para niños.

El término "no estandarizado" (*off-label*) designó medicamentos prescritos de forma diferente a la orientada en el prospecto, en relación con el grupo etario, dosis, frecuencia, presentación, vía de administración o indicación para su uso en niños. Estos autores afirman que, a partir de los resultados del estudio publicado por Turner y sus colaboradores<sup>6</sup> sobre eventos adversos causados por medicamentos en pacientes pediátricos internados, es probable que algunos medicamentos clasificados como "no aprobados" o "no estandarizados" en su estudio puedan ser los agentes determinantes de las reacciones adversas que observaron<sup>5</sup>.

Carvalho y sus colaboradores<sup>7</sup>, tras revisar 318 ítems de prescripción en 61 pacientes (promedio de 5 ítems/paciente), entre julio y agosto de 2011, en el hospital terciario al sur de Brasil, verificaron que solo 13 fueron tratados con medicamentos adecuados (21%) y que el uso de medicinas sin licencia tuvo prevalencia de 7,5% y el de las no estandarizadas (*off-label*) de 27,7%. Un paciente recibió 10 medicamentos sin licencia o no estandarizados. La prevalencia de los usos no estandarizados fue mayor en los pacientes más prematuros y en los más graves.

Los ejemplos citados se refieren a medicamentos, pero algunas diferencias clínicamente importantes se pueden extender a otras áreas. La radioterapia, por ejemplo, es capaz de interrumpir el desarrollo del tejido normal en niños. Algunos estudios actuales evidenciaron un aumento de los riesgos, tanto de tumores cerebrales como de

leucemia, atribuibles a la realización de tomografías computarizadas (TC) en la infancia. Se estima que el riesgo de muerte atribuible a una sola TC de cráneo es de 1 cada 1.500 en pacientes de 1 año y de 1 cada 5.000 en pacientes de 10 años en adelante<sup>8</sup>.

Las instituciones que trabajan para expandir las investigaciones que involucran a niños y adolescentes enfrentan un dilema: por un lado, desean que los niños y adolescentes se beneficien con el progreso dramático y acelerado de la ciencia en los cuidados de su salud, por otro, no desean colocarlos en riesgo por participar en dichas investigaciones, aunque sepan que son esenciales para promover el avance en los cuidados de su salud y en su bienestar.

¿Cómo llegamos a ese dilema? ¿Cómo balancear los objetivos potencialmente en conflicto? Para responder a la primera pregunta, comenzaremos por la evolución histórica de la ética en investigaciones que involucran a seres humanos. Eso puede evidenciar uno de los motivos, pero no todos, como veremos más adelante.

## Evolución histórica

*Existe una larga historia de investigaciones en niños... pero hay una historia relativamente corta sobre el control legal de dicha actividad<sup>9</sup>.*

### El “martirio” – hasta 1947

Como relatan Kipper y Goldim<sup>10</sup>, en la historia de la investigación en salud existen muchos registros sobre el uso de niños en diferentes estudios, con y sin beneficio directo a los participantes. En 1796, Edward Jenner desarrolló la vacuna contra la viruela y la utilizó en un niño de 8 años, James Phipps, y posteriormente en su propio hijo. En 1885, Louis Pasteur probó su vacuna antirrábica en un niño llamado Joseph Meister. Carl Janson, de Suecia, informó, en 1891, que sus investigaciones sobre viruela estaban realizándose en 14 niños huérfanos, a pesar de que lo ideal era hacerlo en becerros. Se prefirió esto porque, según él, los becerros eran “muy caros”<sup>10</sup>. Tales declaraciones causaron una gran indignación en varios países, lo cual llevó a discusiones sobre la pertinencia de las investigaciones<sup>10,11</sup>. Sin embargo, en 1896, Albert Neisser anunció públicamente que había inmunizado a tres niñas y a cinco prostitutas con plasma sanguíneo de pacientes con sífilis<sup>10</sup>.

Lederer y Grodin<sup>12</sup> afirmaron que los médicos, en esa época, usaban muchas veces a sus propios hijos, a hijos de sus empleados y de esclavos y a niños acogidos en instituciones como conejillos de india en los experimentos iniciales de enfermedades infecciosas e inmunizaciones, porque los niños eran más convenientes y no habían tenido contacto con las enfermedades investigadas<sup>10</sup>. Para Sagan, citado en el Advisory Committee on Human<sup>13</sup>, incluso en las décadas de 1940 y 1950, el médico era “rey” y nunca se le ocurría pedir permiso para nada. Estaba en su oficio y nadie cuestionaba su autoridad<sup>10</sup>.

A pesar de muchas controversias y algunos intentos de establecer normas y directrices éticas para investigaciones con niños y adolescentes, como la creación de la Society for the Prevention of Cruelty to Children de Nueva York, por Henry Bergh en 1874, inspirada en la American Society for the Prevention of Cruelty to Animals, de 1866<sup>10-14</sup>; la propuesta de ley del senador norteamericano Jacob H. Gallinger, en 1900, la cual prohibía experimentos científicos en menores de 20 años<sup>10-15</sup> y la aprobación en Prusia, en 1901, de la primera legislación para ordenar actividades de investigación en seres humanos, en la cual las investigaciones con niños también eran vetadas<sup>10-16</sup>. Sin embargo, ninguna acción pública provocó el impacto deseado y la adopción de normas éticas para el consentimiento voluntario solo repercutieron después de la Segunda Guerra Mundial.

### La orfandad terapéutica – 1947-1964

En el siglo XX, en campos de concentración nazis, prisioneros raciales, políticos y militares fueron puestos a disposición de los médicos para todo y cualquier tipo de experimentos. Poco después de la Segunda Guerra, en los juicios de Núremberg, se consideró a varios médicos como criminales de guerra. De tales juicios surgió, en 1947, el documento conocido como *Código de Núremberg*, el cual se estableció preceptos para la realización de investigaciones en seres humanos. El artículo I del código define la condición indispensable para su realización: *El consentimiento voluntario del ser humano es absolutamente esencial. Eso significa que las personas que serán sometidas al experimento deben ser legalmente capaces de dar consentimiento<sup>17</sup>*. Era el inicio de la llamada “orfandad terapéutica”, porque excluyó a niños y adolescentes de participar en investigaciones, dada su incapacidad legal de consentir.

**Salvaguardias y estímulo a la inclusión de niños – de 1964 a la actualidad**

A partir del *Código de Núremberg* surge la idea del derecho y autonomía que inspiró las directrices que se siguieron. Sin embargo, la fuerza legal de ese documento no fue establecida ni incorporada inmediatamente y los principios que contenía solo integraron las relaciones entre el investigador y el participante de la investigación en la *Declaración de Helsinki*, redactada en 1964. Esta declaración abrió la posibilidad de participación de menores de edad en proyectos de investigación en salud, siempre que hubiese consentimiento de su responsable legal y, más recientemente, la aceptación del niño o adolescente, en virtud de su capacidad<sup>18</sup>.

Sin embargo, a pesar de ese documento, muchos abusos continuaron y los críticos de investigaciones con niños tuvieron un nuevo impulso en 1966, con Henry Beecher<sup>19</sup>, quien publicó en un artículo la revisión de 22 estudios éticamente incorrectos, de los cuales cuatro incluían a niños. Como si eso fuera poco, en la década de 1970, el público tomó conocimiento del Tuskegee Syphilis Study. Las revelaciones de ese estudio contribuyeron a la elaboración y la aprobación de varios documentos oficiales en Estados Unidos, como el National Research Act (1974), con la creación del Institutional Review Boards (IRBs); el Informe Belmont (1978), el cual marcaba el inicio del principialismo bioético; el Research Involving Children (1983); y, finalmente, el Children's Health Act (2000)<sup>20</sup>, con protecciones adicionales a los niños que participan en investigaciones.

En los documentos oficiales de Brasil, la Resolución 1/1988 del Consejo Nacional de Salud (CNS)<sup>21</sup> establecía que, cuando existe la capacidad de comprensión, también se debe obtener el consentimiento de los individuos (menores de 18 años), además del consentimiento de su representante legal. La Resolución 41/1995 del Consejo Nacional de los Derechos del Niño y del Adolescente<sup>22</sup> instituye el derecho del niño y adolescente a no ser objeto para ensayos clínicos, pruebas diagnósticas y terapéuticas sin consentimiento informado de sus padres o responsables y del suyo, desde que tenga el discernimiento para tal. La Resolución CNS 196/1996<sup>23</sup> establecía que los niños y adolescentes tienen el derecho a ser *informados*, al límite de su capacidad (aunque no puedan formar parte del proceso de consentimiento propiamente dicho) y que el consentimiento para su participación en la investigación debe ser dado por sus representantes legales.

Debido a la Resolución CNS 251/1997<sup>24</sup>, niños y adolescentes pudieron participar de forma más

activa en el proceso de consentimiento informado, de acuerdo a su capacidad. La Resolución CNS 466/2012 establece que, en investigaciones cuyos invitados sean niños, *deberá haber una justificación clara de su elección, especificada en el protocolo y aprobada por el CEP y por la Conep, cuando sea pertinente*<sup>25</sup>. En esos casos, se deberán cumplir las etapas de la aclaración y del consentimiento libre y claro, por medio de los representantes legales de los invitados a participar en la investigación, resguardando el derecho de información de ellos, en relación con su capacidad.

Las directrices internacionales del Consejo de las Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (Cioms), de 1993, dedican un ítem específico a la investigación en niños. De la directriz 5, se pueden destacar tres ítems: 1) *Los padres o representantes legales deben dar consentimiento por procuración;* 2) *el consentimiento de cada niño deber obtenerse de acuerdo con su capacidad;* 3) *la recusación del niño a participar en la investigación siempre debe respetarse, a no ser que, de acuerdo con el protocolo de la investigación, la terapia que el niño recibirá no tenga ninguna alternativa médicamente aceptable*<sup>26</sup>.

En mayo de 1996 se publicó un conjunto de normas y directrices éticas y científicas para el diseño, conducción, registros y divulgación de estudios clínicos, denominado "Las buenas prácticas clínicas"<sup>27</sup>, seguidas en marzo de 2005 por las "Buenas prácticas clínicas: documento del continente americano"<sup>28</sup>. Esas normas son el resultado de la globalización de los ensayos clínicos y tienen como objetivo establecer normas uniformes para facilitar la aceptación de las autoridades regulatorias de datos obtenidos en estudios clínicos orientados de acuerdo con los principios éticos originados por la *Declaración de Helsinki* y consistentes con las buenas prácticas clínicas y las exigencias regulatorias. Todas las investigaciones multicéntricas, a partir de la publicación de esos documentos, deben seguir sus normas y directrices.

El objetivo de ese relato era mostrar que la investigación que involucraba a niños presentó varios enfoques en el transcurso de su historia. En un primer periodo, había libertad total, incluso no se reconocía el respeto a la dignidad de los niños como personas. En respuesta a eso, las legislaciones que se siguieron en el transcurso del siglo XX prohibieron la participación de niños en actividades de investigaciones, lo cual los excluyó de muchos de los beneficios proporcionados por el avance de la ciencia. Actualmente, las investigaciones con niños

y adolescentes están siendo autorizadas, pero con salvaguardias, porque sería injusto que no se permitiera su realización y los excluyera de sus beneficios.

### Necesidades y desafíos en investigaciones clínicas que involucran a niños y adolescentes

Los niños y adolescentes son huérfanos terapéuticos por varias razones. Sin embargo, el principio de justicia determina que individuos, grupos o comunidades no deben incluirse injustamente en proyectos de investigación, pero tampoco deben excluirse injustamente de participar y de gozar de los beneficios potenciales que las investigaciones dan como resultado. Dicha exclusión constituye una omisión en tratarlos con justicia. Las consideraciones sobre equidad y justicia deben definir los criterios de inclusión o exclusión<sup>29</sup>.

La investigación clínica con niños y adolescentes es más desafiante que la investigación con adultos. Los desafíos incluyen aspectos éticos y legales, técnicos y económicos. Sin embargo, incluso frente a todas las dificultades, esas investigaciones son necesarias y posibles. Muchas de ellas ya se iniciaron, ya sea para responder a las demandas de pediatras o abogados de grupos familiares o por iniciativas de instituciones reguladoras o por legislación, hecho que está forzando la evolución del contexto regulatorio actual, en búsqueda de una solución para balancear los objetivos potencialmente en conflicto. Tales iniciativas se respaldan en el artículo 13 de la *Declaración de Helsinki – a las poblaciones insuficientemente representadas en las investigaciones médicas se les deberá proporcionar el acceso apropiado a esa participación*<sup>18</sup>– y en el principio de la equidad, el cual constituye un imperativo ético, legal y moral<sup>30</sup>. Los desafíos pueden analizarse en base a diferentes perspectivas, como se presenta a continuación.

#### Aspectos éticos y legales

Los aspectos éticos y legales abarcan la complejidad del proceso de obtención de consentimiento de los padres y asentimiento del niño y el desafío, para el participante, de entender y llevar el proceso de acuerdo con las directrices éticas y los reglamentos de protección especial. A eso se suma la falta de familiaridad de las compañías con las necesidades clínicas, éticas y reguladoras de los estudios en pediatría, así también como su preocupación con las consecuencias legales de experiencias adversas en investigaciones que involucran niños.

#### Aspectos técnicos

La farmacoterapia de niños y la de adultos difieren en varios aspectos, razón por la cual los estudios con niños son necesarios para garantizar su seguridad y efectividad. Estos incluyen: 1) Formulaciones adecuadas a la edad que permitan una administración cuidadosa, segura y agradable, para un universo de niños con amplia variación en el peso y en las características de desarrollo; 2) adecuación de los medicamentos a las variaciones de distribución y eliminación por el cuerpo, dependientes de la edad y del desarrollo (farmacocinética); 3) adecuación a los cambios dependientes de la edad y del desarrollo en la respuesta a las medicinas (farmacodinámica); 4) adecuación a las variaciones dependientes de la edad y del desarrollo en las reacciones adversas a las medicinas, tanto a corto como a largo plazo; 5) enfermedades pediátricas específicas y la necesidad de desarrollo de medicinas específicas<sup>31</sup>.

Además, los aspectos técnicos abarcan necesidades como: número relativamente mayor de niños con problemas médicos serios para justificar el estudio; evaluación apropiada del desenlace para diferentes edades; adaptaciones en los procedimientos y ambientes de la investigación, con el fin de acomodar diferentes niveles de desarrollo físico, cognitivo y emocional de los niños; revisadores e investigadores especializados en las diferentes áreas de la salud y niños en la variabilidad del desarrollo normal de los niños y calificados para realizar los procedimientos apropiados a la edad de los participantes; infraestructura adecuada del centro de investigaciones; técnicas especiales para volúmenes pequeños de recolección de datos.

#### Aspectos económicos

La perspectiva económica engloba los aspectos relacionados a continuación. Los niños representan un interés comercial menor que los adultos. En muchos casos, los patrocinadores nunca conseguirán recuperar los montos invertidos en el desarrollo de medicinas, especialmente para las enfermedades más raras. Incluso cuando se trata de enfermedades más comunes, el número de participantes potenciales puede ser pequeño, lo cual necesita estudios en varios centros e implica un aumento de los costos con la logística y las coordinaciones. Los costos aumentan, porque se requiere más tiempo por paciente. Las prescripciones crecientes de muchos medicamentos no estandarizados disminuyen el incentivo de la industria a invertir. Un estudio pediátrico se puede extender por mucho tiempo, lo cual

prolonga el proceso de aprobación. El costo de la investigación es excesivo, comparado con el tamaño del mercado potencial. No existe presión o estímulo por parte de los órganos oficiales.

En Estados Unidos, las investigaciones que involucran a niños deben concordar con la política y las directrices de los National Institutes of Health (NIH)<sup>32</sup>, según las cuales los niños tienen que incluirse en todas las investigaciones conducidas o financiadas por esa organización, a no ser que haya razones inhibitorias claras para no hacerlo. Por eso, las propuestas de investigaciones deben describir planes para la inclusión de niños o contener una justificación aceptable para excluirlas, de acuerdo con el Code of Federal Regulations (CFR, 45 part 46 subpart D)<sup>33</sup>. En Reino Unido, el Royal College of Paediatrics and Child Health's<sup>34</sup> revisó, en 2000, sus directrices de 1980 y Canadá lo hizo en 2014, con el Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans (TCPS 2)<sup>29</sup>. Esos documentos son la base de nuestras reflexiones, presentadas a continuación.

### Contexto regulatorio actual: la búsqueda de la virtud

Los principios generales del contexto regulatorio actual podrán volverse más comprensibles mediante la presentación, en forma de resumen, de sus argumentos principales, extraídos de Field y Behrman<sup>31</sup>:

- Un sistema robusto de protección de los participantes de proyectos de investigaciones en general debe servir de fundamento para el caso específico de protección de niños y adolescentes que participen en dichos proyectos, considerando que ellos, por las vulnerabilidades inherentes a su inmadurez, necesitan protección adicional, además de la ofrecida a adultos capaces. Este principio fundamenta todos los demás;
- El diseño de la investigación debe contemplar el desarrollo físico, cognitivo, emocional y social del niño y del adolescente y la protección ofrecida a los participantes de la investigación tiene que ser apropiada a sus prácticas de desarrollo;
- Se le debe dar un énfasis especial a la protección contra los daños causados por procedimientos y tratamientos médicos estándares basados en investigaciones con adultos y no validados para esos grupos etarios. Sin embargo, excepto cuando es imposible y no razonable, las investigaciones con animales o adultos deben antece-

der a los estudios con niños, para minimizar los riesgos;

- Las investigaciones bien diseñadas y bien ejecutadas son esenciales para mejorar la salud de futuros niños y adultos. Por lo tanto, deben ser alentadas y patrocinadas y se les debe ofrecer recursos y atención a la búsqueda de normas éticas y legales para la protección de los participantes;
- El sistema de protección de niños y adolescentes en proyectos de investigación, como proveedor de esa protección, no debe impedir, sin justificación razonable, los estudios que puedan beneficiarlos. Los niños y los adolescentes no son adultos en miniatura. Ellos tienen un conjunto de intereses adicionales y específicos y ningún subgrupo debe ser indebidamente perjudicado por participar o por ser excluido de investigaciones;
- La ejecución efectiva de políticas de protección para niños y adolescentes requiere una *experiencia* apropiada en la salud de esos rangos etarios, en todas las fases del diseño, revisión y conducción de la investigación. Esa especialización engloba el conocimiento de la psicología y del desarrollo del niño y del adolescente, así también como la conciencia de las necesidades científicas, psicosociales y éticas específicas de esos rangos etarios y de los desafíos que les son propios, en los cuidados clínicos y de investigaciones;
- Las investigaciones con niños solo deberán ocurrir si esas investigaciones no pudiesen ser hechas con adultos capaces;
- Todos los responsables de investigaciones que involucren niños y adolescentes tienen que conocer no solo los asuntos éticos considerados relevantes para conducir tales estudios, sino que también la protección especial a ser ofrecida, por lo cual deben ser asesorados por profesionales con *experiencia* en el cuidado de las personas en esos grupos etarios. En ciertos casos, las normas éticas impedirán investigaciones que en principio serían deseables;
- El grado de beneficios resultantes de la investigación debe ser comparado con los riesgos de daños, así como de incomodidades o dolor, la relación riesgo-beneficio;
- Las investigaciones que involucran niños y que no les aporten beneficios directos (no terapéuticas) no son necesariamente incorrectas o ilegales desde el punto de vista ético;
- El consentimiento libre y claro debe obtenerse por parte del participante o de su representante

legal y el asentimiento o no del niño solo va a ocurrir cuando tenga discernimiento para hacerlo.

## Riesgos

Categorizar, evaluar y pesar los riesgos de una propuesta de estudio con niños y adolescentes está entre las tareas más desafiantes y subjetivas para quien revisa los protocolos de investigación. Field y Behrman definen el riesgo mínimo como *aquel en el cual la probabilidad y magnitud del daño o incomodidad posible de ser previsto en la investigación no son mayores que el que se encuentra comúnmente en la vida diaria o durante exámenes y pruebas físicas o psicológicas rutinarias*<sup>31</sup>. Sin duda, esa norma dará como resultado investigaciones diferentes entre sí en la interpretación, la cual dependerá de los respectivos lugares de esos estudios y sus comités de ética en la investigación. En todos los documentos analizados aquí, se rechaza vehementemente la idea de que el riesgo mínimo pueda ser mayor que los riesgos a los cuales los niños ya están sujetos en su día a día.

En relación al riesgo, se establecen cinco categorías de proyectos en los cuales se puede aprobar la participación de niños:

- Investigaciones que no implican un riesgo mayor que el mínimo para el niño;
- Investigaciones que involucran un riesgo mayor que el mínimo, en las cuales a) ese riesgo se justifica por los beneficios posibles previstos a los participantes y b) la relación riesgo-beneficio es en lo mínimo tan favorable como la presentada en los abordajes alternativos existentes;
- Las investigaciones que implican un riesgo mayor que el mínimo y sin previsión de beneficios a los participantes, pero en las cuales a) ese riesgo representa solo un aumento pequeño en relación con el riesgo mínimo, b) están involucradas algunas experiencias comparables a las inherentes a las condiciones médicas, dentales, fisiológicas, sociales o educacionales y c) el resultado es capaz de generar un conocimiento generalizable y de importancia vital para el conocimiento sobre el desorden o enfermedad de los niños;
- Las investigaciones normalmente no aprobables, pero en las cuales el comité de ética, en el ámbito local y nacional, determina que presentan oportunidad de entender, prevenir y aliviar un problema grave que afecta la salud o bienestar de niños y que deben llevarse a cabo de acuerdo con los principios éticos;

- Las investigaciones que involucran un riesgo alto, aprobables solamente cuando el procedimiento es necesario al tratamiento, como biopsias o colecta de sangre arterial.

La legislación norteamericana permite la aprobación de investigación que involucra un aumento pequeño por encima del riesgo mínimo y sin beneficio directo al participante, cuando presenta un “desorden” o “enfermedad”. Esos términos deben interpretarse como referentes a una característica física, psicológica, social o del desarrollo neurológico que un conjunto de evidencias clínicas y científicas estableció como perjudicial a la salud y al bienestar del niño o potencializadora del riesgo de evolución para un problema de salud en el futuro.

Se recomienda que, en la evaluación de daños potenciales o incomodidades resultantes de la inclusión de niños en la investigación, investigadores y revisores: 1) Interpreten el riesgo mínimo en base a las experiencias comunes del cotidiano del promedio de los niños saludables y normales; 2) atenten en contra de la equivalencia entre los daños potenciales e incomodidades previstas en la investigación y los daños e incomodidades comunes al promedio de niños normales y saludables, en su vida diaria o durante experiencias en exámenes o pruebas físicas o psicológicas de rutina; 3) consideren los riesgos de daños o incomodidades de acuerdo a las edades de los niños que serán incluidos en las investigaciones; 4) obtengan, además de la probabilidad, la duración y la magnitud de los datos e incomodidades potenciales al determinar el nivel de los riesgos.

Zago<sup>35</sup> argumenta que, para los niños y adolescentes saludables, no se prevé la posibilidad de permiso jurídico para que participen en proyectos de investigación en Brasil, ante la clara determinación legal de que la salud, el bienestar, el desarrollo y la seguridad de los niños y adolescentes constituyen protecciones integrantes del núcleo duro de los derechos humanos fundamentales, cuyo respeto se exige con prontitud y celeridad.

## Consentimiento libre y claro

Para Goldim, la definición más aceptada de consentimiento informado se refiere al *proceso en el cual la persona recibe una explicación minuciosa sobre el procedimiento, comprende la información, actúa voluntariamente, es capaz de actuar y, finalmente, está consiente o no con la participación*<sup>36</sup>. De acuerdo con el artículo 12 de la *Convención sobre los Derechos del Niño*, adoptada por la ONU, los países

*miembros deben asegurarle al niño que esté apto para formular sus propios puntos de vista el derecho de expresarlos libremente en todas las preguntas que lo afecten y se le debe dar el valor debido a tales puntos de vista, de acuerdo con la edad y madurez y, para ese propósito, el niño debe tener derecho a ser escuchado*<sup>37</sup>.

Lundy<sup>38</sup> considera que el punto central del artículo 12 está en asegurarles a los niños el usufructo de sus derechos y que la comunidad de investigadores debe demostrar en la práctica el compromiso activo de incluir niños en la investigación, no como opción de los adultos, sino que como imperativo legal, por tratarse de un derecho de los niños. El concepto de permiso de los padres y de asentimiento del niño fue desarrollo, en los textos legales, como norma para las investigaciones éticamente correctas que involucren niños. Sin embargo, nadie sustituye a la propia persona, lo cual agrega responsabilidades a todos los involucrados en el proyecto de investigación, las cuales son extensivas a la sociedad y al Estado.

Foreman, citado por Goldim<sup>36</sup> propuso en 1999 la “regla de la familia”, en la cual recomienda la participación activa, tanto del niño como de sus familiares, en la obtención del consentimiento informado. El buen equilibrio entre la participación del niño, o del adolescente, en conjunto con sus responsables legales, aunque se sepa que estos últimos puedan estar bajo un fuerte estrés y presionados por el tiempo, parece ser la mejor estrategia para resguardar las características morales y legales necesarias a la adecuación ética del consentimiento informado a esos grupos etarios.

La participación activa en el proceso de consentimiento informado ha sido una de las preguntas más difíciles y controversiales en la ética aplicada a la investigación en niños y adolescentes. Exige técnica, arte y, ¿cómo no?, paciencia. Lo importante es reconocer que los niños y adolescentes tienen dignidad, independientemente de la edad, del grado de capacidad o de autonomía. Para garantizar que la participación del niño en la investigación sea voluntaria, Zigaud y sus colaboradores<sup>39</sup> describen las estrategias de abordaje de acuerdo con las necesidades, en el proceso de desarrollo y en las características individuales de los niños.

El desarrollo de los niños en las discusiones y decisiones sobre su inclusión en el proyecto de investigación implica respetar su madurez emergente, prepararlas para la participación en la investigación, dándoles oportunidad de expresar sus concordancias y objeciones y, posiblemente, de influir en lo

que les desagrada. También, y más importante, exige adecuar el proceso en la práctica del desarrollo biopsicosocial de los niños, lo cual permitirá validar moralmente su participación.

### **Pago relativo a la participación en la investigación**

La Resolución CNS 466/2012<sup>25</sup> prevé dos formas de pago a los participantes de una investigación: 1) Indemnización, es decir, cobertura material para la reparación del daño causado por la investigación al participante y 2) resarcimiento, o sea, compensación material referente solo a los gastos del participante y sus acompañantes, cuando sea necesario. Las normas éticas de participación en la investigación exigen que la aceptación en ser participante debe darse libremente, es decir, la persona no puede ser coaccionada o indebidamente influenciada por presiones psicológicas, financieras o de otra naturaleza.

Sin embargo, en este artículo, a las personas que participan en los experimentos se les denominan “participantes”, una vez que reconocemos que su papel en las investigaciones pasó de sujeto pasivo a agente activo, lo cual conlleva a preguntarnos sobre el derecho a remuneración<sup>25</sup>.

### **Papeles y responsabilidades**

Aquí nos vamos a ocupar de quienes conducen, revisan, regulan, estimulan y financian la investigación, aunque concordemos en que el papel central de los padres debe ser reconocido y respetado. Para promover y continuar el proceso inicial de permiso de los padres para la participación de los hijos en las investigaciones, los investigadores, el comité de ética en investigación (CEP) y las instituciones de investigación pueden apoyarlos a cumplir sus responsabilidades, ayudándolos, de esta forma, a sentir que hicieron lo mejor para sus hijos.

### **Investigadores**

*Para preservar la confianza de la población en general, la comunidad científica debe superar una cultura de obediencia...debe aspirar a una cultura de conciencia... en la cual hagamos lo correcto, no porque se nos obligue a hacerlo, sino simplemente por ser lo correcto...*<sup>40</sup>.



El investigador tiene la responsabilidad final de garantizar la seguridad, los derechos y el bienestar de los participantes del estudio. En varios grados, la institución de la investigación, el patrocinador y los responsables por controlar la realización del estudio deben comprender que el éxito del investigador en atender sus responsabilidades depende significativamente del soporte administrativo, financiero, educacional y de infraestructura.

Según Beecher, *además del conocimiento y del cumplimiento de las normas y directrices por los participantes de la investigación, la protección más confiable es asegurada por la presencia del investigador inteligente, informado, concienzudo, empático y responsable*<sup>41</sup>. Para Pellegrino<sup>42</sup>, esa afirmación de Beecher sirve para definir los rasgos de carácter del investigador moralmente responsable. Las responsabilidades específicas del investigador en la conducción de investigaciones con niños y adolescentes consisten en:

- Adquirir y mantener habilidades, credenciales y entrenamiento específicos para realizar o supervisar todos los procedimientos clínicos y de investigación necesarios;
- Adquirir y mantener conocimiento y entrenamiento apropiados para atender a todos los prerrequisitos de los reglamentos y de la ética
- Asegurar que el proceso de autorización segura de los padres y el asentimiento del niño o del adolescente estén de acuerdo con los estándares reguladores y éticos y que dichos estándares sean efectivos y activos en el transcurso de toda la investigación;
- Comunicarse con los niños y adolescentes participantes de la investigación de un modo apropiado a su desarrollo - y también orientar a sus padres - sobre lo que se puede esperar durante el progreso de la investigación.

### CEP e institución de la investigación

Cabe a estas instituciones:

- Educar a los miembros del CEP y, cuando sea necesario, a los consultores pediátricos sobre las normas éticas, legales y científicas para aprobar las investigaciones que involucren niños y adolescentes y realizar su interpretación adecuada;
- Educar a investigadores que lleven a cabo estudios que involucren a niños y adolescentes sobre sus responsabilidades éticas, legales y científicas específicas;

- Aplicar normas éticas y reguladoras a la revisión y aprobación, inicial o continuada, de protocolos de investigación, incluyendo una evaluación cuidadosa y una categorización de los riesgos;
- Providenciar que las personas con una especialización adecuada en salud e investigaciones con niños evalúen los protocolos y verificar si las personas que conducirán el estudio también cuentan con esa *experiencia*;
- Poner a disposición materiales y recursos en investigaciones con niños, incluyendo informaciones sobre la ética en esas investigaciones en *sitios* y programas educacionales;
- Hacer evaluaciones para orientar mejoras en el desempeño del CEP en evaluar y monitorear investigaciones que involucren niños;
- Desarrollar políticas específicas y directrices para tópicos importantes, con orientaciones adicionales a los miembros del CEP y a los investigadores.

### Órganos reguladores

En los países donde existen normas y directrices de protección especial para investigaciones que involucran niños y adolescentes, los órganos reguladores se han ocupado más en fiscalizar la aplicación de esas políticas, poniendo a disposición documentos comprensibles, consistentes y periódicamente revisados sobre la interpretación y aplicación de esas directivas. Los países que todavía no las poseen deberían providenciarlas de forma urgente, ya que, como en la norma brasileña, no bastan el consentimiento libre y claro por delegación de los responsables y el asentimiento eventual del participante. Faltan varios ítems de protección especial, haciendo casi imposible la protección de confidencialidad de niños y adolescentes.

Los órganos federales responsables de la salud de la población y del desarrollo de tecnologías para protegerla deben empeñarse en elaborar normas especialmente destinadas a la protección de los vulnerables, además de financiar y estimular investigaciones específicas con esos grupos (huérfanos terapéuticos).

Además, es importante que haya un número suficiente de investigadores debidamente preparados para elaborar y conducir un estudio válido y éticamente correcto. Ese papel podría compartirse entre las instituciones de enseñanza superior, especialmente en programas de internado médico en pediatría, en los cuales los conceptos básicos de la

investigación podrían desarrollar el espíritu crítico necesario a la sensibilización de los médicos en relación con la problemática actual. Como ejemplo de lo que ocurre en Estados Unidos, la asociación entre la Sociedad Brasileña de Pediatría (SBP) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) puede ser productiva, ya sea en la verificación de la realidad sobre el uso de medicamentos en niños y adolescentes en Brasil o en la elaboración de estrategias para minimizar los problemas conocidos. Con eso, a la SBP no le correspondería solo el incómodo papel de criticar el uso de medicamentos no estandarizados o no liberados para niños, sino que también el de protagonista de la salud y bienestar de esa población.

El movimiento orientado a la realización de investigaciones multinacionales, el cual reflexiona sobre asuntos como la dificultad en el reclutamiento de participantes, el costo de las investigaciones y el rigor de las normas actuales para su realización, debería ser bien recibido en Brasil.

El artículo 35 de la *Declaración de Helsinki* recomienda que todo ensayo clínico sea registrado en una base de datos de acceso público, antes de iniciar el reclutamiento del primer participante y el artículo 36<sup>18</sup> determina que los investigadores, autores, patrocinadores, revisores y editores tienen obligaciones éticas en relación con la publicación y diseminación de los resultados. A pesar de eso, Shamliyan y Kane<sup>43</sup> afirman que muchas investigaciones con niños no son terminadas (28%), que solamente se publica un 29% de los estudios concluidos y que los resultados no están disponibles en más de la mitad. El registro y la notificación de los resultados deberían ser obligatorios para todas las investigaciones que involucren a niños.

### Consideraciones finales

Son raros los contextos en los que la jerarquización de los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y respeto al ser humano pasa todas las decisiones en relación con las investigaciones clínicas que involucren a niños y adolescentes. Para comenzar, se presenta el dilema de cómo beneficiarlos con los avances de la ciencia y de la tecnología, pero, al mismo tiempo,

protegerlos en su vulnerabilidad. Paralelamente, surgen otras interrogantes: ¿cómo evitar los riesgos y daños derivados del uso o de la ineficacia de la dosis de medicamentos validados para adultos? ¿Cómo obtener consentimiento moralmente válido de seres humanos cuya autonomía está en desarrollo, evitando su exclusión injusta como participante de investigaciones clínicas?

La protección especial del grupo vulnerable constituido por niños y adolescentes es necesaria para evitar los abusos ocurridos en el pasado (y que todavía suceden en muchas investigaciones clínicas). Sin embargo, esa protección puede dar como resultado la orfandad terapéutica para muchos agravios de la salud de esa población, ya que, o es tratada, muchas veces de forma peligrosa o ineficaz, con procedimientos basados en datos obtenidos para adultos, o es excluida del tratamiento. Las instituciones, preocupadas con ese dilema, ya consiguieron elaborar marcos reguladores aceptables para balancear los intereses en conflicto, apoyados en un sistema normativo robusto de protección a los seres humanos involucrados en investigaciones clínicas.

Además de la especialización requerida de patrocinadores, investigadores, CEP, institución de investigación y órganos reguladores de la protección y cuidados de ese grupo vulnerable, se exigen estímulo y/o financiamiento de los órganos públicos para investigaciones con niños y adolescentes, frente a los requisitos éticos y reguladores, de las dificultades técnicas y de la falta de interés económico de la industria. La participación en estudios multicéntricos es uno de los caminos sugeridos.

A las instituciones de enseñanza les corresponde el rol de capacitar a profesionales para enfrentar esos desafíos. Las instituciones de clase, como la SBP, además del papel de abogada de niños, cumplen la tarea de ser protagonista de un futuro mejor para ellos. Es necesario reconocer que, en razón de la enorme falta de datos disponibles, existe un vacío entre lo que se hizo, lo que se hace y lo que es necesario hacer, en términos de medicaciones para niños y adolescentes. Lo más preocupante es que, aparentemente, mientras menor y más enfermo de encuentre el niño, mayor será su orfandad terapéutica.

### Referências

1. Wilson JT. Pragmatic assessment of medicines available for young children and pregnant or breast-feeding women. In: Morselli P, Garattini S, Sereni F, editors. Basic and therapeutic aspects of perinatal pharmacology. New York: Raven Press; 1975. p. 411-21.

2. Gilman JT, Gal P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection in children and neonates. *Clin Pharmacokinet.* 1992;23(1):1-9.
3. Committee on Drugs [American Academy of Pediatrics]. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics.* 1995;95(2):286-94.
4. Steinbrook R. Testing medications in children. *N Engl J Med.* 2002;110(2):364-70.
5. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J. Pediatr.* 2003;79(5):397-402.
6. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Chonaara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998;316(7128):343-5.
7. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes Júnior M, Procianny RS, Silveira RC. Uso de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de tratamento intensivo neonatal e sua associação com escores de gravidade. *J Pediatr.* 2012;88(6):465-70.
8. Reis MC. Tomografia de crânio no traumatismo craniano. Recomendações. Atualização de condutas em pediatria. Departamentos Científicos da SPSP – gestão 2013-2016. set 2014;70:6-10.
9. Glantz LH. The law of human experimentation with children. In: Grodin MA, Glantz LH, editors. *Children as research subjects: science, ethics, and law.* New York: Oxford University Press; 1994. p. 103-30, p. 103.
10. Kipper DJ, Goldim JR. A pesquisa em crianças e adolescentes. *J Pediatr.* 1999;75(4):211-2.
11. Baker R. A theory of international bioethics: the negotiable and the non-negotiable. *Kennedy Inst Ethics J.* 1988;8(3):233-74.
12. Lederer SE, Grodin MA. Historical overview: pediatric experimentation. In: Grodin MA, Glantz LH, editors. *Children as research subjects: science, ethics, and law.* New York: Oxford University Press; 1994. p. 3-24.
13. Sagan L. *Apud Advisory Committee on Human Radiation Experiments. Final Report.* Washington/ New York: US Government Printing Office/Oxford University Press; 1995. p. 83.
14. Goldim JR. Pesquisa em crianças e adolescentes. [Internet]. 1998 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/cripesq.htm>
15. Lederer SE. Subjected to science: human experimentation in America before the Second World War. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997. p. 20, 132, 143-6.
16. Capron AM. Human experimentation. In: Veatch RM, editor. *Medical ethics.* 2ª ed. Boston: Jones and Bartlett; 1997. p. 135-84, p. 137.
17. Organização das Nações Unidas. Código de Nuremberg. [Internet]. 1949 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.ufrgs.br/bioetica/nuremcod.htm>
18. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. [Internet]. [s.d.] [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3>
19. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med.* 1966;274(24):1354-60.
20. Children’s Health Act. [Internet]. 3 fev 2014 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: <http://bit.ly/1RQmmyc>
21. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 1, de 13 de junho de 1988. Resolve aprovar as normas de pesquisa em saúde. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 10713-8, 14 jun 1988.
22. Brasil. Conselho Nacional dos Direitos da Criança e do Adolescente. Resolução nº 41, de 13 de outubro de 1995. Resolve aprovar em sua íntegra o texto oriundo da Sociedade Brasileira de Pediatria, relativo aos Direitos da Criança e do Adolescente Hospitalizados. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 16319-20, 17 out 1995.
23. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Resolve aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 21082-5, 16 out 1996.
24. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. Resolve aprovar as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. [Internet]. 1997 [acesso 3 abr 2015]. Disponível: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/1997/res0251\\_07\\_08\\_1997.html](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/sau/legis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html)
25. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Resolve aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 59, 13 jun 2013. Seção 1.
26. Council for International Organizations of Medical Sciences. *International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects.* Geneva: Cioms/WHO; 1993.
27. Centro de Estudos e Pesquisa de Hematologia e Oncologia. As boas práticas clínicas. [Internet]. [s.d.] [acesso 4 abr 2015]. Disponível: <http://pesquisaoncologia.com.br/as-boas-praticas-clinicas>
28. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: documento das Américas. [Internet]. [s.l.]: Opas/Escritório Regional para as Américas da OMS; [s.d.] [acesso 26 fev 2016]. Disponível: [http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas\\_americas.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americas.pdf)
29. Canada (Government). Secretariat on Responsible Conduct of Research. Launch of the revised version of the 2nd edition of the Tri-Council Policy Statement: Ethical Conduct for Research Involving Humans, or “TCPS 2 (2014)”. Panel on Research Ethics. [Internet]. Ottawa; 18 dez 2014 [acesso 26 fev 2016]. Disponível: <http://bit.ly/1SMLDfc>
30. Harcourt D, Sargeant J. The Challenges of conducting ethical research with children. *Edu Inq.* 2011;2(3):421-6.

31. Field MJ, Behrman RE (US Institute of Medicine. Committee on Clinical Research Involving Children). Ethical conduct of clinical research involving children. Washington: National Academies Press; 2004.
32. National Institutes of Health. NIH policy and guidelines on the inclusion of children as participants in research involving human subjects. [Internet]. 3 jun 1998 [acceso 20 abr 2015]. Disponible: <http://grants.nih.gov/grants/guide/notice-files/not98-024.html>
33. US Department of Health & Human Services. Code of Federal Regulations. [Internet]. 2009 [acceso 20 abr 2015]. Disponible: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>
34. Royal College of Paediatrics and Child Health. Ethics Advisory Committee. Guidelines for the ethical conducts of medical research involving children. Arch Dis Child. 2000;82:177-82.
35. Zago LMAK. Aspectos jurídicos da pesquisa científica envolvendo crianças e adolescentes. [Internet]. In: Simpósio Sobre Pesquisa Clínica em Crianças e Adolescentes; 15 out 2009. [acceso 20 abr 2015]. Disponible: <http://bit.ly/1RyRHmg>
36. Goldim JR. Consentimento informado em crianças e adolescentes. [Internet]. 2000 [acceso 20 abr 2015]. Disponible: <http://www.ufrgs.br/bioetica/conscria.htm>
37. United Nations Children's Fund (Unicef). Rights under the Convention on the Rights of the Child. [Internet]. 7 ago 2014 [acceso 20 abr 2015]. Disponible: [http://www.unicef.org/crc/index\\_30177.html](http://www.unicef.org/crc/index_30177.html)
38. Lundy L. "Voice" is not enough: conceptualising Article 12 of the United Nations Convention on the Rights of the Child. Br Educ Res J. 2007;33(6):927-42.
39. Sigaud CHS, Rezende MA, Veríssimo MDLOR, Ribeiro MO, Montes DC, Piccolo J *et al*. Aspectos éticos e estratégias para a participação voluntária da criança em pesquisa. Rev Esc Enferm USP. [Internet]. 2009 [acceso 20 abr 2015];43(Esp 2):1342-6. Disponible: <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v43nspe2/a34v43s2.pdf>
40. Koski G. Letter to OHRP Staff re: compliance oversight procedures. [Internet]. Rockville; 4 dez 2000 [acceso 28 fev 2015]. Disponible: <http://1.usa.gov/1MhXZFr>
41. Beecher HK. Ethics and clinical research. N Engl J Med. 1966;274(24):367-72.
42. Pellegrino ED. Character and the ethical conduct of research. Account Res. 1992;2(1):1-11.
43. Shamliyan T, Kane RL. Clinical research involving children: registration, completeness, and publication. Pediatrics. 2012;129(5):e1291-300.

