



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA

**JEFFERSON WESTARB MOTA**

**ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO PÓS-ESTUDO POR PARTICIPANTES COM  
DOENÇAS RARAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Florianópolis – SC  
2020

Jefferson Westarb Mota

**ACESSO AOS MEDICAMENTOS NO PÓS-ESTUDO POR PARTICIPANTES COM  
DOENÇAS RARAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

**Área de Concentração:** Ciências Humanas e Políticas da Saúde.

**Linha de Pesquisa:** Bioética e Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Hellmann.

Coorientadora: Dra. Jucélia Maria Guedert

Florianópolis – SC

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,  
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Mota, Jefferson Westarb

Acesso aos medicamentos no pós-estudo por participantes com doenças raras: uma revisão integrativa da literatura / Jefferson Westarb Mota ; orientador, Fernando Hellmann, coorientador, Jucelia Maria Guedert, 2020.  
125 p.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva, Florianópolis, 2020.

Inclui referências.

1. Saúde Coletiva. 2. Doenças raras. 3. Acesso ao pós estudo clínico. 4. Bioética. 5. Ética. I. Hellmann, Fernando. II. Guedert, Jucelia Maria . III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. IV. Título.

Jefferson Westarb Mota

**Acesso aos medicamentos no pós-estudo por participantes com doenças raras: uma revisão integrativa da literatura**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Dr. Fernando Hellmann  
Orientador

Dra. Jucelia Maria Guedert  
Coorientadora

Profa. Dra. Marta Inez Machado Verdi  
Membro – PPGSC/UFSC

Dra. Silvia Cardoso Bittencourt  
Membro Externo – CEPSES/SC

Prof. Dr. Douglas Kovaleski  
Suplente – PPGSC/UFSC

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado adequado para obtenção do título de mestre em Saúde Coletiva, atendendo às normas da legislação vigente da Universidade Federal de Santa Catarina, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Área de Concentração: Ciências Humanas e Políticas da Saúde.

---

Profa. Dra. Marta Inez Machado Verdi  
Coordenadora PPGSC/UFSC

---

Prof. Dr. Fernando Hellmann  
Orientador

Florianópolis – SC, 16 de dezembro de 2020

*Dedico este trabalho à minha família, que sempre me apoiou e incentivou na aquisição e evolução dos meus conhecimentos acadêmicos, como forma de valorização pessoal e profissional.*

## **AGRADECIMENTOS**

As forças superiores as quais acredito, confio e deposito fé.

Aos Professores da Pós-Graduação em Saúde Coletiva da UFSC, em especial do Núcleo de Pesquisa e Extensão em Bioética e Saúde Coletiva (NUPEBISC), Prof. Dr. Fernando Hellmann, Profa. Dra. Marta Inez Machado Verdi e Profa. Dra. Mirelle Finkler, o qual pude ser protagonista do aprendizado com ambos. Grato por todo ensinamento neste percurso!

Ao meu orientador Prof. Dr. Fernando Hellmann, minha eterna gratidão pelas conversas, por todo carinho, ajuda e franqueza na construção deste trabalho. A minha Coorientadora Dra. Jucélia Guedert pelos apontamentos e reflexões emanadas, onde a cada ida e vinda dos documentos, novos horizontes se abriam. Obrigado pela colaboração!

Ao Prof. Dr. Bruno Rodolfo Schlemper Júnior pelos importantes apontamentos na banca de qualificação. A Dra. Silvia Cardoso Bittencourt e Prof. Dra. Marta Inez Machado Verdi pela disponibilidade de participarem deste processo avaliativo. Tenho absoluta certeza que será valioso!

À minha família, meus pais Antônio e Márcia que contribuíram diretamente de forma afetiva e amena aos empecilhos que surgiram durante esse percurso. A minha irmã Dayane, Ângelo, por toda preocupação e zelo. Amo vocês!

À Patrícia por todo empenho nos processos de revisão, pelo tempo disponibilizado e por toda ajuda. Muito obrigado!

Ao amigo Gerson, pelas contribuições e traduções.

Ao Rafael, que me apoiou continuamente. Não tenho palavras para agradecer tudo o que fez por mim. Sobretudo, agradeço todas as conversas e tempo desprendido, essenciais, para que eu chegasse até aqui.

Aos amigos de NUPEBISC, em ordem alfabética: Laise, Lilian, Luana, Maroca, Nanni e Yuri. Cada momento vivido com vocês era um propulsor para que eu chegasse nessa etapa. Obrigado por todo conhecimento, parceria e bons momentos vividos durante o mestrado.

A todos meus colegas de mestrado, da turma 2018/2, agora egressos. Período árduo, tomado por cortes na área da saúde, pelas inserções de desmonte do SUS e pelo negacionismo. Sem dúvidas, nossas discussões e apoio, me fizeram levantar a cabeça e seguir em frente.

Aos amigos da Universidade e da Vida, obrigado pela amizade sólida. Em especial aos queridos amigos, em ordem alfabética, Andrei, Felipe, Guilherme, Henrique, Lara, Leonardo, Maria Lídia e Richard pelo apoio, paciência, carinho e compreensão das minhas angústias.

Às demais pessoas que contribuíram direta ou indiretamente na produção deste trabalho, ou fazem parte da minha vida, e que, ocasionalmente, eu tenha esquecido de citar. Grato!

Leia-se: obrigado por tudo PPGSC/UFSC!

Um agradecimento especial à CAPES pelo fomento.

Por fim, a minha instituição de ensino – Universidade Federal de Santa Catarina, por me possibilitar acesso as ferramentas essenciais para que eu chegasse ao final desse ciclo.

Agradecido!

*“Lutar pela igualdade sempre que a diferença nos discrimine e lutar pela  
diferença sempre que a igualdade nos descaracterize”*

*(Boaventura de Sousa Santos)*

## RESUMO

O acesso a fármacos é um tema de interesse global e quando estudado sob a luz da bioética permeia as questões éticas envolvidas na pesquisa com seres humanos. Uma destas questões é o fornecimento de medicação. O acesso ao medicamento em investigação no pós-estudo ao participante voluntário se debruça sobre a prática de ensaios clínicos realizadas por indústrias farmacêuticas, e está relacionado a continuidade do tratamento com medicamentos postos em investigação após a conclusão de uma pesquisa clínica. O direito a esse acesso, na realidade das doenças raras e ultrarraras se torna fragilizado, principalmente quando se está inserido na produção de medicamentos da ótica capitalista. **Objetivo:** analisar a produção científica acerca do acesso ao medicamento investigacional no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras. **Metodologia:** realizou-se uma revisão integrativa da literatura, entre os meses de setembro e outubro de 2020, nas bases: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Web of Science, Scopus, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Embase. Foram incluídos artigos publicados sem restrição de idioma, no período de 2000 a 2020, totalizando 21 estudos. **Resultados:** configuram duas categorias que emergiram da pesquisa – Questões gerais sobre as pesquisas clínicas de drogas órfãs e Questões específicas sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras. **Discussão:** A primeira categoria discute as questões relativas ao tamanho da população de pacientes com doenças raras, os quesitos alinhados a eficácia e segurança nestas pesquisas, os custos e preços e aborda a questão da necessidade de regulamentação de mercado. A segunda categoria versa sobre o panorama histórico do acesso pós-estudo, a globalização dos ensaios clínicos e as dificuldades em se efetivar o direito à saúde como direito de acesso às drogas órfãs no pós-estudo. **Considerações finais:** o debate sobre esta temática está em aberto pois são poucos os artigos que abordam o acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes de doenças raras como questão central, sendo necessários mais estudos para que se amplie a discussão. Espera-se que os resultados deste estudo suportem desenvolvimento da ciência, tecnologia e inovação no campo dos medicamentos de forma ética e sustentável, auxiliando na construção de políticas públicas capazes de garantir a manutenção do tratamento de participantes com doenças raras que assentiram a participar de ensaios clínicos, visando a melhoria da proteção dos participantes e o acesso equânime dos medicamentos testados em pesquisas clínicas.

**Palavras-chave:** Doenças raras. Bioética. Ética. Pesquisa ética. Acesso ao pós-estudo. Ensaio Clínico.

## ABSTRACT

Access to drugs is a topic of global interest and when studied in the light of bioethics, it permeates the ethical issues involved in research with human beings. One of these issues concerns the supply of medication. Access to the medicine under investigation in the post-study by the voluntary participant focuses on the practice of clinical trials carried out by pharmaceutical industries, and is related to the continuity of treatment with drugs put into investigation after the conclusion of a clinical research. The right to this access, in the reality of rare and ultra rare diseases, is weakened, especially when inserted in the production of medicines from a capitalist perspective. **Objective:** to analyze of scientific production regarding access to investigational medicine in the post-study by participants in clinical trials with rare diseases. **Methodology:** an integrative literature review was carried out between the months of September and October 2020, on the databases: BVS, Web of Science, Scopus, PubMed, SciELO, and Embase. Articles published without language restrictions in the period from 2000 to 2020 were included, totaling 21 studies. **Results:** two categories emerged from the research - General questions on Clinical Research on Orphan Drugs and Specific questions on the principle of post-clinical study access in the case of rare diseases. **Discussion:** The first category discusses issues related to the size of the population of patients with rare diseases, the issues aligned with the effectiveness and safety of these surveys, costs and prices and also addresses the issue of the need for market regulation. The second category deals with the historical panorama of post-study access, the globalization of clinical trials and the difficulties in realizing the right to health as a right of access to orphan drugs in the post-study. **Final considerations:** the debate on this topic is open due to the fact that there are few articles that address access to the medication in the post-study by participants of rare diseases as a central issue, and further studies are needed to expand the discussion. The results of this study are expected to support the development of science, technology and innovation in the field of medicines in ethically and sustainably, helping to build public policies capable of guaranteeing the maintenance of the treatment of participants with rare diseases, who have agreed to participate in trials aimed at improving the protection of participants and equitable access to medicines tested in Clinical Research.

**Key words:** Rare diseases. Bioethics. Ethics. Ethical Research. Access to post-studies. Clinical Trials.

## RESUMEN

El acceso a los medicamentos es un tema de interés mundial y cuando se estudia a la luz de la bioética, impregna las cuestiones éticas involucradas en la investigación con seres humanos. Un tema es el tema de la medicación. El acceso a la medicación en la investigación no posestudio por parte del participante voluntario se centra en la práctica de ensayos clínicos realizados por las industrias farmacéuticas, y se relaciona con la continuidad del tratamiento con fármacos posestudio en investigación después de la finalización de una investigación clínica. El derecho a este acceso, en la realidad de las enfermedades raras y ultrararas, se debilita, especialmente cuando se inserta en la producción de medicamentos desde la perspectiva capitalista. **Objetivo:** analizar a producción científica sobre el acceso a la medicina en investigación en el posestudio por parte de los participantes en ensayos clínicos con enfermedades raras. **Metodología:** se realizó una revisión integradora de la literatura entre septiembre y octubre de 2020, sobre las bases: Biblioteca Virtual en Salud (BVS), Web of Science, Scopus, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Embase. Se incluyeron artículos publicados sin restricciones de idioma en el período 2000 a 2020, totalizando 21 estudios. **Resultados:** dos categorías surgieron de la investigación - Preguntas generales sobre investigación clínica sobre medicamentos huérfanos y Preguntas específicas sobre el principio de acceso posclínico en el caso de enfermedades raras. **Discusión:** La primera categoría discute temas relacionados con el tamaño de la población de pacientes con enfermedades raras, los temas alineados con la efectividad y seguridad de estas encuestas, costos y precios y aborda el tema de la necesidad de regulación del mercado. La segunda categoría se ocupa del panorama histórico del acceso posestudio, la globalización de los ensayos clínicos y las dificultades para realizar el derecho a la salud como derecho de acceso a medicamentos huérfanos en el posestudio. **Consideraciones finales:** el debate sobre este tema está abierto porque hay pocos artículos que aborden el acceso a la medicación en el posestudio por parte de los participantes de las enfermedades raras como tema central, y se necesitan más estudios para ampliar la discusión. Se espera que los resultados de este estudio apoyen el desarrollo de la ciencia, la tecnología y la innovación en el campo de los medicamentos de manera ética y sostenible, ayudando a construir políticas públicas capaces de garantizar el mantenimiento del tratamiento de los participantes con enfermedades raras que aceptaron participar en los ensayos. destinado a mejorar la protección de los participantes y el acceso equitativo a los medicamentos probados en la investigación clínica.

**Palabras clave:** Enfermedades raras. Bioética. Ética. Investigación ética. Acceso a posestudio. Ensayo clínico.

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Distribuição do bloco temático, sinônimos e descritores de acordo com as bases de dados selecionadas.....	69
Quadro 2 - Estratégias utilizadas em bases de dados selecionadas para busca dos estudos primários, descritores controlados, não controlados utilizados (palavras-chave) e sinônimos.....	73
Quadro 1- Distribuição dos estudos eleitos segundo autores, ano, país de origem, idioma, periódico e base de dados encontradas.....	86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMM	Associação Médica Mundial
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CCJC	Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGMAC	Coordenação de Média e Alta Complexidade
CIOMS	Council for International Ethical Guidelines
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRO	Contract Research Organizations
DAET	Departamento de Atenção Especializada e Temática)
DH	Declaração de Helsinque
DUBDH	Declaração Universal sobre Bioética e os Direitos Humanos
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
INTERFARMA	Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
LILACS	Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDCARIBE	Literatura do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	Medical Literature Analysis an Retrieval System on-line
MS	Ministério da Saúde
NLM	Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAHO	Biblioteca Pan-Americana de Saúde
RAS	Rede de Atenção à Saúde
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SciELO	Scientific Electronic Library Online
SUS	Sistema Único de Saúde
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura
USA	Estados Unidos da América

WHOLIS

Sistema de informação da biblioteca da OMS

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
<b>1.1 Expatriação e terceirização de ensaios clínicos .....</b>	<b>20</b>
<b>1.2 Pesquisas clínicas sobre doenças raras .....</b>	<b>23</b>
<b>1.3 O acesso no pós-estudo clínico.....</b>	<b>24</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>26</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>28</b>
<b>3.1 Objetivo Geral .....</b>	<b>28</b>
<b>3.2 Objetivos Específicos .....</b>	<b>28</b>
<b>4 REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>29</b>
<b>4.1 Marco Contextual .....</b>	<b>30</b>
4.1.1 A busca milenar por medicamentos .....	30
4.1.2 Globalização e ensaios clínicos.....	32
4.1.3 Produção de medicamentos .....	34
4.1.4 Doenças raras e ultrarraras .....	37
4.1.5 Judicialização .....	39
4.1.6 Princípio do direito ao acesso ao pós-estudo clínico.....	41
4.1.7 O Sistema CEP/CONEP .....	46
4.1.8 Ética em pesquisa com seres humanos.....	48
<b>4.2 Marco Conceitual .....</b>	<b>51</b>
4.2.1 Ética e moral.....	51
4.2.2 Bioética .....	52
4.2.3 Bioética da intervenção.....	55
4.2.4 Bioética da Proteção .....	58
<b>5 PERCURSO METODOLÓGICO.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1 Objeto de Estudo.....</b>	<b>61</b>
<b>5.2 Sobre o Método de Revisão da Literatura .....</b>	<b>61</b>
<b>5.3 Material e método.....</b>	<b>66</b>
5.3.1 Identificação do problema.....	67
5.3.2 Seleção da amostra .....	67
5.3.3 Categorização dos estudos eleitos.....	76
5.3.4 Análise crítica dos estudos incluídos na revisão.....	76

5.3.5 Interpretação e discussão dos resultados.....	76
5.3.6 Apresentação da síntese de dados .....	77
<b>6 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>78</b>
<b>7 ARTIGO RESULTANTE DA PESQUISA.....</b>	<b>79</b>
<b>7.1 ARTIGO – Acesso ao medicamento em investigação no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras: revisão integrativa .....</b>	<b>79</b>
<b>8 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>110</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>113</b>
<b>APÊNDICE A - Instrumento para coleta de dados .....</b>	<b>125</b>

## APRESENTAÇÃO

O ponta pé inicial desta jornada acadêmica aconteceu durante a minha graduação (2011-2017) no curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina. Muitos dos estudos realizados durante este período eram estritamente técnicos, o que o tornava o currículo bastante engessado. Apesar de que a ciência abordada era de meu interesse, estágios, monitorias e iniciações científicas não supriam as necessidades por reflexões teóricas desejadas. Até que a saúde pública esmiuçada por poucas disciplinas e a experiência da graduação sanduíche preencheram parte destes anseios.

Durante a graduação sanduíche no Departamento de Saúde Pública da Universidade *La Sapienza* em Roma (2015) conheci a obra de Giovanni Berlinguer e outros bioeticistas notáveis, que me instigaram a aprofundar estudos no campo da Bioética e Saúde Coletiva.

A conclusão do curso de Farmácia teve seu trabalho final apoiado em práticas desenvolvidas no Sistema Único de Saúde (SUS) e a intenção de continuar os estudos na grande área de Saúde Coletiva se tornou um desejo.

Já no mercado de trabalho incertezas profissionais me tornaram reticente ao mestrado acadêmico e pensamentos conflituosos pareciam obstinados a me amedrontar. No entanto as experiências anteriores e aspirações acabaram me guiando para a concretização desta aspiração.

As questões éticas experimentadas dentro e fora mercado do trabalho levaram a produção de um pré-projeto alicerçado sobre a proteção de participantes em pesquisas clínicas internacionais, que oportunizaram a entrada na pós-graduação (2018). Este estudo ganhou forma sobre o escopo do acesso a drogas no pós-estudo por participantes com doenças raras e ultrarraras, fundamentando então os conhecimentos de assistência farmacêutica, políticas públicas de medicamentos nacionais e internacionais e diretrizes do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), sistema CEP/CONEP. Após o processo de qualificação, alguns obstáculos decorrentes da pandemia<sup>1</sup>, tais como a necessidade de isolamento social e restrições de deslocamento, impediram a

---

<sup>1</sup> A disseminação global do Coronavírus no ano de 2020 resultou na pandemia de COVID-19. Doença respiratória causada pelo vírus SARS-CoV-2 (ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE, 2020).

execução da metodologia inicialmente proposta, substituída pelo processo metodológico de revisão integrativa.

Assim, o estudo aqui apresentado foi construído a partir de questionamentos sobre os direitos dos participantes de pesquisa clínica acometidos com doenças raras e a legitimação do acesso a medicamentos no pós-estudo clínico.

## 1 INTRODUÇÃO

A garantia do acesso aos medicamentos testados em ensaios clínicos ao findar dos estudos é um direito dos participantes da pesquisa. Conceitualmente o acesso pós-estudo clínico refere-se à garantia de intervenções benéficas aos participantes de uma pesquisa clínica após a sua conclusão (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

O Brasil não possui legislação sobre fornecimento pós-estudo clínico para doenças raras. As Resoluções de Diretoria Colegiada (RDCs) do Ministério da Saúde (MS) e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) normatizam a disponibilização de medicamentos para doenças raras que ainda podem não estar aprovados para comercialização no Estado brasileiro.

Quando o tema do acesso vai ao encontro dos ensaios clínicos realizados para pesquisas em doenças raras, uma das questões principais que circundam o campo da ética em pesquisa é o comprometimento do acesso aos medicamentos no pós-estudo. Tal fato se dá por questões, tais como, o interesse financeiro da indústria farmacêutica frente a dificuldade de desenvolvimento de pesquisa científica para um mercado pequeno, propriamente de doenças que são raras por si só.

Em se tratando do acesso pós-estudo em pesquisas clínicas delineadas para doenças agudas (que possuem prazo curto de cura) a discussão sobre o acesso é facilitada pelo fato do curto tempo no pós-estudo que os participantes receberiam. Em contrapartida, quando as pesquisas industriais de medicamentos se incumbem de realizar projeções para o tratamento de doenças crônicas (onde há necessidade de uso prolongado de medicamentos), a discussão gira em torno do longo tempo de fornecimento do medicamento por parte da empresa patrocinadora. Essa problemática, quando relacionada a investigações de doenças raras e ultrarraras (que afetam poucos indivíduos, exigem grandes investimentos e o interesse frente a outras pesquisas é reduzido), pode assumir uma magnitude ainda maior, principalmente pelo fato de que para a indústria farmacêutica este mercado já será reduzido, somado ao fato de que se trata usualmente de condições crônicas.

Neste contexto é que se inserem os esforços da comunidade internacional em fomentar a transparência, acompanhamento e garantia dos direitos dos pacientes participantes de ensaios clínicos. Além de criar um entendimento ético sobre o manejo e a concepção em que se consolidam as investigações científicas dessa linhagem.

A vulnerabilidade de indivíduos que aceitam participar de pesquisas clínicas é uma realidade dos países periféricos. O Brasil é um grande mercado de medicamentos, especialmente de compra estatal, uma vez que a saúde é um direito constitucional e um dever do Estado (BRASIL, 1988). Frente a isso, o Sistema CEP/CONEP deve defender os interesses dos participantes de pesquisa em sua integridade e dignidade. A literatura nacional aponta que frequentemente o fornecimento da droga eficaz após estudo, na forma como é prevista nas normativas brasileiras de ética em pesquisa, não ocorre (SCHLEMPER JUNIOR, 2007; SCHLEMPER JUNIOR; ALBUQUERQUE, 2016). Problematizar este acesso, especialmente da população mais vulnerada, é necessário, principalmente em um contexto de doenças raras e ultrarraras, aonde uma pequena parcela de doenças possui tratamento medicamentoso aprovado ou encontra-se em fase de pesquisa (FEDERHEN *et al.*, 2014).

Para compreender este fenômeno será utilizada a bioética como arcabouço conceitual. No caso dessa pesquisa, especificamente, a bioética de intervenção e proteção (conhecidas como bioética latino-americana). Evidenciando a diversidade de enfoques desta disciplina, que pode ser observada na definição proposta por Reich (1995, p. XXI):

a Bioética compreende o [...] estudo sistemático das dimensões morais, incluindo a visão, a decisão, a conduta e as normas das ciências da vida e da saúde, utilizando uma variedade de metodologias éticas num contexto interdisciplinar’.

Desta forma, para compreender a problemática desta pesquisa, qual seja, para sintetizar o acesso aos medicamentos no pós-estudo por participantes com doenças raras – faz-se necessário: (1) entender a expatriação e terceirização dos ensaios clínicos no panorama mundial; (2) conhecer as especificidades relacionadas às pesquisas envolvendo pessoas com doenças raras; e (3) compreender o acesso ao pós-estudo.

### **1.1 Expatriação e terceirização de ensaios clínicos**

Em nome da ciência, muitos indivíduos que participaram de estudos clínicos sofreram, principalmente quando se é recordada as experimentações científicas

desenvolvidas no último século, realizadas com poucos padrões éticos (BITENCOURT *et al.*, 2007). Experimentos invasivos realizados em guerras, pesquisas com indivíduos com infecções sexualmente transmissíveis, procedimentos clínicos em indivíduos que fugiam da normatividade física e psíquica, entre outros, são exemplos dessas práticas abusivas de experimentações.

Essas questões alusivas aos abusos impetrados nos participantes de estudos científicos promoveram a necessidade de reflexão sobre um arcabouço normativo que desse uma guarnição ética. Embora as questões evidenciadas em processos experimentais envolvendo seres humanos demonstrem o objetivo da produção do conhecimento para melhorar a vida humana (DINIZ *et al.*, 2008), percebe-se a necessidade dos cuidados em relação aos problemas éticos que emergem quando o indivíduo é submetido à experimentação, especialmente quando os valores da ciência e da sociedade conflitam com os interesses dos indivíduos submetidos aos estudos (SARDENBERG, 1999).

O avanço biomédico está intimamente ligado aos experimentos com seres humanos, em prol da busca por novos procedimentos terapêuticos ou métodos de diagnóstico. Neste sentido, o processo de produção, desenvolvimento, fornecimento de medicamentos e tecnologias trilham o mesmo caminho, de mãos dadas aos interesses capitalistas. Enquanto este modelo for seguido, e os interesses dos indivíduos e da coletividade colapsarem ao interesse econômico, a indústria da saúde seguirá tendo interesse em recrutar participantes de países periféricos, incluindo a América Latina (HOMEDES; UGALDE, 2012; PETRYNA, 2009). A razão principal dessa expatriação dos ensaios clínicos randomizados se dá frente ao seu próprio benefício econômico, pois se recrutam participantes mais facilmente e assim se concluem pesquisas de forma mais rápida (HOMEDES; UGALDE, 2012; PETRYNA, 2009).

Levando em consideração este panorama global, os ensaios clínicos têm sido expatriados e terceirizados. A expatriação refere-se à transferência de ensaios clínicos para países que não são de origem da indústria em questão, normalmente países periféricos. E a terceirização trata de passar para empresas específicas parte do processo da pesquisa, tais como a coleta de dados, a submissão aos CEPs dos países anfitriões do estudo, como, por exemplo, as *Contract Research Organizations* (CROs) (PETRYNA, 2009).

Para que os ensaios clínicos ocorram, a infraestrutura, os profissionais capacitados em pesquisa clínica e os participantes voluntariados são requisitos fundamentais, além de todo o marco regulatório que estabelece os parâmetros necessários para o decorrer da pesquisa (GOMES *et al.*, 2012; PIERONI *et al.*, 2009). Para que isso ocorra muitas indústrias farmacêuticas adotam o que se denomina movimento em direção aos países emergentes – internacionalização. Atualmente um dos reflexos mais notáveis dessas influências, está relacionado ao interesse de governos de países desenvolvidos e a própria indústria farmacêutica no impulso da investigação biomédica em países em desenvolvimento, com menores recursos, como o Brasil. Esta sistematização que ocorre a nível global busca participantes de pesquisa nos países periféricos que satisfaça as necessidades de registro de novas intervenções médicas, que de certa forma vem aumentando constantemente (PETRYNA, 2009).

Vale ressaltar que a contextualização da regulamentação da ética em ensaios clínicos com seres humanos mostra que a criação das diretrizes éticas não diz respeito apenas aos consensos para proteção dos participantes e a garantia de estudos com relevância científica e social. Na verdade, a regulamentação, como se pode constatar, é o resultado de embates políticos entre países periféricos, buscando a defesa das populações vulneráveis, como por exemplo, o Brasil, e países centrais, como os Estados Unidos da América (USA), que visam consolidar seus modos de domínio econômico, agora na forma de pesquisas na área de saúde. Contudo, mesmo com o aumento de normativas que emanam princípios éticos para pesquisas envolvendo seres humanos no mundo e no Brasil, acredita-se que há fragilidades em avaliação em termos éticos de pesquisas clínicas patrocinadas por indústrias, empresas ou outros organismos estrangeiros e realizados em países de médio ou pouco recursos, como é o caso do Brasil (PETRYNA, 2009).

Atualmente, o Brasil é um dos três países emergentes mais procurados frente a expatriação para a realização de ensaios clínicos, junto da Índia e a Rússia, atraindo um número significativo de pesquisas (VIRK, 2010).

A realidade é que a indústria farmacêutica internacional busca, especialmente através das CROs, centros de pesquisa no Brasil que possam recrutar indivíduos para participarem de ensaios clínicos. A pergunta que bioeticistas e críticos fazem é: que benefícios obtêm a população de países latino-americanos das indústrias de países ricos quando aceitam participar de ensaios clínicos? (HOMEDES; UGALDE, 2012).

## 1.2 Pesquisas clínicas sobre doenças raras

Para que um novo insumo farmacoterapêutico seja aprovado por órgãos competentes Estaduais e chegue ao mercado, um longo e convencional processo é exigido. Este processo demanda uma série de estudos, etapas e investimentos. Em meio a este processo estão os indivíduos que necessitam deste aparato auxiliador na busca pela cura ou tratamento das enfermidades mecânicas, físicas e psíquicas promovidas pelas patologias que os atingem. São estes indivíduos que dependem do interesse da indústria farmacêutica e da pesquisa científica em reorientar e desenvolver formas de tratamento.

Considerando o panorama atual frente a expatriação e terceirização de ensaios clínicos, apresenta-se a pesquisa clínica sobre doenças raras. Doenças raras são consideradas condições anormais que englobam danos ou alterações no bem-estar de um indivíduo. Como o próprio nome indica sua frequência nas populações é reduzida, e isso é um fator debilitante para seu reconhecimento, diagnóstico e tratamento. Cerca de 80% das doenças raras reconhecidas mundialmente possuem origem genética, e o restante seria resultado de infeções provocadas por vírus e bactérias (CASTELLÓ *et al.*, 2000; FEDERHEN *et al.*, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) e o MS do Brasil definem como 'raras' as doenças que afetam 65 pessoas a cada 100 mil ou 1,3 pessoa a cada duas mil. No Brasil cerca de 13 milhões de possuem algum tipo das oito mil doenças raras catalogadas (FEDERHEN *et al.*, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Algumas doenças raras acometem um número muito menor de pacientes - 1 paciente a cada cinquenta mil pessoas, e são definidas como muito raras, ultrarraras ou superaras (SILVA; SOUSA, 2015).

Muitos dos fármacos utilizados como terapia e manutenção do tratamento desses indivíduos são conhecidos comumente como drogas órfãs. Essa denominação refere-se a fármacos que podem ser úteis nesses casos, mas que ainda não contam com regularizações, o que acarreta sua dificuldade de desenvolvimento e produção (SOUZA *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de fármacos para tratamento de doenças raras e a produção de medicamentos órfãos, são fragilizados em consequência do desinteresse da indústria, e pela característica que o denomina - a baixa frequência em indivíduos.

Quando o desenvolvimento é eficiente, a indústria lança mão de artifícios que afetam diretamente quem necessita - o alto custo para acesso, o uso de população vulnerável e a fragilidade na garantia de acesso pós-estudo clínico. Essas dificuldades estão enraizadas dentro de um sistema de pesquisa clínica que considera principalmente o investimento e o retorno de capital sobre suas inovações. Em contrapartida, a intencionalidade das pesquisas com doenças raras deveria estar pautada sobre a busca de benefícios aos participantes. Oportunizando o acesso a tecnologias, a tratamentos que não são regulamentados (público ou privados) e auxiliando sua condição médica (DAINESI; GOLDBAUM, 2012).

A produção de medicamentos para doenças raras deve ser vista como uma questão do Estado, porém é perceptível que, na falta do Estado, a ótica capitalista e mercadológica desta prática emerge e se impõe. Frente às especificidades das doenças raras e ultrarraras que acometem uma pequena parcela da população, somado às forças que tendem a minimizar o papel do Estado e maximizar o mercado de saúde, este mercado farmacêutico de consumo enxuto, apresenta conflitos éticos que evidenciam o colapso dos interesses públicos frente aos privados.

### **1.3 O acesso no pós-estudo clínico**

A corrida global por ensaios clínicos observada nas últimas quatro décadas é excêntrica. Pois enquanto a indústria alavancou o avanço científico com descobertas, desenvolvimento e produção de insumos para área médica, outras questões relativas a má conduta científica foram evidenciadas, o conflito de interesse, desrespeito a princípios éticos, a falha relativa a regra do consentimento informado, respeito a autonomia, acesso ao pós-estudo clínico, dentre outros (DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

A preocupação relacionada a continuidade do tratamento com medicamentos em investigação após a conclusão de uma pesquisa científica, iniciou na década de 1980. Nesse período os ensaios clínicos relacionados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) eram recorrentes, porém a condução, seleção de participantes e manejo pós-estudo eram preocupantes (CAMARGO; TEIXEIRA, 2001; DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

O acesso ao pós-estudo clínico começa a ter seu reconhecimento e inserção nas normativas éticas internacionais a partir da revisão da Declaração de Helsinque

(DH) em Edimburgo, Escócia nos anos 2000. Os documentos internacionais que o Brasil cita em suas Resoluções, notadamente a DH e a *Council for International Ethical Guidelines* (CIOMS), abordam essa temática (FREGNANI *et al.*, 2015; SOUSA; FRANCO; MASSUD FILHO, 2012).

O acesso pós-estudo refere-se à manutenção, para os participantes, inclusive os incluídos no grupo placebo, de todos os benefícios (mesmo não médicos) advindos da pesquisa, o que inclui o tratamento medicamentoso. A significância deste acesso é baseada na responsabilidade ética de continuar recebendo uma intervenção que se mostrou benéfica, pois privá-lo desse direito seria considerado maleficência. Neste caso os participantes estiveram expostos a riscos, procedimentos e questionamentos em prol de um avanço científico. A provisão destes estudos e a garantia, neste caso, da terapia se volta principalmente as populações vulneráveis que estão inseridas majoritariamente em países periféricos - locais onde estes indivíduos se encontram em meio a pobreza, ao analfabetismo, aos recursos escassos, que levam a falta de compreensão das suas garantias e responsabilidades frente aos ensaios clínicos (CAMARGO; TEIXEIRA, 2001; DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

## 2 JUSTIFICATIVA

O universo de pesquisas clínicas conta com atores sociais, multiprofissionais e instituições públicas e privadas, fazendo emergir uma série de conflitos de interesse que necessitam de problematização. Estes conflitos estão intimamente associados a ótica capitalista e a produção de 'produtos de saúde', apesar de que o propósito, talvez maquiado, é a melhoria das condições da vida da população.

O avanço do conhecimento científico e a descoberta de novos insumos farmacoterapêuticos são questões centrais quando relacionados a ótica de mercado capitalista, visto que em prol da ciência, a dignidade humana vem sendo ferida historicamente. Num contexto de indústrias farmacêuticas isto é justificado, quando o vislumbre por lucro a partir de produtos desenvolvidos e a busca por resultados eficientes em curto espaço de tempo, acabam negligenciando pesquisas e seus participantes. Em razão destas premissas o campo discutido primariamente neste projeto é o da ética em pesquisa.

A ética em pesquisa envolvendo ensaios clínicos com seres humanos vem sendo discutida nos últimos anos com maior intensidade, relacionando-se principalmente à prática em saúde e, conseqüentemente, à área farmacêutica, na qual estou pessoalmente inserido. As questões éticas nessa área são vivenciadas diariamente, entre elas defronta-se o entendimento da saúde enquanto direito (BRASIL, 1988) numa sociedade que a utiliza como mercadoria.

Medicamentos são insumos essenciais de saúde, portanto também são considerados um direito da população brasileira. Porém, com a concomitância dos serviços de saúde público e privado no SUS, as indústrias farmacêuticas privadas e as grandes redes de farmácia comercial são uma realidade.

Dessa forma, a presença de entidades privadas na saúde faz com que os ensaios clínicos (os quais objetivam comprovar a eficácia, qualidade e segurança de medicamentos) sejam conduzidos por necessidades também privadas, sejam elas nacionais ou internacionais, proporcionando aos participantes perspectivas de vulnerabilidade frente ao desenrolar do estudo, de modo a gerar situações em que, países periféricos como o Brasil, recebam pesquisas clínicas promovidas por empresas de outros países. Tais circunstâncias pressupõem uma disparidade, podendo ocasionar mais conflitos éticos, relacionados com cenários de exploração.

Por outro lado, também pode ser benéfica para estes países, quando o estudo busca métodos terapêuticos que visem solucionar problemas prioritários do país anfitrião.

O motivo central que esboça este projeto se volta ao princípio de fornecimento de medicação pós-estudo, que é debilitado (SCHLEMPER JUNIOR, 2007; SCHLEMPER JUNIOR; ALBUQUERQUE, 2016). Este princípio está relacionado a necessidade de aprimorar a proteção dos participantes dos ensaios clínicos. O recorte estabelecido está delineado sobre a ótica de pesquisas por participantes com doenças raras. Das justificativas, percebe-se este conjunto de doenças como 'desinteressantes' para a indústria, visto que afetam uma parcela reduzida de indivíduos (formando um mercado restrito), os investimentos necessários demandam significativo capital e usualmente estão relacionados a condições crônicas.

Uma avaliação aprofundada sobre o acesso pós-estudo, que designa a continuidade do tratar, sob indivíduos submetidos a avaliação dos ensaios clínicos de medicamentos, é importante. A obrigatoriedade do acesso pós-estudo passa necessariamente frente as exigências do Sistema CEP/CONEP. Em que pese essa garantia, o Sistema CEP/CONEP tem importância fundamental.

Este estudo é ainda motivado por um ponto de vista pessoal, pois dediquei anos da minha vida ao trabalho com fármacos, pelo processo acadêmico que trilho e pelas minhas formações continuadas. A partir de um ponto de vista científico pois contribuí para futuros estudos e para a reflexão crítica desta temática. E pelo ponto de vista social, visto que trabalha o acesso justo e digno a tratamentos farmacoterapêuticos a participantes de pesquisas, e não obstante, a pertinência deste estudo para os questionamentos e panoramas emergidos através do processo de pesquisa.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Analisar a produção científica acerca do acesso ao medicamento investigacional no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras.

#### **3.2 Objetivos Específicos**

Identificar questões emergentes relacionadas ao acesso aos medicamentos no pós-estudo de pesquisas clínicas no caso de doenças raras.

## 4 REVISÃO DA LITERATURA

“É a teoria que decide o que podemos observar” (Albert Einstein)

A revisão da literatura aqui apresentada refere-se ao levantamento de assuntos do tema pesquisado. O referencial teórico consiste num compilado de conceitos e discussões retiradas da literatura, que servem de base para elucidar e realizar reflexões sobre o tema proposto.

Para que sejam aprofundados os referenciais de análise baseados na ética em pesquisa com seres humanos, acesso ao pós-estudo clínico, doenças raras e ultrarraras sob a ótica da bioética da intervenção e proteção, faz-se necessário um recorte. Permitindo assim a compressão de (1) Marco Contextual (Acesso aos medicamentos em pós-estudos clínicos de doenças raras) e de (2) Marco Conceitual (Bioética).

(1) O marco contextual problematiza aos ensaios clínicos e o acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes com doenças raras. Um apanhado histórico caracteriza a busca milenar por insumos farmacológicos para o tratamento de doenças. Após, descreve-se também como se desenvolveram as indústrias farmacêuticas frente aos ensaios clínicos e o impulsionamento global destes. Identifica-se a questão do princípio do acesso ao pós-estudo na normativa internacional e brasileira. Apresenta-se o sistema CEP/CONEP difundido a nível nacional. Por fim, o campo da ética em pesquisa com seres humanos é evidenciado e seus panoramas internacionais e nacionais apresentados.

(2) O marco conceitual, é iniciado com a significação de moral, ética e bioética. São evidenciadas as terminologias bem como o contexto histórico mundial e nacional, em que a bioética se desenvolveu. Este desenrolar histórico é importante para entender os referenciais de análise que delimitam esta área. Após, são representadas as dimensões bioéticas de interesse deste estudo e os referenciais bioéticos preponderantemente latino-americanos, com enfoque em Bioética da Intervenção, Declaração Universal sobre Bioética e os Direitos Humanos (DUBDH) e a Bioética de Proteção.

## 4.1 Marco Contextual

Aqui se apresenta o mapa contextual que serve de guia para esta pesquisa. Permitindo compreender e situar o objeto de estudo que se debruça sobre acesso a medicamentos no pós-estudo por participantes com doenças raras.

Este quadro gera influência na formulação e elucidação do objetivo geral e específico, fornecendo características particulares para cada um. Dessa forma, é possível identificar o meio em que essa pesquisa se desenvolve.

Para facilitar a leitura e compreensão - desde a síntese do fornecimento de medicamentos até a busca pelo acesso ao pós-estudo clínico com enfoque em doenças raras e ultrarraras - este marco contextual será dividido em oito categorias:

*Fármacos:* (1) A busca milenar por medicamentos; (2) Globalização e ensaios clínicos; (3) Produção de Medicamentos;

*Doenças raras e ultrarraras:* (4) Conceito de doenças raras/ultrarraras e suas diretrizes (5) Judicialização;

*Contexto de pesquisa:* (6) Acesso ao pós-estudo clínico (7) Sistema CEP/CONEP (8) Ética em pesquisa com seres humanos;

### 4.1.1 A busca milenar por medicamentos

A utilização de plantas e derivados vegetais datam de acordo com vários antropólogos de 2,5 milhões de anos (BROSSE, 1989; CARLINI, 1983), englobam um período chamado de pré-científico. Nesse recorte histórico a caça se apresenta escassa e os indivíduos iniciam processos conhecidos como a manutenção do cultivo de alimentos e a domesticação de animais. A partir destes processos as sociedades começaram a se desenvolver, nichos sociais complexos se desenrolaram e junto a todo esse padrão de crescimento o número de doenças majoraram, em consequência, a necessidade de tratá-las emergiu (DIAS, 2005).

Nesse aparato histórico os conceitos terapêuticos se entrelaçam sob a ótica de diversas crenças e moldes sociodemográficos nas sociedades autóctones. Desde as práticas dos povos primitivos de tradição milenar, do saber cunhado principalmente por gregos e egípcios na antiguidade clássica, do surgimento da alquimia, das teorias científicas fundamentadas na idade média até o período contemporâneo.

Hipócrates foi responsável por dar um enfoque inovador aos métodos curativos quando organizou os grupos de medicamentos, dividindo-os em narcóticos, febrífugos e purgantes. Galeno foi o primeiro grande observador científico dos fenômenos biológicos e dos seus mais de trezentos tratados efetuados, sendo considerado o 'Pai da Farmácia' (PITA, 2000).

Grande parte dos medicamentos produzidos há mais de duzentos anos ainda tinham um aspecto em comum - sua origem natural. Esse fator acrescido da tecnologia ainda em progresso presente na época não permitia que fossem elucidados aspectos químicos ligados à sua estrutura, bem como a sua natureza (LAPORTE; TOGNONI; ROSENFELD, 1989). Em contrapartida progressista na sociedade contemporânea os medicamentos modernos lançados a luz da ciência estão desenvolvidos ou em fases de desenvolvimento, alicerçados sob o uso de tecnologias mais avançadas que rebuscam a ressignificação do tratar e da cura de doenças que afligem a humanidade. Essa busca que se iniciou num período tão longínquo continua instigando a comunidade leiga e incentivando a comunidade científica.

Essa investigação terapêutica tão difusa na sociedade contemporânea efetivaram transições, mudanças de tendências e perspectivas em índices epidemiológicos - como a redução das taxas de mortalidade (BARROS *et al.*, 2010), a elevação da expectativa de vida (BELON; BARROS, 2011; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2014) e à erradicação de determinadas doenças (FENNER, 1985; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Para que estas resultantes fossem factíveis, a indústria farmacêutica foi vital, capitalizando, investigando e desenvolvendo novos medicamentos. Portanto essas indústrias detêm um dinamismo que migra entre cada uma, porém compartilham ambientes regulatórios, de política social e de política econômica, capazes até de organizar serviços de saúde (FRENKEL *et al.*, 1978).

Grande parte das indústrias presentes a nível mundial surgiram entre os dois últimos séculos o que levou a uma busca incessante por novas tecnologias que propiciassem a produção de medicamentos. Neste processo o intuito era o mesmo: aliar o elevado grau tecnológico sobre arquétipos de síntese química de moléculas orgânicas, farmacologia e biotecnologia, produzindo uma obra-prima da ciência moderna. Teoricamente isso é auspicioso, porém os fármacos são fabricados e comercializados após o desenrolar de descobertas, pesquisas e testes, ou seja, uma

longa jornada é exigida, onde desprende-se tempo e investimentos necessários para ofertar algo inovador e terapeuticamente eficaz a população.

#### 4.1.2 Globalização e ensaios clínicos

A configuração do mundo baseado num enredo global é um acontecimento de extrema importância para os mais variados tipos de ciência. A globalização emerge como um momento de transformação mundial, conduzida por um delineamento que expressa as complexas relações interpaíses, à polarização e o estabelecimento de vínculos entre estrelas da sociedade internacional (SANTOS, 1997).

Uma das percepções observadas no meio científico atrelado ao efeito da globalização é a expansão da pesquisa clínica, que se dá num ambiente sedento pelo desenvolvimento de novas tecnologias. Mas é um engano afirmar que, somente por um artifício científico essa atividade se tornou pioneira, realizar ensaios clínicos é uma decisão política e econômica árdua e a expansão deste processo dá uma certa ressignificação em como participa o setor público e privado nesse aparato biomédico.

Essa sede global pela busca do novo, pelas benesses promovidas pela tecnologia, entre outros fatores, galga espaço para a realização de ensaios com seres humanos. Esse processo contribuiu significativamente para o entendimento e a efetividade do tratamento de patologias, por isso é vital para o progresso da prática clínica. A pesquisa clínica é importante, pois objetiva responder questões ainda semiabertas e gerar conhecimento a partir disso, o que traz benefícios (GALLIN; OGNIBENE, 2007; KIM, 2012;).

Os ensaios clínicos que envolvem seres humanos são complexos. Portanto a obtenção de um entendimento global sobre seus objetivos, funcionalidades e legados tem uma importância que ultrapassa barreiras científicas, abarcando o aspecto social.

Designa-se um ensaio clínico um estudo que objetiva avaliar a eficácia e segurança de uma determinada intervenção terapêutica, seja ela medicamentosa ou não farmacológica. De forma mais ampla este processo é responsável por investigações totais e parciais em seres humanos visando a descoberta ou verificação dos efeitos clínicos, farmacológicos, reações adversas, farmacodinâmicos, farmacocinéticos (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) de um produto posto em investigação, objetivando verificar sua segurança e eficácia (LOBO, 2012).

Desse desdobramento de conceitos e resultantes, é perceptível que os ensaios clínicos são uma ferramenta útil a sociedade, desde que respeitem e atendam a necessidade da população, é neste limiar que se debruça a ética em pesquisa envolvendo ensaios clínicos com seres humanos, discutida nos últimos anos com maior intensidade.

Historicamente o advento experimental e inescrupuloso da Segunda Guerra Mundial levou a elaboração do Código de Nuremberg. Esse código foi o primeiro documento internacional que abordou a ética em pesquisa com seres humanos. Entretanto, apesar do seu predicado internacional, esse documento não intimidou grandes potências de continuar a realizar experimentações que ultrapassam barreiras éticas (ARAÚJO, 2012). Neste momento da história era evidenciada uma reduzida eficiência tramitando sobre os preceitos bioéticos, mesmo com as informações e escândalos mundiais que sucederam os ensaios clínicos nos primeiros cinquenta anos do século XX. Balizado a estes fatos surgem documentos em meados da década de sessenta/setenta, a DH e o Relatório de Belmont. A DH foi elaborado pela Associação Médica Mundial (AMM), este documento sofreu inúmeras alterações no decorrer dos anos que sucederam sua publicação, que são encaradas como esforços para mudar sua essência democrática e equânime, que de certa forma representa o exercício do fundamentalismo econômico por parte dos países ricos o que segundo Garrafa e Prado (2001), proporciona um inevitável imperialismo ético. O relatório de Belmont estabelecia parâmetros para as pesquisas, objetivando identificar princípios éticos básicos que possam nortear pesquisas envolvendo seres humanos e desenvolver procedimentos que garantam que a pesquisa seja realmente administrada sob a égide de tais princípios (HOMEDES; UGALDE, 2014).

Em sua última versão a DH, revela que a instrução normativa internacional de referência no campo de pesquisas clínicas demonstra um duplo *standart* ético ou um duplo padrão ético, um tema delicado que traduz e expõe comprometimentos éticos na pesquisa de ponta. Essa problemática, permite que estudos que eram proeminentemente negados em países ricos fossem delineados por pesquisadores e instituições desses mesmos países e acabassem por se realizar em países pobres, com poucos recursos, eufemisticamente designados como países em desenvolvimento (HELLMANN *et al.*, 2014; HELLMANN; SCHLEMPER JÚNIOR; CAPONI, 2014). De maneira geral, ocorre a preservação dos rigores da DH nos países centrais e seu abrandamento nos países periféricos.

Especificamente a crescente globalização vem proporcionando a chegada de mais pesquisas, mais investimentos para nações que possuem normalmente elevado desenvolvimento econômico e social, e a soma disso se reflete na necessidade de se obter um maior recrutamento de participantes na pesquisa biomédica. Tanto a DH (1975) e quanto o Relatório Belmont (1978) criaram instâncias contidas em documentos declaratórios a fim de regular os aspectos éticos de que envolvem seres humanos em ensaios clínicos promovidos pelo aparato global (HOMEDES; UGALDE, 2014).

#### 4.1.3 Produção de medicamentos

A indústria farmacêutica, tão imponente, lança de artifícios para pesquisar, produzir e divulgar novos medicamentos. O questionamento atual diz respeito a lógica e a forma em que esse processo é conduzido, já que os medicamentos parecem com o passar do tempo perderem seu propósito sanitário e serem conduzidos a uma ótica mercadológica (WILLIAMS; MARTIN; GABE, 2011). Essa discussão permeia a algumas décadas, Segundo Ivan Illich (1975, p. 6) “a empresa médica ameaça a saúde, aliena os meios de tratamento e ainda impõe um monopólio profissional que limita o compartilhamento do saber científico”.

Atualmente as indústrias de medicamentos apoiam-se em critérios que resumidamente conversam entre si, sobre produção, demanda e a capacidade financeira que estreita essa produção, ou seja, geração de capital. Caso alguns desses critérios num cenário de produção de fármacos seja desprezado, sua manufatura será prejudicada em algum ponto de intersecção do processo.

[...] o desrespeito moralmente repugnante por vidas é a norma, as vidas são dispensáveis em prol do lucro a ser obtido por essas empresas, ao que não representa a exceção, mas, sim, a norma de suas condutas. (GOTZSCHE, 2016, p. 36).

Linstead, Maréchal e Griffin (2014) lançam um olhar sobre a indústria farmacêutica baseado em duas definições: *bright side* e *dark side* da indústria. Diante da nomenclatura racista quando realizada tradução das definições, cabe designá-los como o lado brilhante e não brilhante da indústria farmacêutica. Enquanto o lado brilhante está pautado sobre a revisão sistemática de drogas inovadoras e o processo de cura, o lado não brilhante diz respeito a especificidade desse benefício, pois apesar

de fornecer um regalo social pode se defrontar com situações que desviem seu papel inicial, através de condutas que fogem da legalidade.

Não há como negar as benesses resultantes do desenvolvimento e produção de medicamentos utilizados para tratar patologias as quais as populações estão expostas. Infelizmente as companhias do setor, no decorrer dos processos de operacionalização destes fármacos produzem efeitos prejudiciais, principalmente a participantes de ensaios clínicos. As facetas deste lado perverso da indústria farmacêutica ficam mais claras quando o debate envolve o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras e ultrarraras que é a temática abordada nesta pesquisa, mas também em inúmeros outros exemplos podem ser observadas: como a utilização de cobaias humanas em experimentos, a realização de procedimentos fraudulentos ou que ultrapassam questões éticas, a medicalização tratada como bem de consumo e provedor de capital, entre outros (LINSTEAD; MARÉCHAL; GRIFFIN, 2014).

Como já mencionado anteriormente os processos de globalização estão intrínsecos as nossas vidas. As marcas deste processo são inerentes a sociedade contemporânea, atingindo proporções que transitam entre o meio social, econômico, político e biopolítico.

Dessa forma este processo é responsável também pelos avanços tecnocientíficos que permitem a realização dos ensaios clínicos com seres humanos. Estes ensaios suportam questões de diversas origens e neste trabalho são fundamentadas a partir da relação da continuidade de um tratamento com medicamentos em investigação após a conclusão de um ensaio clínico, aqui compreendido como pós-estudo.

A continuidade do cuidado tem fundamento na responsabilidade ética e as discussões sobre sua importância se debruça internacionalmente há praticamente quatro décadas. Dessa forma entende-se que indivíduos voluntariados que participam de ensaios clínicos, submetem-se a riscos, procedimentos em benefício de um desenvolvimento científico. Parece muito clara a necessidade de dar continuidade a este processo de cuidado, mas nem sempre isto é garantido.

O movimento em direção aos países emergentes ou mais conhecido como internacionalização evidencia essa dicotomia das indústrias farmacêuticas. Aonde populações vulneráveis (pobres, analfabetas, com escassez de recursos, acesso a serviços de saúde defasados, com compreensão do ensaio clínico restrita ao teste

clínico que se submete, entre outros) acabam não dispondo desse processo tão importante que é o pós-estudo (PETRYNA, 2009). Resumidamente a continuidade do método terapêutico com medicamentos investigativos tem sua discussão consolidada internacionalmente, porém os locais aonde isso se sucede são em países periféricos, aonde a vulnerabilidade dos indivíduos participantes é mais elevada.

A lógica de subversão frente a países periféricos no mundo globalizado continua a todo vapor, pode ser explicada pela inexistência da legislação desses países, mas não é justificável quando relacionada ao compromisso ético. Portanto é papel dos pesquisadores avaliarem ponderarem os benefícios da continuidade do tratamento a que são expostos indivíduos em ensaios clínicos, levando em consideração a eficácia e segurança insumos pesquisados.

Arraigadas à discussão do acesso pós-estudo estão as doenças raras. Como já esmiuçado no marco teórico deste trabalho o interesse a respeito de doenças raras no século passado era reduzido e a interpretação de que esse conjunto de patologias estabelecem um problema de saúde pública foi evidenciada a nível mundial. Essa importância é significativa e abarca sobre todo o domínio das pesquisas clínicas, e na conseqüente proteção dos indivíduos que se submetem as pesquisas, em um revolvimento na busca de medicamentos singulares no tratamento de doenças raras num plano dicotômico frente a uma indústria farmacêutica interessada num prospecto lucrativo e comercial.

O meio científico começa a reagir em busca de marcos teóricos e experimentais relacionados ao desenvolvimento de insumos para o tratamento de doenças raras, além de medidas não farmacológicas capazes de auxiliar nesta terapêutica. Na Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos: da teoria à prática, a Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (UNESCO) reitera a necessidade das nações estimularem estudos para a identificação, prevenção envolvidos na terapêutica de doenças causadas ou influenciadas por fatores genéticos, particularmente as doenças raras (UNESCO, 1997).

O fato é que incitar pesquisa, experimentar e desenvolver medicamentos para doenças raras não são instigantes o suficiente e nem prioridade para a indústria de produção de medicamentos (DALLARI, 2015). O incentivo da indústria fica claro quando ele, de fato, realmente existe sobre doenças prevalentes e bem elucidadas em contrapartida a um incentivo nebuloso frente a um conjunto de doenças que afetam

apenas uma parcela mínima da população (RICHTER *et al.*, 2015), mas que não deixa de ser significativa e um desafio para a saúde pública. Afinal, a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos deveria ser eficiente em ambas as trajetórias.

O retorno financeiro propiciado pelo investimento de pesquisa e desenvolvimento de medicamentos, (a) explica o fato dos insumos, pesquisas e técnicas utilizadas para a elaboração dessas drogas serem normalmente suprimidas: frente a um sistema de consumo desenfreado de terapias já elucidadas, rentáveis e ofertadas a maior parte da população; (b) explica também o exacerbado valor cobrado por estas indústrias quando dispostas a sistematizarem a experimentação de drogas ou produção de drogas órfãs em todas suas intersecções; (c) relaciona-se a disposição destes medicamentos em sua integralidade a participantes expostos a ensaios clínicos promovidos para elucidação científica destas doenças, um dilema ético vivenciado por indústrias e centros de tratamento de doenças raras (KONTOGHORGHE *et al.*, 2014).

Esmiuçando os aspectos visionários, experimentais e de custo a respeito do desenvolvimento de drogas no tratamento de doenças raras, fica evidente a necessidade da obtenção desses insumos. Porém os artifícios lançados pela indústria, sejam financeiros ou éticos são frequentes, e isso é preocupante. Lamentavelmente o paradigma ainda persiste: o estudo relativo as doenças raras têm sua limitação observada pela sua principal característica, a sua baixa frequência na população.

#### 4.1.4 Doenças raras e ultrarraras

O interesse a respeito de doenças raras no século passado era reduzido. Apenas uma pequena parcela da população e um círculo de profissionais engajados mostravam-se preocupados com o desenrolar das manifestações clínicas e sociais destas doenças. A interpretação de que esse conjunto de patologias estabelecem um problema de saúde pública foi rebuscada a nível mundial, e somente na década de 1980 se efetiva. Visando em sua grande maioria a garantia de acesso a fármacos, aos procedimentos de pesquisas clínicas, ao manejo de pacientes, entre outras diretrizes.

Os USA foi pioneiro na garantia do direito de acesso a medicamentos por indivíduos com doenças raras e fomentou a *Orphan Drug Act* – Lei de incentivo ao Desenvolvimento de Drogas Órfãs promulgada em 1983. Posteriormente adotado pelo Japão – *Orphan Drug Regulation Min. Health, Labour & Welfare* em 1993, pela

Austrália – *Orphan Drugs Program* em 1997, pelo parlamento europeu – Regimento 141/2000 da Agência Europeia de Medicamentos. No Brasil as discussões a respeito da necessidade de inclusão de programas que beneficiassem esses pacientes começaram a ser fomentadas apenas no século XXI (PARRA, 2015).

Doenças raras também conhecidas como doenças órfãs, são um grupo de patologias que afetam uma pequena porcentagem da população, e para tratá-las são utilizados fármacos extremamente especializados designados medicamentos órfãos (LONDON, 2012).

Segundo a Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa do Brasil (INTERFARMA) (2018), as doenças raras acometem cerca de 420 milhões de pessoas no Mundo, isso é cerca de 6% da população mundial. Cerca de 3/4 das doenças raras prevalentes atingem crianças e jovens, e somente 20% delas possuem uma origem extrínseca (infecciosa), normalmente possuem origem genética. Esta mesma Associação afirma que dentre os casos diagnosticados 95% dos enfermos utiliza de artifícios paliativos para tratá-las, 3% recorrem a tratamentos de complexidade terciária e apenas 2% acessam medicamentos órfãos capazes de regridir a evolução da doença. Atualmente, cerca de 13 milhões de brasileiros convivem com doenças raras. Por muito tempo esse grupo de patologias foram negligenciadas e hoje precisam ser elucidadas, via diretrizes que fomentem estratégias para um tratamento pertinente.

Cerca de 95% das doenças raras não possuem tratamento e dependem de um enlace de cuidados paliativos que garantam ou melhorem a qualidade de vida dos pacientes. No outro lado da moeda está uma pequena porcentagem das doenças raras que dispõe de tratamentos medicamentosos capazes de interferir na sua progressão, os medicamentos órfãos como citado acima, porém seu custo elevado tem exigido dos governos decisões políticas e procedimentos específicos para garantir seu fornecimento contínuo (LONDON, 2012). Importante salientar que quando se trata deste tema não existe uma unanimidade em relação ao seu conceito.

Grande parte delas tem origem genética, sendo expressas durante toda a vida, mesmo que os sintomas não aparecem frequentemente ou permaneçam latentes. O diagnóstico dessas patologias é complicado pois pode ser confundido com alguma doença ostensiva, causando elevado sofrimento clínico e psicossocial aos afetados, bem como para suas famílias (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

O MS considera doença rara aquelas que afetam 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos (BRASIL, 2014). Embora não haja uma definição teórica estabelecida para doenças ultrarraras, esta subcategoria foi introduzida pelo *National Institute for drugs with indications for diseases*, e é indicada em doenças que possuem prevalência <1 por 50.000 pessoas.

A elaboração das Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no SUS foi uma ação do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET) da Coordenação de Média e Alta Complexidade (CGMAC), na qual participaram representantes do MS, de Sociedades/Especialistas e Associações de Apoio às Pessoas com Doenças Raras.

A Portaria 199/14 estabelece a definição de doenças raras além de utilizar os dados referente as enfermidades sugerida pela OMS (65 pessoas a cada 100 mil habitantes), objetiva: garantir a universalidade, a integralidade e a equidade das ações e serviços de saúde em relação às pessoas com doenças raras, com consequente redução da morbidade e mortalidade; Estabelecer as diretrizes de cuidado às pessoas com doenças raras em todos os níveis de atenção do SUS; Proporcionar a atenção integral à saúde das pessoas com doença rara na Rede de Atenção à Saúde (RAS); Ampliar o acesso universal e regulado das pessoas com doenças raras na RAS; Garantir às pessoas com doenças raras, em tempo oportuno, acesso aos meios diagnósticos e terapêuticos disponíveis conforme suas necessidades; Qualificar a atenção às pessoas com doenças raras (BRASIL, 2014).

#### 4.1.5 Judicialização

Os indivíduos que aderem a pesquisas clínicas com doenças raras, são legalmente suportados e beneficiados pelos medicamentos do pós-estudo clínico no Brasil. Contudo, chama-se atenção novamente a Resolução CNS 563/17 flexibilizou o acesso pós-estudo no caso de doenças ultrarraras: antes dessa resolução o acesso era irrestrito, por tempo indeterminado e de responsabilidade da indústria e, com ela, a obrigação de manter fornecimento do produto investigacional benéfico aos participantes da pesquisa foi depois dela foi restrito a 5 (cinco) anos, contado a partir da definição do preço em reais na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

No entanto, existe o outro lado da moeda, a dos indivíduos que mesmo respaldados pelas normativas éticas que não obtiverem tal direito, e recorrem a judicialização.

Valores muito elevados são utilizados na pesquisa, desenvolvimento e produção de fármacos, isso torna difícil a compra de um medicamento por meios particulares, e para que essa compra ocorra a judicialização é necessária. Na garantia da saúde como um direito de Estado, abre-se o campo para debates no campo da judicialização.

A justiça é um caminho utilizado comumente para resolver problemas de acesso a saúde no Brasil, e não é diferente na busca por medicamentos que ainda estão sendo postos em estudo, que ainda não possuem registro ou são destinados especificamente para algumas doenças, como as doenças raras e ultrarraras (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2015).

Em 10 anos (2009 a 2018), os gastos do Governo Federal para o cumprimento de decisões judiciais chegaram a R\$ 6 bilhões, uma elevação de 1.083% no período. Em 2018, esses os gastos chegaram ao total de R\$ 1,4 bilhão no âmbito da União (BRASIL, 2019b).

Segundo a INTERFARMA em seu estudo intitulado Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde, em 2016, 10 dos 20 medicamentos que mais obtiveram demandas judiciais estavam relacionados às doenças raras. Este panorama foi intensificado até junho de 2017, quando 13 dos 20 medicamentos mais judicializados eram para doenças raras (ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA, 2018).

A judicialização em primeira mão, parece dar um respaldo e uma forma consequente de inovação no tratamento de um indivíduo. Mas por outro lado, pode ser um procedimento inadequado de distribuição de medicamentos que não possui eficácia comprovada (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2015). No Brasil, 35 tratamentos para doenças raras são cobertos pelo SUS (ARNOLD *et al.*, 2015) e apenas 45 medicamentos considerados 'órfãos' encontram-se registrados para tratamento de aproximadamente 14 doenças raras (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2015).

Falando especificamente de doenças raras e ultrarraras, no Brasil os critérios são pouco claros frente a inclusão de medicamentos órfãos em programas de saúde dentro do SUS. Isso explica talvez a utilização da judicialização para a aquisição desses medicamentos (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2015).

A política direcionada aos medicamentos órfãos no Brasil é apoiada pela Portaria nº 199/2014 do MS que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2014). Dessa forma, ainda que não suficiente, ocorreu uma evolução neste quesito, pois dessa forma os medicamentos a serem disponibilizados devem possuir efetividade clínica comprovada.

#### 4.1.6 Princípio do direito ao acesso ao pós-estudo clínico

Documentos nacionais e internacionais estabelecem atualmente requisitos éticos sobre as pesquisas clínicas e norteiam o desenvolvimento de novos estudos, que tratam do respeito da dignidade da pessoa humana, o consentimento informado, o equilíbrio entre risco e benefício e o próprio acesso a intervenções no pós-estudo clínico (GONORAZKY, 2011). Entretanto, um longo período de consolidação foi necessário para que esses aspectos fossem pautados.

Após as barbáries experimentais que aconteceram na Alemanha foi elaborado em 1947 um documento que continha um conjunto de princípios éticos que regem a pesquisa com seres humanos, denominado Código de Nuremberg. Neste documento o ‘consentimento voluntário’ do ser humano foi apresentado como absolutamente essencial (ALBUQUERQUE, 2013). Contudo, pesquisas clínicas de naturezas éticas contraditórias continuavam a existir neste período. Por este motivo, a AMM elaborou a DH em 1964, que atualizava e complementava este código. A DH é considerada um documento vivo, pois vem sofrendo atualizações de seus princípios desde sua promulgação, tendo sua última revisão datada de 2013 (HELLMANN, 2014).

Outro marco importante ocorreu em 1978, quando foi elaborado nos Estados Unidos o Relatório de Belmont. Documento que prevê os princípios éticos (respeito à pessoa humana – autonomia, a beneficência e a justiça) em todas as pesquisas com seres humanos (GARRAFA; PRADO, 2007).

Além destes documentos, destacam-se, a *Convenção Internacional sobre Direitos Civis e Políticos* (1966) elaborada na Assembleia Geral das Nações Unidas; as *Diretrizes Internacionais para Revisão Ética de Estudos Epidemiológicos* (1991) - (CIOMS/OMS) e as *Diretrizes Éticas Internacionais sobre Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos* (1993) como fortalezas regulatórias que asseguram a dignidade humana frente a pesquisas com seres humanos (GARRAFA; PRADO, 2007).

A garantia dos direitos dos participantes de pesquisas clínicas também circunda a DUBDH (UNESCO, 2005) e a Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos (UNESCO, 1999), que prevê em seu 17.º artigo:

Os Estados devem respeitar e promover a prática da solidariedade para com indivíduos, famílias e grupos da população que estejam particularmente vulneráveis, ou seja, afetados por doença ou deficiência de natureza genética. Devem fomentar, nomeadamente, a investigação sobre a identificação, prevenção e tratamento das doenças de origem genética e influenciadas por fatores genéticos, em particular doenças raras, bem como doenças endêmicas que afetem uma parte considerável da população mundial (UNESCO, 1999).

A fim de não desamparar quem participou e correu riscos frente aos estudos que foram expostos, surgem as normativas que passam a garantir benefícios aos participantes de pesquisas. Especificamente, tratando-se do acesso pós-estudo – enquanto princípio ético – a DH historicamente esmiúça esta temática, a alçando para um amplo debate internacional (HELLMANN, 2014).

A introdução da garantia do acesso pós-estudo na DH foi importante para garantir esse direito aos pacientes, especialmente pelo fato de que esta Declaração influencia nas formulações de leis e resoluções dos países. A revisão da DH em Edimburgo, Escócia (2000) desdobrou a problemática do placebo em duas situações, um deles diz respeito à utilização do placebo propriamente dito, o outro se refere ao acesso a medicamentos no pós-estudo. Como descreve a DH revisada em 2000: sobre os 'Princípios adicionais para pesquisa clínica combinada a cuidados médico' e enfatiza que "Na conclusão do estudo, todo paciente colocado no estudo deve ter o acesso assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados, identificados pelo estudo." (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2000, não paginado).

Quanto a esta última temática, o FDA, as indústrias farmacêuticas, as CROs, começaram a criticar tal princípio, o que levou a AMM a realizar uma nota de esclarecimento, em 2004, abrangendo a obrigatoriedade de acesso pós-estudo a intervenções que se mostrassem benéficas (HELLMANN, 2014). Tal inserção gerou intensa reação em contrário que culminou com a mudança da redação ocorrida na revisão de 2008.

A DH foi novamente revisada, dessa vez em Seul, Coreia do Sul (2008), e em seu item 33 informa que após conclusão dos estudos os participantes nele incluídos

terão acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados adequados ou benefícios (JORNAL DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2008). O enunciado 14, no capítulo dos 'Princípios para todas as pesquisas médicas', foi incluída a seguinte frase: "O protocolo deve descrever acordos para os sujeitos de investigação ter acesso pós-estudo às intervenções identificadas como benéficas ou acesso a outro cuidado ou benefício apropriado." (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2008, não paginado). Segundo Lorenzo e Garrafa (2009) a modificação:

[...] substitui a inegociável exigência anterior de que os sujeitos de pesquisa tivessem direito aos benefícios gerados pelo experimento, por uma nova descrição de acordos que agora podem incluir também benefícios secundários não diretamente relacionados aos resultados obtidos.

A última revisão deste documento, ocorreu em Fortaleza, Brasil (2013) por ocasião da Assembleia Geral da AMM, que culminou na adesão de sua sétima revisão. O parágrafo que tratava pós-estudo foi modificado para o atual parágrafo 34 onde enfatiza a necessidade anterior de (patrocinadores, governos de países anfitriões e pesquisadores) fazer provisões para o acesso pós-ensaio aos participantes em sua totalidade, que precisem de uma intervenção identificada como benéfica no estudo (PASSINI, PINHEIRO, MONTAGNER, 2018).

Segundo Vaz e Hellmann (2017, não paginado):

Uma mudança potencialmente emblemática, que tem passado despercebido nas publicações internacionais que abordam o APE, foi o título do princípio que passou de 'Acesso Pós-estudo' conforme grafia na DH de 2008, para 'Provisões Pós-estudo' como aparece no texto aprovado em 2013. [...] Ao abrir brechas para negociações quanto ao acesso pós-estudo, mantém-se fragilizada a proteção dos sujeitos participantes em pesquisas clínicas, sobretudo das populações vulneráveis de países periféricos.

Os documentos internacionais que o Brasil cita em suas Resoluções, notadamente a DH e a CIOMS, preveem esse mecanismo de orientação do acesso no pós-estudo (FREGNANI *et al.*, 2015; SOUSA; FRANCO; MASSUD FILHO, 2012).

A DH é um documento que foi um marco balizador nas normativas éticas brasileiras, demonstrando a preocupação com os direitos do participante de pesquisa frente aos objetivos científicos, durante ou após um ensaio clínico (NAUD, 2019). Contudo, atualmente a última versão da DH, datada de 2013, não se aplica à realidade em pesquisa no Brasil visto que o país não menciona esta última versão em seus

documentos oficiais, notadamente por discordar das posições assumidas frente ao uso do placebo e ao acesso no pós-estudo.

No âmbito brasileiro a evolução das regulamentações acerca do acesso pós-estudo inicia com a Resolução CNS 196/96, complementada com a Resolução CNS 251/97 que trata especificamente sobre pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos (BRASIL, 1996, 1997).

A Resolução CNS/MS nº 196/96 enfatiza que:

III.3 - A pesquisa em qualquer área do conhecimento, envolvendo seres humanos deverá observar as seguintes exigências:  
[...] para assegurar aos sujeitos da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa. (BRASIL, 1996, não paginado).

O Sistema CEP/CONEP, criado pela Resolução 196/96 do CNS/MS, é responsável por avaliar a eticidade das pesquisas com seres humanos (BRASIL, 1996). Ele representa avanços, especialmente por fazer parte do arcabouço de controle social do SUS, mas também enfrenta grandes desafios. Dentre os desafios, a garantia do acesso aos medicamentos e intervenções provadas como benéficas aos participantes no pós-estudo clínicos.

A Resolução CNS/MS nº **251/97** em seu item IV.1.m. cita a necessidade de que “Assegurar **por parte do patrocinador** ou, na sua inexistência, por parte da instituição, pesquisador ou promotor, acesso ao medicamento em teste, caso se comprove sua **superioridade em relação ao tratamento convencional**” (BRASIL, 1997, não paginado, grifo nosso).

Aqui, é importante salientar a partir deste apanhado histórico que ‘internacionalmente’ o princípio do acesso pós-estudo aparece na revisão da DH de 2000, mas, no Brasil ele já está contemplado a partir de 1997.

Atualmente, as diretrizes éticas nacionais para pesquisas envolvendo seres humanos estão definidas na Resolução nº 466/2012 do CNS, homologada pelo MS, e suas complementares vigentes. Elas estabelecem as diretrizes e normas regulamentadoras das pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil.

As diretrizes éticas nacionais para pesquisas envolvendo seres humanos estão definidas por resolutivas, onde o acesso no pós-estudo clínico é pautado. O Brasil não possui legislação sobre fornecimento pós-estudo clínico para doenças raras. A

legislação que abrange a temática do pós-estudo clínico, de forma ampla, é a Resolução CNS 466/12, itens III.2n e III.3.d:

d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, **por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos** que se demonstraram eficazes:d.1) o acesso também será garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante. (BRASIL, 2012, não paginado, grifo nosso).

Algumas resoluções e portarias complementam esta temática, são elas:

- a) A Resolução RDC nº 38/2013 do MS: aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo (BRASIL, 2013). Esta Resolução foi alterada em outubro de 2019 pela RDC 311/19, que remete a questão do fornecimento de medicamento pós-estudo às Resoluções da CONEP (BRASIL, 2019a).
- b) A Portaria nº 199/2014 do MS que institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS e institui incentivos financeiros de custeio (BRASIL, 2014);
- c) A resolução nº 205/2017 da ANVISA, estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras (BRASIL, 2017a);
- d) A resolução nº 563/2017 do CNS, regulamenta o direito do participante de pesquisa ao acesso pós-estudo em protocolos de pesquisa clínica destinados aos pacientes diagnosticados com doenças ultrarraras (BRASIL, 2017b);

Chama-se a atenção para a Resolução CNS 563/17, do Sistema CEP/CONEP, que, na verdade limitou o direito ao pós-estudo, no caso de doenças ultrarraras. Ela não representou avanços, pelo contrário, foi fruto de uma enorme pressão e influência da indústria e algumas entidades representativas dos pacientes.

A PL 200/15 aprovado no Senado Federal dispõe sobre princípios, diretrizes e regras para a condução de pesquisas clínicas em seres humanos por instituições

públicas ou privadas. A PL 200/15 aprovada pelo Senado tramitou como PL 7082/17 para Câmara de Deputados e aguarda parecer do relator na Comissão de Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC) (BRASIL, 2020). Apesar da redação do artigo 30 iniciar com a garantia do patrocinador de, ao término da pesquisa, o fornecimento gratuito e por tempo indeterminado do medicamento experimental que tenha apresentado maior eficácia terapêutica e relação custo-benefício favorável, o texto elenca seis situações que esse fornecimento pode ser interrompido, dentre elas, "VI - Quando o medicamento estiver sendo fornecido gratuitamente pelo SUS." (BRASIL, 2017c, p. 17).

Notoriamente, a proteção dos participantes de pesquisa no Brasil é muito abrangente, principalmente quando comparada a de outros países. O acesso aos medicamentos no pós-estudo clínico é um exemplo dessa amplitude. Os Projetos de Lei apresentados possuem pretensões que limitam este acesso e propõe principalmente novas resolutivas frente a pesquisa brasileira. Uma grande ameaça ao direito dos participantes de pesquisa quanto ao fornecimento pós-estudo. A disponibilidade comercial do novo medicamento transfere para o participante de pesquisa o ônus de obtê-lo para manter seu tratamento (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2017).

#### 4.1.7 O Sistema CEP/CONEP

Historicamente a regulamentação em território nacional dos ensaios clínicos começa junto de outros movimentos da saúde, que lutavam junto do anseio social medidas que redemocratização o Brasil (DINIZ *et al.*, 2008). A primeira experiência foi designada de Código de Direitos de Saúde das Comunidades em meados da década de 80, definia:

Art. 9 - Todo o conhecimento derivado da investigação deve ser encaminhado às autoridades de saúde competentes, desta forma os resultados serão utilizados por todos. Para que os direitos de saúde das comunidades sejam observados: 1 - Eles devem ser incorporados no Código de Ética Médica do Brasil. No futuro este Código poderá ser capaz de legislar as práticas médicas relativas às comunidades; 2 - Comitês de Ética deverão ser criados nas escolas médicas, hospitais e institutos de pesquisas governamentais e privados; 3 - Comitês de Ética deverão ser criados nas agências brasileiras de fomento e financiamento à pesquisa, tais como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de

Estudos e Projetos (FINEP) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), etc. (CODE OF COMMUNITY HEALTH RIGHTS, 1986, não paginado).

Ao fim da década de 1980 O CNS, propôs as Normas de Pesquisa em Saúde, estabelecendo obrigatoriedade de Comitês de Ética nas instituições de pesquisa na área de saúde e uso do consentimento informado, pela implantação de Resolução 1/88. Infelizmente apesar dos esforços para o impacto desejado com as normas estabelecidas foi diferente do desejado, um embate entre setores industriais e dificuldade na implementação das normas fizeram com que fosse deixada para posterioridade a elaboração de uma nova resolução (GOLDIN, 2006).

Em 1996, com apoio do CNS e a partir de um grupo de indivíduos heterogêneo (membros de centros de pesquisa, universidades, membros do governo, entre outros) foi promulgada a Resolução 196/96, que incorpora as estratégias referenciais fundamentais da bioética: a autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. Ela cria as instâncias de um novo sistema de avaliação ética, hierárquico, composto por CEPs multidisciplinares e independentes, coordenados pela CONEP e que constitui uma das comissões do CNS. Dentre suas atribuições, estabelece normas que todas as pesquisas envolvendo seres humanos, não só da área da saúde, devem seguir (GOLDIN, 2006).

Atualmente a porta de entrada para que estes ensaios clínicos possam ter andamento, munido do marco regulatório, são os CEPs, previstos na legislação internacional e a nível nacional, definidos como colegiados interdisciplinares e independentes, com *munus* público, que deve existir nas instituições que realizam pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2007).

As finalidades dos CEPs dizem respeito aos interesses dos participantes expostos a ensaios clínicos, levando em consideração sua integridade e a dignidade em colaborar para o desenrolar da pesquisa inserida sob padrões éticos. Além de todo esse apanhado, o CEP possui papel consultivo, primariamente educativo.

No Brasil, como em outros países, os CEPs enfrentam empecilhos para que sua real missão seja efetivada. A institucionalização dos estudos sobre o funcionamento de Comitê de Ética é muito nova. Esses comitês são muito importantes e devem passar por avaliações periódicas, essas que, por sua vez, podem determinar se eles estão efetivamente protegendo assuntos a eles pertinentes, se ele funciona de forma eficiente e tem autoridade suficiente (ABBOT; GRADY, 2011).

#### 4.1.8 Ética em pesquisa com seres humanos

O homem, quando ético é o melhor dos animais; mas, separado da lei e da justiça, é o pior de todos. (Aristóteles)

Segundo Schramm (2017) o 'uso dos corpos' remete a um espaço de indeterminação que afeta agentes e pacientes morais. Este 'uso' dos corpos tem a ver com saúde pública, na qual as populações são objetos nos quais se aplicam ferramentas da biopolítica constituídas pelas políticas sanitárias.

Para começar a delinear esta temática faz necessário lembrar que historicamente a ética em pesquisa com seres humanos é estabelecida com bases teóricas. O Código de Nuremberg, a DH, o Relatório de Belmont, entre outros documentos emergiram no século passado a fim de proteger os indivíduos (princípio da isonomia) são aliados das normativas e resolutivas nacionais e internacionais (que emergiram em sua grande maioria no século XXI). Este compilado de documentos é responsável por dialogar e nortear a ética em pesquisa com seres humanos.

O reconhecimento da liberdade de investigação científica é importante, principalmente se destacados os benefícios provenientes destes estudos. Porém, todo este progresso em síntese deve respeitar padrões éticos, a liberdade, a dignidade e direitos dos indivíduos.

A não adesão, por pesquisadores, aos princípios emanados do Código de Nuremberg, mesmo com as informações e escândalos mundiais que sucederam os ensaios clínicos, foram observados em inúmeros estudos como: o estudo da história natural da sífilis em homens negros em Tuskegee, Alabama, que aconteceu entre 1932-1972 (BRANDT, 1978; REVERBY, 2001). A Inoculação do vírus da hepatite em crianças com retardo mental internadas no *Willowbrook State School* em Nova York entre 1955-1970 (ROBISON; UNRUH, 2008) e a pesquisa que visava provar a existência de imunidade inerente ao câncer, a partir de células cancerígenas em pacientes 'voluntários' internados no *Jewish Chronic Disease Hospital*, que aconteceu no ano de 1958 (ARRAS, 2008) são também exemplos de transgressões éticas.

A DH (1964) foi elaborada pela AMM e inúmeras alterações foram realizadas no decorrer dos anos que sucederam sua publicação. Essas modificações são encaradas como esforços para mudar sua essência democrática e equânime, que de certa forma representa o exercício do fundamentalismo econômico por parte dos

países ricos o que segundo Garrafa e Prado (2001), proporciona um inevitável imperialismo ético.

Os encontros que acontecem para atualizar estes documentos objetivam a congruência dos diversos encontros para ampliação conceitual da Bioética, nos seus mais variados eixos, inclusive dentro da ética em pesquisa com seres humanos (GARRAFA, 2007).

A garantia do bem-estar do participante de pesquisa (precedência) foi prevista; o respeito aos participantes e proteção especial às populações vulneráveis foi estipulado; Os parâmetros que visam analisar projetos (comitê independente) foi estabelecido; foi firmada a avaliação criteriosa dos riscos e ônus x benefícios previstos em pesquisas clínicas; o consentimento foi estabelecido - competência; assentimento; privacidade; as publicação dos resultados foram garantidas e definidas as obrigações éticas de autores e editores (ALBUQUERQUE, 2013).

O relatório de Belmont (1978) estabeleceu parâmetros para as pesquisas, objetivando identificar princípios éticos básicos para nortear pesquisas envolvendo seres humanos e desenvolver procedimentos que garantam que a pesquisa seja realmente administrada sob a égide de tais princípios (HOMEDES; UGALDE, 2014)

Este relatório foi elaborado baseado em princípios éticos básicos: (1) Respeito pelas pessoas, (2) Beneficência e (3) Justiça. (1) O respeito pelas pessoas vai ao encontro a tratamento dos indivíduos, garantindo sua autonomia e quando essa for diminuída seu direito de proteção é garantido; (2) A beneficência, deve garantir o bem-estar dos indivíduos. Portanto é entendida como obrigação, de não causar danos, maximizar os possíveis benefícios e minimizar riscos; (3) A justiça, que determina quem recebe os benefícios provenientes de um estudo e quem deve suportar seu financiamento (LOPES, 2014).

Deste relatório emergiram aplicações relacionadas ao consentimento (informação, compreensão e voluntariedade), a avaliação de riscos e benefícios e a seleção de indivíduos (HOMEDES; UGALDE, 2014).

Segundo Garrafa (2007) ela deixa de ser considerada como um problema de consciência privada ou particular a ser resolvida na esfera da autonomia individual e de foro exclusivamente íntimo. Hoje, ela cresce em importância não somente no que se refere à análise das responsabilidades sanitárias e educacionais, à interpretação histórico-social mais precisa dos quadros epidemiológicos e das questões ambientais.

Refletindo neste caso também sobre as práticas clínicas as quais os seres humanos estão expostos.

A experiência da ética em pesquisa no Brasil se volta a meados da década de 90 quando se dá a criação do Sistema CEP/CONEP com a efetivação de seu marco regulatório pela Resolução CNS nº 196/96 (BATISTA; ANDRADE; BEZERRA, 2012).

Segundo Kipper (2010) as incessantes regulações referentes a pesquisa com seres humanos ainda continuam marcadas por situações de abuso, propiciadas por patrocinadores nacionais e internacionais. Relata-se o caso brasileiro em que indivíduos residentes em São Raimundo do Piratiba – Amapá, recebiam R\$ 108,00 reais mensais capturando e alimentando mosquitos transmissores da malária, ao longo de um ano, haja vista que, segundo relatos, muitos contraíram a malária. Esse fato demonstra o uso de indivíduos de uma comunidade vulnerável e fere diretamente diretrizes internacionais e nacionais que regulamentam as pesquisas que envolvem seres humanos (SANTOS; GOIS, 2007).

O desrespeito aos participantes de pesquisa, por parte dos patrocinadores revela-se também nas ofensivas contra os marcos regulatórios, como no caso do acesso ao pós-estudo.

A versão da DH de 2000 (Edimburgo, Escócia) estabelece que: na conclusão do estudo, todo paciente nele incluído deve ter o acesso assegurado aos melhores métodos profiláticos, diagnóstico e terapêuticos comprovados, identificados pelo estudo. Já na versão da DH de 2008 (Seul, Coreia do Sul) lê-se que, na conclusão do estudo, os participantes nele incluídos têm o direito de serem informados sobre o resultado e compartilhar os benefícios decorrentes do estudo, por exemplo, acesso a intervenções identificadas no estudo como benéficas ou a outros cuidados apropriados ou benefícios (HELLMANN, 2014). Com esta modificação o paciente só passava a ter direito ao acesso no pós-estudo clínico se previsto no projeto.

O Brasil conta com um sistema de regulamentações sobre ética em pesquisa reconhecido, inclusive internacionalmente. A reação brasileira frente a estas modificações na DH foram imediatas. A Resolução nº 404/2008 do CNS propõe a manutenção dos textos da DH de 2000, porém não são acatados e futuramente incorporados. A Resolução CNS nº 466/2012 assegurou o acesso pós-estudo - (no artigo III d.) a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos,

diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes (NOVOA, 2014; SCHLEMPER JUNIOR; HELLMANN, 2013).

A ética em pesquisa com seres humanos deve atuar sobre os moldes de equidade, justiça e respeito. De forma geral, a pesquisa clínica deve estar munida de uma cultura ética, possibilitando que os indivíduos comprometidos com a pesquisa reconheçam os desafios que este processo produz. Os desafios no acesso ao pós-estudo clínico aqui evidenciados, demonstram que o desenvolvimento científico deve respeitar a dignidade dos seres humanos.

## 4.2 Marco Conceitual

Aqui é realizada uma sistematização e estruturação de conceitos importantes para a compressão conceitual do acesso ao pós-estudo clínico frente a doenças raras e ultrarraras.

### 4.2.1 Ética e moral

Ética e moral possuem uma etimologia similar (*ethos* - grega e *mos* - latina, significando caráter/costumes). Porém, apesar da derivação elas são compreendidas de forma distintas. A confusão criada sobre estes termos está ligada a linguagem cotidiana, como se ética e moral fossem conhecimentos que orientam as ações dos indivíduos (FINKLER *et al.*, 2010). Dessa forma, não devem ser entendidas como sinônimas.

Tudo isso se agrava quando esses dois termos são aplicados pelos indivíduos, por sistemas ou teorias morais. Um estado de confusão é gerado, pois quando se deseja classificar a natureza de uma ação humana ou de sistemas onde os indivíduos estão inseridos, o cidadão comum migra de um termo a outro (PEDRO, 2014). Por isso é necessário realizar uma diferenciação entre esses níveis de reflexão e linguagem.

À formação do caráter e o uso dos costumes na vida cotidiana, chama-se moral (FINKLER *et al.*, 2010). Trata-se de uma condição humana intrínseca, uma vez que o ser humano não é mera realidade natural, mas realidade moral, conforme explica a corrente filosófica espanhola derivada de Zubiri (GRACIA, 2000).

A moral atua como um sistema regulador da vida coletiva por meio de costumes e valores sociais em um determinado período histórico. A moralidade do indivíduo é formada pelas instituições que o rodeiam (família, crenças, relações interpessoais, ciências, orientações políticas, dentre outras), que obedecem a valores e costumes em comuns dentro de uma sociedade ou cultura (COHEN; SEGRE, 1994).

As ações humanas são orientadas pela moral, através de um apanhado de princípios, normas e valores (CORTINA; MARTÍNEZ, 2005).

No entanto a dimensão filosófica que reflete sobre a formação do caráter, da moral, é conhecida como ética ou também como filosofia moral (CORTINA, 2003). Segundo Finkler e colaboradores (2010), a ética têm sua origem entre os filósofos da antiga Grécia e, portanto, é um saber filosófico.

A ética também denominada filosofia moral, é um eixo filosófico capaz de refletir as noções e princípios que fundamentam a vida moral. Esses raciocínios podem ser de inúmeras vertentes e dependem essencialmente do indivíduo que é posto em reflexão (COHEN; SAGRE, 2014).

A ética indica qual concepção moral é mais razoável para guiar os comportamentos (CORTINA; MARTÍNEZ, 2005).

Esta distinção entre moral e ética é relevante pois se deve a necessidade de reconhecimento de uma ética que possa ser compartilhada por diferentes moralidades (FINKLER *et al.*, 2010), principalmente quando se é explicitada a pluralidade de indivíduos aliada a globalização.

#### 4.2.2 Bioética

O termo Bioética deriva do grego *Bios* = vida e *Ethos* = ética, ou em outras palavras: *Bios* – referente aos conhecimentos biológicos, às ciências dos sistemas vivos – e *Ethos*, que se relacionam ao conhecimento dos valores humanos (DURAND, 2003; PESSINI, 2005).

Dessa forma, em última instância, a designação do termo Bioética faz referência ao estudo dos valores humanos frente ao conhecimento sobre a interação dos sistemas vivos, incluindo o próprio homem neste emaranhado.

Van Renselaer Potter, americano, pesquisador na área de oncologia, doutor em bioquímica, cunhou o neologismo 'Bioética', usado então pela primeira vez na década de 70 (HECK, 2005; PESSINI, 2005). Potter se preocupava com o curso

evolutivo dos indivíduos, frente a precarização dos cuidados (PESSINI, 2005, p. 150). Dois trabalhos importantes para os marcos conceituais da bioética foram escritos por ele: *Bioethics, science of survival*, e, posteriormente, o livro *Bioethics: bridge to the future*, onde usa o termo bioética pela primeira vez (GOLDIM, 2000; PESSINI 2005). Nas palavras do próprio Potter (1971, p. 2):

Eu proponho o termo Bioética como forma de enfatizar os dois componentes mais importantes para se atingir uma nova sabedoria, que é tão desesperadamente necessária: conhecimento biológico e valores humanos.

Potter propõe que os valores da ética aplicados à ciência devem preocupar-se com as implicações futuras das ações presentes. Dessa forma, ações que diminuam a probabilidade de sobrevivência humana são imorais e devem ser pensadas em termos do conhecimento disponível e no “[...] monitoramento de padrões de sobrevivência que são escolhidos pelos cientistas e humanistas” (POTTER, 1971 apud PESSINI, 2005, p. 150).

Assim, ações que diminuam ou afetem a probabilidade de sobrevivência humana são imorais. Estas ações devem ser repensadas em termos do conhecimento disponível e no monitoramento de padrões de sobrevivência que são escolhidos pelos cientistas e humanistas.

Além de Potter, o termo Bioética é associado a André Hellegers, holandês, obstetra e residente americano. Este médico é responsável pela criação do *Joseph and Rose Kennedy Institute for the Study of Human Reproduction and Bioethics*, atualmente *Kennedy Institute of Ethics*, em Washington. Desta forma, o termo bioética tem sua primeira utilização institucional (HECK, 2005; PESSINI, 2005). Hellegers em contrapartida a Potter, passa a discutir aspectos da prática médica que apresentavam dilemas éticos, utilizando os referenciais desse novo campo de conhecimento.

A contribuição de Hellegers acabou alcançando proporções hegemônicas na ciência e na recém-nascida disciplina da Bioética, caracterizando uma dimensão interdisciplinar de debate entre a medicina, as ciências e a ética (DURAND, 2003; PESSINI, 2005), trazendo uma renovação à ética médica (PESSINI, 2005; REICH, 1995). Conseqüentemente, a Bioética fixou seu foco nas questões éticas referentes à medicina e aos avanços tecnológicos; e o conceito de Potter, muito mais abrangente e interdisciplinar, foi olvidado (WHITEHOUSE, 2003).

Em razão da pluralidade da bioética - disciplina que conversa com as demais áreas do saber -, ela se sustenta também sobre os problemas das práticas clínicas. Dentro deste quesito emerge a ética em pesquisa com seres humanos e os ensaios clínicos. Este apanhado histórico demonstra que desde o princípio a bioética (estava mesmo que minimamente) relacionada a decisões éticas na área de ciências da saúde. Dessa forma, os dilemas éticos e críticos proeminentes desta área fazem emergir uma bioética com viés clínico (GOLDIM *et al.*, 2008).

A Bioética pode ser considerada como um campo aberto e interdisciplinar já que, dentro de sua estrutura conceitual, cresce e solidifica-se frente à interação entre o ato (do desenvolver da ciência) e o objeto do conhecimento científico. Isso acontece porque, com o decorrer dos avanços da ciência, novos imperativos morais são impostos pelas novas descobertas, como, por exemplo, questões relacionadas à reprodução assistida, transplante, eutanásia, células tronco e engenharia genética. Para que esses imperativos sejam pensados de forma racional, sem impor perigo à qualidade de vida, a Bioética guia a “um caminho onde razão e zelo sejam um par constante na dança da evolução biológica-cultural” (MOTA, 1999, p. 3).

A bioética concebida por dois pais (Potter e Hellegers) possui um duplo enfoque que apontam para problemas da macrobioética (preocupação com o meio ambiente) e conflitos da microbioética (preocupação com as práticas clínicas). Abrangendo um elo entre pesquisas, avanços biomédicos, relações entre profissionais e pacientes, e instituições biomédicas (HELLMANN, 2009).

As várias facetas desta disciplina levam a existência de uma multiplicidade de referenciais teóricos (HELLMANN, 2009).

A Bioética Principlista é o modelo mais difundido na atualidade, chegando a ser confundido com a própria Bioética (DINIZ; GUILHEM, 2002). Foi criada por Tom Beauchamp e James Childress a partir do conhecido ‘Relatório Belmont’. Seu enfoque se volta a ética biomédica e a prática clínica. Os autores observam que o desenvolvimento ético da medicina ocidental poderia ser pleiteado pela moral comum já existente. A formulação de quatro princípios básicos: respeito à autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça, serviria como forma de orientar as análises dos problemas éticos impostos pelo desenvolvimento científico (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 2002).

Com a evolução da ciência e tecnologia, suas complexidades vieram à tona. Dessa forma o principlismo se revelou arcaico, pois apesar de fornecer uma base

sólida para o entendimento dos problemas macrobioéticos (fatores socioambientais em países desenvolvidos) eram necessárias expansões bioéticas em países periféricos, que possuíam problemas distintos de países desenvolvidos (GARRAFA, 2007).

Com a expansão da bioética na década de 90 para países periféricos, uma revisão crítica é realizada (GARRAFA, 2005a, 2005b, 2005c, 2007). E o encontrado vai de frente a expressão social dos avanços tecnológicos, traduzindo-se em desigualdades sociais e degradação do meio-ambiente. Como aponta Garrafa (2007) sobre a necessidade de serem construídas novas bases, mais amplas, capacitadas ao enfrentamento dos macroproblemas bioéticos, cotidianamente detectados nas nações periféricas do mundo, especialmente as da América Latina, África e Ásia.

O desenvolvimento da Bioética em países considerados de terceiro mundo, onde a desigualdade social é uma situação que persiste gerou um novo panorama de análise social. É com essa visão que a Bioética se insere no contexto brasileiro. Este campo se tornou rico em referenciais contextuais para cada região, ressaltando a pluralidade de seus costumes e crenças.

O Brasil demorou mais de duas décadas anos para incorporar a bioética, a revisão e a adaptação as propostas á realidade brasileira só começou na década de 90.

Das dificuldades e justificativas para incorporação dessa disciplina emergem alguns pontos importantes. Neste período o Brasil esteve sob um regime ditatorial, frente a uma área que pretende discutir a ética das relações essa incorporação foi debilitada. E o panorama político-social de expansão de mercado, que provocou a minimização de suas políticas sociais, as quais já eram escassas (GARRAFA, 2000).

A desconstrução e contextualização do principialismo foi a principal jogada dos bioeticistas brasileiros. Estes, foram responsáveis, por galgar conceitos e resgatar o espaço da Saúde Coletiva nacional (GARRAFA, 2000). Deste contexto emergem duas bioéticas importantes para o entendimento das temáticas deste estudo: a bioética da intervenção e da proteção.

#### 4.2.3 Bioética da intervenção

A bioética da intervenção volta-se a discussão de conflitos éticos e problemas persistentes principalmente em países da América Latina e hemisfério sul. De certa

forma, esta visão vai além dos referenciais elucidados na bioética principialista, pautados majoritariamente sobre uma ótica biomédica e reducionista (PORTO; GARRAFA, 2011). Em consequência destes fatores, o principialismo tornou-se ultrapassado.

Segundo Coêlho, Costa e Lima (2013), o principialismo se mostra insuficiente para tratar de questões sanitárias, sociais e ambientais. Por isso há três décadas surge a bioética da intervenção. Na década de 1990 - com adventos internacionais importantes (como a produção e desenvolvimento de insumos para doenças infectocontagiosas e sexualmente transmissíveis) e nacionais (como a consolidação do SUS e o direito universal a saúde) - a designada bioética de intervenção galgou espaço.

A consolidação da bioética de intervenção torna-se importante quando se visualiza a pretensão da universalizar os princípios principialistas. Trazendo à tona, a necessidade de novos referenciais para a análises de questões que envolvem contextos (1) de conflito morais envolvendo culturas e (2) de enfrentamento de problemas macroéticos (COÊLHO; COSTA; LIMA, 2013).

Essa nova modalidade difusa enquanto teoria e arcabouço de estudo, baseia-se sobretudo nas desigualdades econômico-sociais presentes e persistentes nos países meridionais. Revelando tratar de assuntos ligados a diversidades socioculturais e biomédicas presentes nas populações (PORTO; GARRAFA, 2011; PORTO; GARRAFA, 2005).

A corrente intervencionista propõe um elo com o lado histórico mais frágil da sociedade. Enfatiza que é necessária a politização dos problemas morais, advindos da condição vulnerada de populações da América Latina e de países meridionais (GARRAFA, 1990; GONÇALVES, 2005).

A prática intervencionista preocupa-se e compromete-se com a ampliação das discussões de cunho ético na área da saúde. Propiciando a construção de sistemas sanitários de maior acessibilidade (principalmente a populações vulneráveis), com reflexo sobre conceitos socioculturais e com base nos critérios de equidade, justiça e inclusão social (COÊLHO; COSTA; LIMA, 2013).

As desigualdades socioeconômicas que tanto assolam as populações latino-americanas emergiram a corrente intervencionista, a qual se volta a populações mais frágeis da sociedade, enfatizando a necessidade de politização dos problemas morais

provenientes da condição vulnerada (GARRAFA; PORTO, 2008; PORTO; GARRAFA, 2011).

No contexto desta pesquisa se utiliza a bioética de intervenção como marco conceitual pois ela defende a priorização da autonomia, do consentimento e da vulnerabilidade do participante que está inserido em uma pesquisa clínica, propiciando práticas e tomadas de decisões que beneficiem a maior quantidade de indivíduos expostos a este processo (GARRAFA; PORTO, 2008; PORTO; GARRAFA, 2011).

Especialmente quando se fala sobre acesso pós-estudo (enquanto princípio ético) em ensaios clínicos, o fornecimento de insumos e meios terapêuticos ou diagnósticos, resultantes da investigação devem ser partilhados com a população.

Os referenciais teóricos necessários para um amplo entendimento da Bioética da Intervenção estão expostos na DUBDH, onde se incorporam categorias para a resolução de conflitos éticos persistentes e do cotidiano, como: cuidado, responsabilidade, solidariedade, comprometimento, alteridades, tolerância, prudência, precaução, prevenção e proteção (GARRAFA; PORTO, 2008; GONÇALVES, 2005).

Este documento, é considerado um marco expensor da bioética. Pois leva a disciplina para além das questões biomédicas, considerando as condições humanas de vulnerabilidade, responsabilidade social e justiça social. A DUBDH foi aprovada em 2005 pela UNESCO, e foi assinada por 191 países (UNESCO, 2005). As discussões acerca do objeto de estudo da bioética já estavam presentes, mas a partir de então elas puderam ser aprofundadas dentro de uma área de conhecimento específica, e neste caso o da bioética de intervenção.

Em abril de 2005, seis meses antes da aprovação da DUBDH, a UNESCO produziu um documento que forneceu informações base para a elaboração do rascunho preliminar da DUBDH, o chamado '*Explanatory memorandum on the elaboration of the preliminary draft declaration on universal norms on bioethics*', ou 'Memorando expositório para a elaboração de esboço da declaração universal de normas em bioética' (BARBOSA, 2006).

Neste memorando, a UNESCO argumenta que a ideia da partilha dos benefícios já aparecia frequentemente em diversos arquivos legais relacionados à genética. Explica que a Declaração vai além do escopo de recursos genéticos, incluindo benefícios resultantes de pesquisa clínica (dentre eles o fornecimento de medicamentos pós-estudo) e sua aplicação em geral (BARBOSA, 2006).

Assim, seria razoável expandir o entendimento de que “benefícios provenientes de avanços em biologia, genética e medicina, acerca do genoma humano, deverão estar disponíveis a todos, com o devido respeito pela dignidade e direitos humanos de cada indivíduo”.

Na versão aprovada da DUBDH, esse tema foi compilado no artigo 15º, que afirma o seguinte:

1. Os benefícios resultantes de qualquer investigação científica e das suas aplicações devem ser partilhados com a sociedade no seu todo e no seio da comunidade internacional, em particular com os países em desenvolvimento. Com vista a dar efetivação a este princípio, os benefícios podem assumir uma das seguintes formas:
  - (a) assistência especial e sustentável às pessoas e aos grupos que participaram na investigação e expressão de reconhecimento aos mesmos;
  - (b) acesso a cuidados de saúde de qualidade;
  - (c) fornecimento de novos produtos e meios terapêuticos ou diagnósticos, resultantes da investigação;
  - (d) apoio aos serviços de saúde;
  - (e) acesso ao conhecimento científico e tecnológico;
  - (f) instalações e serviços destinados a reforçar as capacidades de investigação;
  - (g) outras formas de benefícios compatíveis com os princípios enunciados na presente Declaração.
2. Os benefícios não devem constituir incitamentos indevidos à participação na investigação. (UNESCO, 2005, p. 5)

#### 4.2.4 Bioética da Proteção

Segundo Kottow (2008) o termo ‘ética de proteção’ (anterior a bioética de proteção), remete a sentido de um *ethos*, ao deixar de lado o terreno das práticas reflexivas e partir para ação. Reconhecendo as necessidades dos seres humanos as quais não possuem aparato filosófico, mas sim assistencial. Dando concretude e especificidade a ela, concreta, pois, cuida de indivíduos reais deficientes de empoderamento e específica pois é possível reconhecer sua privação.

As controvérsias morais no âmbito da saúde no que dizem respeito a populações vulneradas são frequentes e neste sentido a bioética de proteção surge. Concebida no século XXI, a bioética de proteção é compreendida como uma reflexão ética sobre a justiça sanitária em situações de escassez.

Esse modelo proposto emerge no campo da bioética construída na América Latina (KOTTOW, 1999; SCHRAMM, 2003;). A bioética da proteção tem como pano

de fundo um modelo bioético principialista, que apesar de limitado, pode até funcionar em sociedades em que os indivíduos são iguais (segundo seus padrões de vidas semelhantes). Porém este modelo frente a países que possuem cicatrizes de extrema desigualdades se torna complicado. Assim, articula-se sempre que necessário a realização de uma análise da assimetria dos indivíduos - que é o escopo dessa derivante da bioética social (SCHRAMM, 2003).

De forma geral esse modelo surge e se evidencia pautado nas necessidades de países em desenvolvimento (também denominados periféricos). Podendo ser aplicado ao mundo globalizado, no qual se vivencia a emergência da humanidade (DUPUY, 2005).

No contexto nacional a bioética de proteção tem sua importância, pois trata da fragilidade humana. Ela debruça-se sobre temas como a fome, a miséria, a falta de empoderamento dos indivíduos, temáticas emergentes, reemergentes e negligenciados que Brasil ainda não conseguiu se desvencilhar. Para aqueles indivíduos que não são totalmente autônomos (já que não contam com recursos necessários para exercer a autonomia plena e encontram-se vulnerados) a tarefa protetora é primordial.

Este modelo é dirigido a população de vulnerados e não vulneráveis, para isso é importante realizar a distinção destes termos. Antes da diferenciação, é importante entender o conceito da palavra que os termos derivam. A vulnerabilidade (do grego *vulnus* - ferida), faz inerência ao ato de ferir, a possibilidade de ser ferido. Esta vulnerabilidade pode estar relacionada ao aspecto físico e a perspectiva social. Como seres humanos e mortais os indivíduos são vulneráveis. Porém, nem todos se encontram vulnerados. Já que para vivenciar este estado os indivíduos devem ser afetados e feridos, não apenas expostos à condição de vulnerabilidade (SOTERO, 2011).

A bioética da proteção ainda realiza uma diferenciação de uma terceira categoria, intermediária, a de suscetibilidade. Essa designação se aplica principalmente a indivíduos com doenças raras e ultrarraras (usualmente genéticas). Este elenco de doenças torna os indivíduos suscetíveis a manifestações clínicas destas patologias, tornando-os vulnerados. Dessa forma, a vulnerabilidade é da ordem do risco de viver, ao passo que a suscetibilidade e (por uma razão mais contundente) a vulneração fazem parte de situações de fato (SCHRAMM, 2003).

Indivíduos incapacitados em sua saúde deixam de ser vulneráveis e tornam-se vulnerados, pois necessitam de cuidados farmacoterapêuticos. No caso específico de doenças raras (crônicas e genéticas em sua grande maioria), além da suscetibilidade é possível estabelecer um quadro de vulneração. Isso é explicado pois, independentemente do período cronológico em que esse ser humano está inserido, o risco de sofrer um dano sobre sua saúde é proeminente. O princípio bioético da proteção, aqui utilizado como marco conceitual para delimitação da temática, explica que estes indivíduos se encontram numa faixa de suscetíveis até vulnerados, o qual afeta severamente sua autonomia frente às tomadas de decisão que dizem respeito a à sua saúde e bem-estar (SCHRAMM, 2003). Dessa forma, ações de proteção terapêutica devem ser pactuadas para que o Estado proteja essas populações e garanta seus direitos (KOTTOW, 2007).

A proteção busca estabelecer ações a favor dos mais necessitados e ela só é legítima até que populações nesta faixa adquiram a competência de exercer ou recuperar sua autonomia (SCHRAMM, 2003).

Segundo Schramm e Kottow (2001), essa nova proposta de projeto bioético e político pensado por pesquisadores latino-americanos, é elucidada para pensar políticas públicas de saúde. Estas por sua vez, migram da posse de conteúdos e práticas respaldadas sobre um ponto de vista bioético tradicional, restringindo-se aos conflitos existentes no campo das práticas bioéticas - para uma bioética da proteção que esgota e limita as ferramentas tradicionais, dando voz aos conflitos e dilemas que surgem em Saúde Pública.

## 5 PERCURSO METODOLÓGICO

A alegria não chega apenas no encontro do achado, mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não pode dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria. (Paulo Freire)

O percurso neste empreendimento acadêmico envolve a metodologia de pesquisa, e representa a trajetória a ser trilhada ao longo da construção desta investigação.

A grande diversidade de metodologias presentes na área da saúde será esmiuçada através da apresentação dos referenciais teóricos metodológicos. Apresenta-se, então, o percurso metodológico que melhor atente ao objetivo deste estudo através do qual se constrói: o objeto e o tipo de estudo desenvolvido. Por fim, será apresentada a metodologia que irá conduzir este trabalho, a justificativa para sua escolha e como se dará o processo de pesquisa.

### 5.1 Objeto de Estudo

O objeto de estudo desta investigação está relacionado à análise de questões sobre o acesso aos medicamentos investigacionais no pós-estudo clínico por pacientes com doenças raras identificadas na literatura científica.

### 5.2 Sobre o Método de Revisão da Literatura

A revisão de literatura atualmente é o marco inicial para identificação do conhecimento científico, representa um ponto de partida para que se identifique brechas em determinadas temáticas que podem ser exploradas em busca de respostas (FERENHOF; FERNANDES, 2016). A revisão de literatura então teria dois propósitos, segundo Alves-Mazzotti (2002): (1) a construção de um contexto para a problemática; (2) a análise da literatura para construção do referencial teórico.

A fundamentação teórica está alicerçada sobre: (1) a revisão narrativa, (2) revisão sistemática e (3) revisão integrativa:

(1) A revisão narrativa objetiva mapear o conhecimento sobre uma temática ampla, o pesquisador é responsável pela decisão de quais produções ou informações são mais relevantes, não há zelo em esgotar fontes de informação o que pode levar a

subjetividade. Nesse sentido, devido a sua amplitude é menos abrangente do que a revisão sistemática;

(2) A revisão sistemática utiliza métodos sistematizados para compreender, identificar e avaliar problemas específicos em produções científicas primárias, portanto é planejada. Incluindo estudos relevantes a partir de uma questão formulada, evitando ao máximo a subjetividade;

(3) A revisão integrativa objetiva analisar pesquisas relevantes que suportem decisões relacionadas a melhoria da prática clínica, que podem ser observados em dois ângulos: permitindo a síntese do conhecimento sobre uma temática em específico e demonstrando sua capacidade de apontar lacunas presentes na temática que necessitam ser aprofundadas ou novamente estudadas. A revisão integrativa é mais ampla que a revisão sistemática pois em seu desenrolar pode reunir estudos primários e teóricos (BROOME, 2000; ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014; POLIT; BECK, 2011; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; TOLEDO, 2008).

Botelho, Cunha e Macedo (2011) trazem outra classificação que dividem a revisão de literatura em (1) revisão narrativa e (2) revisão bibliográfica sistemática, que abrange a revisão integrativa. A revisão sistemática nesse caso pode ser observada como uma metodologia de maior dimensão pois diferentes métodos a compõe no processo de revisão da bibliográficas, incluindo também a revisão qualitativa, sistemática propriamente dita e a meta-análise.

Segundo Ferenhof e Fernandes (2016) a revisão integrativa na prática clínica tem suma importância devido as suas excepcionalidades metodológicas. Sendo capaz de fornecer compreensão de um fenômeno particular ou problema de saúde. Além disso, este tipo de revisão bibliográfica na medida em que expõe o estado da ciência, contribui para o desenvolvimento teórico e auxilia a prática clínica.

Segundo Whitemore e Knafl (2005) a pesquisa integrativa em sua amplitude, permite o uso de pesquisas experimentais e não-experimentais. Pode combinar dados teóricos e literatura empírica, definir conceitos, rever teorias, entre outras possibilidades.

Levando em consideração que a revisão integrativa, como metodologia de coleta de dados, a elaboração de estudos que a utilizem devem ser seguidos com rigor metodológico, permitindo que o leitor entenda as reais características postas em pesquisa (BEYEA; NICOLL, 1998). Resultando em uma revisão integrativa sólida, sobre um tema clínico de interesse, ligado diretamente ao que a Prática Baseada em

Evidência ambiciosa, o impacto direto na qualidade dos cuidados prestados ao paciente (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A literatura proposta para aplicar o método integrativo em produções científicas vem crescendo nas últimas décadas. Para garantia do rigor metodológico diversos pesquisadores relatam as etapas a serem percorridas na condução da pesquisa, sempre de forma concisa de modo que o processo de elaboração da revisão integrativa encontre-se bem definido (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011; BROOME, 2000; COOPER, 1982; FERENHOF; FERNANDES, 2016; GANONG, 1987; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A seguir, será descrito as etapas utilizadas que seguiram este estudo (WHITTEMORE; KNAFL, 2005): (1) Primeira etapa – Elaboração da pergunta norteadora; (2) Segunda etapa – Busca ou amostragem na literatura; (3) Terceira etapa – Coleta de dados; (4) Quarta etapa – Análise crítica dos estudos incluídos; (5) Quinta Etapa – Discussão dos resultados; (6) Sexta Etapa- Apresentação da Revisão Integrativa.

#### **(1) Primeira etapa – Elaboração da pergunta norteadora**

A etapa inicial da revisão integrativa é o coração deste processo, os componentes desta etapa são: a pergunta de revisão, os critérios de inclusão, as estratégias de investigação, a avaliação crítica e a coleta/síntese de dados (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004).

Este processo primário para a elaboração de uma revisão integrativa tem seu início a partir da definição de um problema, a partir dele é possível conceber uma questão norteadora. Quando essa questão é delimitada deve apresentar relevância sobretudo na área em que o estudo se enquadra.

A questão norteadora determina quais estudos podem ser utilizados na pesquisa, os meios que serviram de base para identificá-los e as informações relevantes provenientes de cada produção eleita. Assim, define-se (1) os participantes, (2) as intervenções que serão avaliados e (3) os resultados que serão mensurados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para além disso, o planejamento da revisão integrativa deve ser cuidadosamente elaborado, deste modo é recomendável então que um profissional o avalie (EVANS, 2001).

## **(2) Segunda etapa – Busca ou amostragem na literatura**

Inerente a elaboração da pergunta norteadora a busca ou amostragem na literatura deve ser diversa e ampla, abrangendo, a busca em bases eletrônicas, os termos de busca, a busca manual em periódicos, as estratégias de busca adicionais, as referências expressas nos estudos eleitos, o contato com os pesquisadores, o uso do material não-publicado e os critérios de inclusão ou exclusão responsáveis por definir os estudos primários relevantes à investigação (GALVÃO; SAWADA; TREVIZAN, 2004; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Esses critérios devem garantir a representatividade amostral pois são importantes indicadores da fidedignidade, amplitude e poder de generalização das conclusões do estudo (GANONG, 1987; SILVEIRA, 2005).

Precisamente, os critérios de inclusão e exclusão devem ser claros e elaborados de acordo com a questão norteadora, considerando a amostra, a intervenção e os resultados almejados. Nesse sentido, idealmente devem ser incluídos todos os estudos encontrados ou a seleção randomizada realizada pelo pesquisador, caso durante o processo haja inviabilidade na exposição de um ou outro, os critérios de exclusão e inclusão estabelecidos deveram ser expostos e discutidos rigorosamente (GANONG, 1987).

## **(3) Terceira etapa – Coleta de dados**

A fase de coleta de dados é responsável pela extração de dados dos estudos a partir de um instrumento específico (Apêndice A), uma forma de garantia de segurança e precisão frente as informações extraídas, reduzindo erros de transcrição e servindo de registro (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Esta etapa se prontifica em definir as informações e/ou singularidades presentes nos estudos eleitos, para que essa definição seja viabilizada um instrumento de pesquisa deve ser utilizado para gerenciar e sistematizar as informações. Este instrumento deve ser elaborado em conformidade com a primeira etapa, deverá ser dotado de capacidade de organização e síntese das informações, que contribuem para a formação de um banco de dados vital para análise do material selecionado. Os componentes desta etapa definem a categorização dos estudos, portanto são essenciais para a Revisão integrativa (GANONG, 1987).

A coleta deve ser composta dos seguintes critérios: (1) a definição dos participantes de pesquisa, (2) a metodologia, (3) o tamanho da amostra escolhida, (4)

a mensuração de variáveis, (5) qual o método de análise e (6) os conceitos empregados (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

#### **(4) Quarta etapa – Análise crítica dos estudos incluídos**

Esta etapa se dá pela análise dos dados através dos artigos eleitos, obtidos fundamentalmente pelos critérios estabelecidos na coleta de dados. Nessa etapa, como o próprio nome a define, é essencial o aspecto crítico, pois os estudos podem se apresentar de formas distintas e possuir informações conflituosas, assim sendo, uma análise crítica rigorosa faz-se necessária.

Esta análise quando associada a experiência clínica do pesquisador contribui no aperfeiçoamento da validade metodológica e resultados de cada estudo, auxiliando na determinação de sua utilidade na prática clínica (SILVEIRA, 2005; URSI, 2005).

#### **(5) Quinta etapa – Discussão dos resultados**

A quinta etapa corresponde ao momento da interpretação e sintetização dos dados evidenciados nas produções científicas eleitas para compor a revisão. Neste ponto os resultados emergentes da avaliação crítica podem ser comparados com o conhecimento teórico, revelando no contexto pós-crítico conclusões, implicações e lacunas de conhecimento que a revisão integrativa alçou. As lacunas de conhecimento devem ser explicitadas e problematizadas pelo revisor, para que possam auxiliar futuras produções científicas ligadas a temática abordada (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). Todavia, para que a revisão integrativa tenha sua validade resguardada o revisor deve evidenciar suas conclusões, inferências e esclarecer limitações e os possíveis vieses (URSI, 2005).

#### **(6) Sexta etapa – Apresentação da Revisão Integrativa**

A sexta etapa é o momento em que os resultados obtidos através da revisão são expostos, estes, devem ser claros e sólidos. A apresentação da revisão integrativa deve possibilitar ao leitor avaliar a pertinência do processo metodológico e assim gerar uma avaliação crítica dos resultados. Neste procedimento é necessário que informações detalhadas sejam expostas junto do embasamento metodológico previamente contextualizado correspondente, pois as iniciativas tomadas pelo revisor são cruciais para o resultado final da revisão (SILVEIRA, 2005; URSI, 2005).

Dessa forma, o rigor no detalhamento de cada etapa executada, dos parâmetros e procedimentos, permitirá ao leitor avaliar a veracidade e confiabilidade do estudo proposto (URSI, 2005).

A construção de um documento de apresentação da Revisão Integrativa deve contemplar os degraus percorridos durante o processo de investigação e os substanciais resultados provenientes da análise dos artigos. O discernimento de relações ou conclusões por parte do revisor requerem constatação com a fonte primária, eliminando conclusões primárias ou exclusão de evidências pertinentes durante o processo (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

De maneira geral, os dados apresentados devem ser reduzidos, expostos e comparados. Primariamente os estudos devem ser divididos em subgrupos, para que em sequência a técnica de extração de dados seja realizada. Esta técnica se dá mediante o uso de um instrumento pré-elaborado, facilitador da organização dos dados bem como da comparação dos estudos em suas particularidades, trazendo sintetização. Nesta etapa a conversão dos achados anteriormente descritos se materializa em tabelas, gráficos, fluxogramas e quadros, o que permite ao revisor comparar, esmiuçar e discutir teoricamente os estudos eleitos.

Para realizar a operacionalização desta revisão integrativa todas as etapas detalhadas anteriormente foram seguidas a rigor.

### **5.3 Material e método**

Objetivando compreender as questões éticas identificadas na produção científica sobre o acesso aos medicamentos por participantes com doenças raras, foi proposta neste estudo a metodologia de revisão integrativa. Conduzida por seis etapas previamente descritas, a fim de reunir sintetizar o conhecimento já existente sobre a temática.

A escolha desse método, dá-se porventura de sua amplitude, e importante capacidade de identificação e mapeamento do conhecimento produzido sobre a produção científica. Corroborando para a definição de conceitos, revisões teóricas e análises de métodos (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Para além disso, esta modalidade permite a inclusão de publicações com métodos diversos, o que remete a abrangência do processo investigativo.

### 5.3.1 Identificação do problema

A identificação do problema foi pensada de acordo com o tema de interesse, o acesso a medicamentos por pessoas com doenças raras que participaram como voluntários das pesquisas para o desenvolvimento de drogas órfãs. Para encabeçar esta revisão se elaborou uma questão norteadora: Quais questões éticas relativas emergem na literatura sobre o acesso a medicamentos investigacionais por pacientes com doenças raras participantes da pesquisa?

### 5.3.2 Seleção da amostra

Com o propósito de responder à questão norteadora proposta anteriormente, mecanismos de busca e identificação de estudos da área da saúde disponíveis *on-line* foram utilizados.

Segundo Krainovich-Miller (2001), a literatura presente em banco de dados compreende relatórios de pesquisas finalizados, provendo artigos de periódicos com fontes de informações rigorosas e atualizadas. Este estudo se delineou por intermédio das seguintes bases de dados:

(1) Biblioteca Virtual de Saúde (BVS): uma divisão da biblioteca do Ministério da Saúde, disponível online desde 2001. As bases de dados da coleção BVS contemplam a Literatura do Caribe em Ciências da Saúde (MEDCARIBE) que reúne a literatura em Ciências da Saúde gerada principalmente nos países do Caribe de língua inglesa; Acervo da Biblioteca Pan-Americana de Saúde (PAHO) que reúne literatura e documentos do acervo da Biblioteca da sede da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS); Sistema de informação da biblioteca da OMS (WHOLIS) reúne referências de publicações da sede da OMS e das suas representações regionais. Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS): composta por um índice bibliográfico da literatura relacionada a área de ciências da saúde e publicada nos países da América Latina e Caribe desde 1982, é importante indexador de informações de qualidade relacionada a essas regiões. *Medical Literature Analysis an Retrieval System on-line* (Medline): corresponde a base de dados bibliográficos da Biblioteca Nacional de Medicina do USA, compreende o principal sistema de busca online e análise de literatura médica. O acesso desta base de dados se deu através do endereço eletrônico: <https://bs.salud.org>.

(2) Pubmed: recurso desenvolvido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (NLM). Além de estar alicerçado ao Medline contém registros de artigos em fase de indexação, informações sobre publicadores, acesso aos termos controlados, dentre outras particularidades. O acesso desta base de dados se deu através do endereço eletrônico: <https://pubmed.gov/>.

(3) Scopus/ Sci Verse Scopus: corresponde a maior base de dados existente de resumos e citações de artigos para jornais/revistas acadêmicos da literatura revisada por pares, com ferramentas bibliométricas para acompanhar, analisar e visualizar pesquisa. Há indexados em sua biblioteca documentos que remontam de 1823. O acesso desta base de dados se deu através do endereço eletrônico: <https://www.scopus.com>.

(4) Web of Science: antigamente conhecida como ISI Web of Knowledge, plataforma referencial de citações científicas com cobertura nas áreas de ciências, ciências sociais, artes e humanidades. O acesso desta base de dados se deu através do endereço eletrônico: <https://www.periodicos.capes.gov.br/>.

(5) Scientific Electronic Library Online (SciELO): corresponde a biblioteca eletrônica que abrange uma coleção de periódicos científicos nacionais e outras publicações acadêmicas. A plataforma conta com mais de 600 mil artigos. O acesso desta base de dados se deu através do endereço eletrônico: <https://scielo.org>.

(6) Embase: corresponde a um banco de dados bibliográficos abrangente de literatura biomédica e farmacológica. Fundamental para revisões sistemáticas por sua amplitude, pois quanto mais extensa a pesquisa mais relevante se torna a publicação. Conta com títulos principalmente originários da Europa. O acesso desta base de dados se deu mediante a busca no Portal de Periódicos da CAPES através do endereço eletrônico: <http://bvsmms.saude.gov.br/>.

A preferência por cada uma se deu pela necessidade investigativa na área de saúde sobre questões éticas emergidas sobre o acesso a medicamentos/drogas órfãs por pacientes com doenças raras. Ademais, a pesquisa e leitura prévia dos estudos demonstraram a disponibilidade de periódicos ligados a temática indexados nas bases de dados acima descritas. Contribuindo para a amplitude da pesquisa e reduzindo possíveis vieses durante o processo de elaboração da revisão integrativa.

A fim de operacionalizar o levantamento bibliográfico, a temática da pesquisa foi delimitada em três blocos conceituais: (1) doenças raras, (2) ética e (3) acesso às drogas (acesso ao pós-estudo) – necessários a seleção de termos para a busca. As

palavras-chaves (termos ou descritores) e seus sinônimos identificados foram consultados nos instrumentos de controle de vocabulário adotados na área da saúde, Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), a fim de padronizá-los durante a pesquisa nas fontes de informação selecionadas.

Os termos selecionados para representação de cada bloco conceitual (Quadro 1) foram empregados como sinônimos (separados pelo operador booleano OR) e utilizados conforme o recurso disponível (por exemplo, o campo de pesquisa e/ou idioma) para a composição da estratégia de busca utilizada em cada base.

Quadro 1- Distribuição do bloco temático, sinônimos e descritores de acordo com as bases de dados selecionadas

<b>Bloco temático</b>	<b>Palavras-chave</b>	<b>Descritores DeCS/MeSH</b>
B1 (doenças raras)	Doenças raras Rare diseases orphan diseases	rare disease
B2 (ética)	Ética Research ethics Bioethics ethical research ethics in research	ethics, research research ethics bioethics biomedical ethics ethics, biomedical ethics, health care health care ethics
B3 (pós-estudo)	Acesso às drogas Acesso ao pós-estudo Post-trial Orphan drugs <i>post-trial access</i> access to post-clinical trial post-trial responsibilities post-trial obligation access to pharmaceuticals <i>access to medicines and health technologies</i> <i>access to essential drugs and health technologies</i>	drug approval drugs, investigational drugs from the specialized component of pharmaceutical care clinical trials as topic clinical trial access essential medicines and health technologies

Fonte: elaborado pelo autor.

Os termos e filtros utilizados nas estratégias de buscas dependem dos critérios estabelecidos previamente e dos recursos disponíveis para pesquisa em cada base, sendo necessário adaptá-las aos recursos disponíveis. As estratégias de busca empregadas utilizam os termos livres e os descritores selecionados nos DeCS nos campos de título, resumo e palavras-chave.

Os critérios relacionados a amostragem devem ser a garantia da representatividade da amostra. Para a seleção de produções inseridas no estudo da

presente revisão integrativa foram estabelecidos critérios de inclusão e de exclusão para orientar as pesquisas nos bancos de dados. Assim, a busca e seleção de artigos seguiram os seguintes critérios:

Critérios de inclusão da amostra:

- a) artigos de pesquisa com resumos disponíveis na base BVS, PubMed, SciELO, Scopus, Web of Science e Embase;
- b) artigos em todas as línguas;
- c) estudos publicados a partir de 2000;
- d) estudo publicados na modalidade artigo científico (original ou revisão);
- e) estudos que retratem questões éticas e o acesso a medicamentos por pacientes com doenças raras.

Critérios de Exclusão da amostra:

- a) publicações na modalidade de tese, dissertação, monografia, resenha, livros ou resumos anais provenientes de eventos científicos;
- b) estudos que não se enquadrem com o período cronológico estabelecido.

As especificidades de cada base de dados levaram a adaptação das buscas frente a cada pesquisa, sendo guiadas, portanto, pelos critérios de inclusão e exclusão e estratégias de busca, observadas no Quadro 2. Garantindo consistência a pesquisa e eliminando possíveis vieses.

Definido os critérios, se procedeu a busca e seleção de estudos para compor o portfólio bibliográfico desta revisão integrativa da literatura. As pesquisas em base de dados ocorreram entre os dias 04 e 05 de outubro de 2020.

Para localização de estudos na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) utilizou-se a estratégia de busca exposta no Quadro 2. Foram encontrados 66 estudos que responderam aos critérios estabelecidos.

Para localização de estudos na base de dados Embase utilizou-se a estratégia de busca exposta no Quadro 2. Foram encontrados 102 estudos que responderam aos critérios estabelecidos.

Para localização de estudos na base de dados PubMed foram realizadas duas buscas exploratórias. A primeira busca na PubMed (título e resumo) exposta no Quadro 2, encontrou 70 estudos que responderam aos critérios estabelecidos. A segunda busca na

PubMed (descritores MeSH/DecS) exposta no Quadro 2, encontrou 3 estudos que responderam aos critérios estabelecidos.

Para localização de estudos na base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO) - SciELO *Citation Index* da WoS, utilizou-se a estratégia de busca exposta no Quadro 2. Foram encontrados 4 estudos que responderam aos critérios estabelecidos. Importante salientar que a interface de busca escolhida se deu pelos recursos disponíveis (busca concomitantemente em título, resumo e palavra-chave ao contrário da interface de pesquisa scielo.org).

Para localização de estudos na base de dados Scopus utilizou-se a estratégia de busca exposta no Quadro 2. Foram encontrados 133 estudos que responderam aos critérios estabelecidos.

Para localização de estudos na base de dados Web of Science utilizou-se a estratégia de busca exposta no Quadro 2. Foram encontrados 86 estudos que responderam aos critérios estabelecidos.

Os resultados da busca foram organizados e se deu início ao processo de identificação dos estudos, que compreendeu os documentos duplicados, ou seja, que aparecem nos resultados em mais de uma busca. Estes estudos foram eliminados após o registro das bases (tantas quantas ocorreram) nas quais o documento apareceu. Do total 464 estudos responderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos e 223 referências duplicadas foram excluídas. Levando ao universo de 241 estudos incluídos na amostra.

Para o refinamento da busca os 241 estudos passaram pelo processo de elegibilidade que se consistiu na leitura do título, resumo e palavras-chave. Deste total, 62 estudos foram eleitos e 179 excluídos após triagem.

O processo de inclusão foi realizado a partir da leitura na íntegra dos 62 estudos que faziam parte da amostra. Deste refinamento, 43 estudos foram excluídos e 19 estudos foram incluídos, respondendo à questão norteadora e o objeto de pesquisa deste presente estudo. Foram acrescentados 2 estudos a partir de busca reversa, estes estudos foram identificados a partir de referências bibliográficas dos estudos incluídos.

Dessa forma de um universo de 464 publicações, 21 artigos foram selecionados para compor a amostra do estudo proposto.

Quadro 2 - Estratégias utilizadas em bases de dados selecionadas para busca dos estudos primários, descritores controlados, não controlados utilizados (palavras-chave) e sinônimos

Base de dados	Estratégia de Busca
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( "rare* disease*" OR "orphan disease*" OR "doença* rara*" OR "enfermedad* rar*" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "ETHICS, RESEARCH" OR "ética en investigación" OR "ética em pesquisa" OR "RESEARCH ETHICS" OR bioethics OR bioética OR "BIOMEDICAL ETHICS" OR "ETHICS, BIOMEDICAL" OR "ETHICS, HEALTH CARE" OR "HEALTH CARE ETHICS" OR ethic* OR ética OR "ethical research" OR "ethics in research" OR "ética na pesquisa" ) AND TITLE-ABS-KEY ( "DRUG APPROVAL" OR "aprobación de Drogas" OR "aprovação de Drogas" OR "DRUGS, INVESTIGATIONAL" OR "Drogas en investigación" OR "Drogas em investigação" OR "DRUGS FROM THE SPECIALIZED COMPONENT OF PHARMACEUTICAL CARE" OR "Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos" OR "Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" OR "CLINICAL TRIALS AS TOPIC" OR "Ensayos Clínicos como Asunto" OR "Ensaio Clínicos como Assunto" OR "CLINICAL TRIAL" OR "Ensayos Clínicos" OR "Ensaio Clínicos" OR "ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH TECHNOLOGIES" OR "Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias" OR "Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde" OR "Acesso às Drogas" OR "Acesso ao pós-estudo" OR "Post-trial" OR "Orphan drug*" OR "post-trial access" OR "access to post-clinical trial" OR "post-trial responsibilities" OR "post-trial obligation" OR "access to pharmaceuticals" OR "access to medicines and health technologies" OR "access to essential drugs and health technologies" ) AND PUBYEAR > 2009 AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "cp" ) )
Web of Science	TÓPICO: ("rare disease*" OR "orphan disease*" OR "doença* rara*" OR "enfermedad* rar*") AND TÓPICO: ("ETHICS, RESEARCH" OR "ética en investigación" OR "ética em pesquisa" OR "RESEARCH ETHICS" OR BIOETHICS OR bioética OR "BIOMEDICAL ETHICS" OR "ETHICS, BIOMEDICAL" OR "ETHICS, HEALTH CARE" OR "HEALTH CARE ETHICS" OR ethic* OR ética OR "ethical research" OR "ethics in research" OR "ética na pesquisa") AND TÓPICO: ("DRUG APPROVAL" OR "aprobación de Drogas" OR "aprovação de Drogas" OR "DRUGS, INVESTIGATIONAL" OR "Drogas en investigación" OR "Drogas em investigação" OR "DRUGS FROM THE SPECIALIZED COMPONENT OF PHARMACEUTICAL CARE" OR "Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos" OR "Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" OR "CLINICAL TRIALS AS TOPIC" OR "Ensayos Clínicos como Asunto" OR "Ensaio Clínicos como Assunto" OR "CLINICAL TRIAL" OR "Ensayos Clínicos" OR "Ensaio Clínicos" OR "ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH TECHNOLOGIES" OR "Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias" OR "Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde" OR "Acesso às Drogas" OR "Acesso ao pós-estudo" OR "Post-trial" OR "Orphan drugs" OR "post-trial access" OR "access to post-clinical trial" OR "post-trial responsibilities" OR "post-trial obligation" OR "access to pharmaceuticals" OR "access to medicines and health technologies" OR "access to essential drugs and health technologies" OR "Drugs for Rare Diseases" OR "Orphan Drug Production" OR drug) Refinado por: TIPOS DE DOCUMENTO: ( ARTICLE OR PROCEEDINGS PAPER OR REVIEW ). Tempo estipulado: 2000-2020. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.
SciELO	TÓPICO: ("rare disease*" OR "orphan disease*" OR "doença* rara*" OR "enfermedad* rar*") AND TÓPICO: ("ETHICS, RESEARCH" OR "ética en investigación" OR "ética em pesquisa" OR "RESEARCH ETHICS" OR BIOETHICS OR bioética OR "BIOMEDICAL ETHICS" OR "ETHICS, BIOMEDICAL" OR "ETHICS, HEALTH CARE" OR "HEALTH CARE ETHICS" OR ethic* OR ética OR "ethical research" OR "ethics in research" OR "ética

Base de dados	Estratégia de Busca
	<p>na pesquisa") AND TÓPICO: ("DRUG APPROVAL" OR "aprobación de Drogas" OR "aprovação de Drogas" OR "DRUGS, INVESTIGATIONAL" OR "Drogas en investigación" OR "Drogas em investigação" OR "DRUGS FROM THE SPECIALIZED COMPONENT OF PHARMACEUTICAL CARE" OR "Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos" OR "Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" OR "CLINICAL TRIALS AS TOPIC" OR "Ensayos Clínicos como Asunto" OR "Ensaio Clínicos como Assunto" OR "CLINICAL TRIAL" OR "Ensayos Clínicos" OR "Ensaio Clínic" OR "ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH TECHNOLOGIES" OR "Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias" OR "Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde" OR "Acesso às Drogas" OR "Acesso ao pós-estudo" OR "Post-trial" OR "Orphan drugs" OR "post-trial access" OR "access to post-clinical trial" OR "post-trial responsibilities" OR "post-trial obligation" OR "access to pharmaceuticals" OR "access to medicines and health technologies" OR "access to essential drugs and health technologies" OR "Drugs for Rare Diseases" OR "Orphan Drug Production" OR drug).</p>
Embase	<p>('rare disease*:ti,ab,kw OR 'orphan disease*:ti,ab,kw OR 'doença* rara*:ti,ab,kw OR 'enfermedad* rar*:ti,ab,kw) AND ('ethics, research':ti,ab,kw OR 'ética en investigación':ti,ab,kw OR 'ética em pesquisa':ti,ab,kw OR 'research ethics':ti,ab,kw OR 'bioethics':ti,ab,kw OR 'bioética':ti,ab,kw OR 'biomedical ethics':ti,ab,kw OR 'ethics, biomedical':ti,ab,kw OR 'ethics, health care':ti,ab,kw OR 'health care ethics':ti,ab,kw OR 'ethic*:ti,ab,kw OR 'ética':ti,ab,kw OR 'ethical research':ti,ab,kw OR 'ethics in research':ti,ab,kw OR 'ética na pesquisa':ti,ab,kw) AND (((('drug approval':ti,ab,kw OR 'aprobación de drogas':ti,ab,kw OR 'aprovação de drogas':ti,ab,kw OR 'drugs, investigational':ti,ab,kw OR 'drogas en investigación':ti,ab,kw OR 'drogas em investigação':ti,ab,kw OR 'drugs from the specialized component of pharmaceutical care':ti,ab,kw OR 'medicamentos del componente especializado de los servicios farmacéuticos':ti,ab,kw OR 'medicamentos do componente especializado da assistência farmacêutica':ti,ab,kw OR 'clinical trials as topic':ti,ab,kw OR 'ensayos clínicos como asunto':ti,ab,kw OR 'ensaio clínicos como assunto':ti,ab,kw OR 'clinical trial':ti,ab,kw OR 'ensayos clínicos':ti,ab,kw OR 'ensaio clínico':ti,ab,kw OR 'access to essential medicines':ti,ab,kw) AND 'health technologies':ti,ab,kw OR 'acceso a medicamentos esenciales y tecnologías sanitarias':ti,ab,kw OR 'acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde':ti,ab,kw OR 'acesso às drogas':ti,ab,kw OR 'acesso ao pós-estudo':ti,ab,kw OR 'post trial':ti,ab,kw OR 'orphan drugs':ti,ab,kw OR 'post-trial access':ti,ab,kw OR 'access to post-clinical trial':ti,ab,kw OR 'post-trial responsibilities':ti,ab,kw OR 'post-trial obligation':ti,ab,kw OR 'access to pharmaceuticals':ti,ab,kw OR 'access to medicines':ti,ab,kw) AND 'health technologies':ti,ab,kw OR 'access to essential drugs':ti,ab,kw) AND 'health technologies':ti,ab,kw OR 'drugs for rare diseases':ti,ab,kw OR 'orphan drug production':ti,ab,kw OR drug:ti,ab,kw) #1 AND (2001:py OR 2002:py OR 2004:py OR 2005:py OR 2006:py OR 2008:py OR 2009:py OR 2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'review'/it)</p>
BVS	<p>tw:(('rare disease*' OR "orphan disease*" OR "doença* rara*" OR "enfermedad* rar*")) AND (tw:(("ETHICS, RESEARCH" OR "ética en investigación" OR "ética em pesquisa" OR "RESEARCH ETHICS" OR bioethics OR bioética OR "BIOMEDICAL ETHICS" OR "ETHICS, BIOMEDICAL" OR "ETHICS, HEALTH CARE" OR "HEALTH CARE ETHICS" OR ethic* OR ética OR "ethical research" OR "ethics in research" OR "ética na pesquisa")) AND (tw:(("DRUG APPROVAL" OR "aprobación de Drogas" OR "aprovação de Drogas" OR "DRUGS, INVESTIGATIONAL" OR "Drogas en investigación" OR "Drogas em investigação" OR "DRUGS FROM THE</p>

Base de dados	Estratégia de Busca
	<p>SPECIALIZED COMPONENT OF PHARMACEUTICAL CARE" OR "Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos" OR "Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" OR "CLINICAL TRIALS AS TOPIC" OR "Ensayos Clínicos como Asunto" OR "Ensaio Clínicos como Assunto" OR "CLINICAL TRIAL" OR "Ensayos Clínicos" OR "Ensaio Clínico" OR "ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH TECHNOLOGIES" OR "Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias" OR "Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde" OR "Acesso às Drogas" OR "Acesso ao pós-estudo" OR "Post-trial" OR "Orphan drugs" OR "post-trial access" OR "access to post-clinical trial" OR "post-trial responsibilities" OR "post-trial obligation" OR "access to pharmaceuticals" OR "access to medicines and health technologies" OR "access to essential drugs and health technologies" OR "drugs for rare diseases" OR "orphan drug production" OR drug))) AND (year_cluster:[2000 TO 2020])</p>
<p>Pubmed (Pesquisa 1)</p>	<p>((("rare disease*" [Title/Abstract] OR "orphan disease*" [Title/Abstract] OR "doença* rara*" [Title/Abstract] OR "enfermedad* rar*" [Title/Abstract]) AND ("ETHICS, RESEARCH" [Title/Abstract] OR "ética en investigación" [Title/Abstract] OR "ética em pesquisa" [Title/Abstract] OR "RESEARCH ETHICS" [Title/Abstract] OR BIOETHICS [Title/Abstract] OR bioética [Title/Abstract] OR "BIOMEDICAL ETHICS" [Title/Abstract] OR "ETHICS, BIOMEDICAL" [Title/Abstract] OR "ETHICS, HEALTH CARE" [Title/Abstract] OR "HEALTH CARE ETHICS" [Title/Abstract] OR ethic* [Title/Abstract] OR ética [Title/Abstract] OR "ethical research" [Title/Abstract] OR "ethics in research" [Title/Abstract] OR "ética na pesquisa" [Title/Abstract])) AND ("DRUG APPROVAL" [Title/Abstract] OR "aprobación de Drogas" [Title/Abstract] OR "aprovação de Drogas" [Title/Abstract] OR "DRUGS, INVESTIGATIONAL" [Title/Abstract] OR "Drogas en investigación" [Title/Abstract] OR "Drogas em investigação" [Title/Abstract] OR "DRUGS FROM THE SPECIALIZED COMPONENT OF PHARMACEUTICAL CARE" [Title/Abstract] OR "Medicamentos del Componente Especializado de los Servicios Farmacéuticos" [Title/Abstract] OR "Medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica" [Title/Abstract] OR "CLINICAL TRIALS AS TOPIC" [Title/Abstract] OR "Ensayos Clínicos como Asunto" [Title/Abstract] OR "Ensaio Clínicos como Assunto" [Title/Abstract] OR "CLINICAL TRIAL" [Title/Abstract] OR "Ensayos Clínicos" [Title/Abstract] OR "Ensaio Clínico" [Title/Abstract] OR "ACCESS TO ESSENTIAL MEDICINES AND HEALTH TECHNOLOGIES" [Title/Abstract] OR "Acceso a Medicamentos Esenciales y Tecnologías Sanitarias" [Title/Abstract] OR "Acesso a Medicamentos Essenciais e Tecnologias em Saúde" [Title/Abstract] OR "Acesso às Drogas" [Title/Abstract] OR "Acesso ao pós-estudo" [Title/Abstract] OR "Post-trial" [Title/Abstract] OR "Orphan drugs" [Title/Abstract] OR "post-trial access" [Title/Abstract] OR "access to post-clinical trial" [Title/Abstract] OR "post-trial responsibilities" [Title/Abstract] OR "post-trial obligation" [Title/Abstract] OR "access to pharmaceuticals" [Title/Abstract] OR "access to medicines" [Title/Abstract] AND health technologies" [Title/Abstract] OR "access to essential drugs" [Title/Abstract] AND health technologies" [Title/Abstract] OR "Drugs for Rare Diseases" [Title/Abstract] OR "Orphan Drug Production" [Title/Abstract] OR drug [Title/Abstract]) (2000-2020)</p>
<p>Pubmed (Pesquisa 2)</p>	<p>((("rare diseases"[MeSH Terms]) AND ("ethics, research"[MeSH Terms] OR research ethics[MeSH Terms] OR bioethics[MeSH Terms] OR biomedical ethics[MeSH Terms] OR ethics, biomedical[MeSH Terms] OR ethics, health care[MeSH Terms] OR health care ethics[MeSH Terms]) AND (drug, approval[MeSH Terms] OR drugs, investigational[MeSH Terms] OR drugs from the specialized component of pharmaceutical care[MeSH Terms] OR clinical trial[MeSH Terms] OR clinical trial as topic[MeSH Terms] OR access to essential medicines and health technologies[MeSH Terms])) (2000-2020)</p>

Fonte: elaborado pelo autor.

### 5.3.3 Categorização dos estudos eleitos

A partir dos critérios delimitados anteriormente e subsequente pesquisa em base dados, as produções foram categorizadas a partir do instrumento utilizado para coleta e dados (Apêndice A):

(1) informações extraídas das publicações eleitas, necessárias para identificação dos elementos pré-textuais – GRUPO I;

(2) delineamento dos estudos das publicações eleitas, necessário para alinhar o objetivo proposto frente aos resultados encontrados – GRUPO II.

Visando obter dados pertinentes ao objetivo proposto neste estudo, ambas categorias sofreram subcategorizações e foram elencadas dessa seguinte forma:

GRUPO I – *Informações extraídas das publicações eleitas* foi subdivido em: GrI1 – Base de dados escolhida; GrI2 – Título dos estudos; GrI3 – Tipo de estudo; GrI4 – Autores; GrI5 – Ano do estudo.

GRUPO II - *Delineamento dos estudos das publicações eleitas* foi subdivido em: GrII1 – Tema de pesquisa; GrII2 – Identificação de questões éticas emergidas na literatura com relação ao acesso à pesquisa e ao pós-estudo e doenças raras.

### 5.3.4 Análise crítica dos estudos incluídos na revisão

A partir do instrumento para coleta de dados cada estudo contemplado teve suas informações compiladas. Os dados extraídos foram preenchidos conforme o objetivo do estudo. Estes dados se apresentarão quantitativamente – pela análise de dados obtidos e suas variáveis; e qualitativamente – onde frações dos artigos eleitos foram explorados com relação a literatura científica disponível.

### 5.3.5 Interpretação e discussão dos resultados

Os resultados obtidos através da análise crítica e cautelosa de cada artigo eleito foram interpretados de acordo com o objetivo do estudo, as questões emergidas foram discutidas a partir do referencial teórico. A interpretação e discussão foi orientada a partir dos dados do instrumento, expressa pelas subcategorias do GRUPO I e II.

### 5.3.6 Apresentação da síntese de dados

A revisão integrativa do referencial teórico relacionado, bem como resultados e discussões acerca de questões éticas sobre acesso à pesquisa e aos medicamentos no pós-estudo por pacientes com doenças raras, provenientes deste processo, foram estruturadas em formato de artigo, forma de apresentação deste estudo.

## 6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Regimento do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal de Santa Catarina preconiza o formato de apresentação dos resultados da dissertação como pelo menos um artigo original. Dessa forma, os resultados e a discussão deste estudo estarão evidenciados no item 7.1, conforme apresentado no sumário, correspondente ao artigo, intitulado '**Acesso ao medicamento em investigação no pós-estudo por participantes com doenças raras: uma revisão integrativa**'.

## 7 ARTIGO RESULTANTE DA PESQUISA

### 7.1 ARTIGO – Acesso ao medicamento em investigação no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras: revisão integrativa

Jefferson Westarb Mota

Fernando Hellmann

Jucélia Maria Guedert

#### RESUMO

O direito dos participantes de pesquisa ao potencial benéfico terapêutico em um ensaio clínico é um princípio introduzido pela Declaração de Helsinque. Quando este princípio vai ao encontro de pesquisas com doenças raras ele se torna complexo e muitas vezes não é efetivado. **Objetivo:** Analisar a produção científica acerca do acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras. **Método:** Realizou-se uma revisão integrativa da literatura, entre os meses de setembro e outubro de 2020, nas bases: BVS, Embase, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science. Foram incluídos artigos publicados sem restrição de idioma, no período de 2000 a 2020, totalizando 21 estudos. **Resultados:** Os resultados configuraram duas categorias que emergiram da pesquisa: Questões gerais sobre as pesquisas clínicas de drogas órfãs e Questões específicas sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras. **Discussão:** A primeira categoria analisa as questões relativas ao tamanho da população de pacientes com doenças raras, os quesitos alinhados a eficácia e segurança nestas pesquisas, os custos e preços dos medicamentos e aborda a questão da necessidade de regulação de mercado. A segunda categoria versa sobre o panorama histórico do acesso pós-estudo, a globalização dos ensaios clínicos e as dificuldades em se efetivar o direito à saúde como direito de acesso às drogas órfãs no pós-estudo. **Considerações finais:** são poucos os artigos que abordam o acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes de doenças raras como questão central, apontando para a necessidade de mais estudos, especialmente sobre quem deve fornecer e por quanto tempo.

**Palavras-chave:** Doenças raras. Drogas órfãs. Bioética. Ética. Acesso ao pós-estudo. Ensaio Clínico.

## INTRODUÇÃO

Existem grandes problemas éticos em lidar com questões globais de saúde e um deles é o tratamento de doenças raras. Após anos de negligência, as doenças raras têm sido foco de políticas de atenção em saúde nos últimos 20 anos (HASFORD; KOCH, 2017).

Os Estados Unidos da América (EUA) foram pioneiros na garantia do direito de acesso a medicamentos por indivíduos com doenças raras e fomentou a *Orphan Drug Act* – Lei de Incentivo ao Desenvolvimento de Drogas Orfãs promulgada em 1983. Posteriormente as iniciativas foram abraçadas pelo Japão em 1993, pela Austrália em 1997, pelo Parlamento Europeu em 2000 (MARIZ *et al.*, 2016; PARRA, 2015). No Brasil as discussões a respeito da necessidade de inclusão de políticas públicas que beneficiassem esses pacientes começaram a ser fomentadas nos anos 2000 (PARRA, 2015).

Doenças raras acometem um percentual significativo da população, o que revela um problema de saúde importante. Segundo o Ministério da Saúde (MS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) as doenças que afetam 65 pessoas a cada 100 mil são consideradas raras (BRASIL, 2014; FEDERHEN *et al.*, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Quando estas doenças acometem 1 paciente a cada 50 mil pessoas são definidas como muito raras, ultrarraras ou superaras (SILVA; SOUSA, 2015).

Segundo Luz, Silva e Demontigny (2015) não existe um consenso quanto ao número de doenças raras e ultrarraras existentes, estima-se que existam em torno de 8 mil doenças (representam um quarto de todas as doenças conhecidas mundialmente) que em sua grande maioria possuem origem genética, frente a outras causalidades como cânceres, doenças de ordem infecciosa, tóxica e crônica. A mortalidade infantil entre pessoas com doenças raras chega a 30% mundialmente. Esse percentual acentua-se em países periféricos como o Brasil, onde se torna mais debilitado o diagnóstico, o acesso às pesquisas clínicas experimentais e quiçá ao acesso a terapias provenientes deste processo (LUZ; SILVA; DEMONTIGNY, 2015).

Por sua natureza, um ensaio clínico experimental não significa um tratamento. No caso das doenças raras, a busca por terapias e a crença na cura podem determinar um equívoco terapêutico. Neste sentido padrões normativos para a ética em pesquisa em ensaios clínicos deste porte devem ser transparentes e guiados por documentos

que regulamentem e orientem a governança da pesquisa (WOODS; MCCORMACK, 2013).

Conhecidas também pelo sinônimo doenças órfãs, elas compõem o grupo de patologias que afetam uma pequena percentagem da população, em sua grande maioria crianças. O pleito por ensaios clínicos delineados sob a ótica destas patologias visando o desenvolvimento de terapias seguras, compõe o processo da busca por drogas órfãs (LONDON, 2012). Por sua vez, são considerados drogas órfãs aquelas as quais a indústria farmacêutica tem pouco interesse de mercado no seu desenvolvimento e comercialização visto que esses medicamentos são destinados apenas a um pequeno número de pacientes que sofrem de doenças raras (BOUWMAN; SOUSA; PINA, 2020).

O desenvolvimento de uma nova droga geralmente inclui vários anos de pesquisa básica para encontrar uma substância como uma candidata a medicamento promissor. A indicação de desenvolvimento de uma droga órfã revela benefícios em uma área de necessidades não atendidas, no entanto este processo anteriormente mencionado deve estar alicerçado sob fundamentos éticos estabelecidos internacionalmente para que o desenho e a prática da pesquisa sejam justos, principalmente quando se pensa sobre o fornecimento de drogas (ANNEMANS; MAKADY, 2020; HERNBERG-STHAL; RELJANOVIC, 2013).

Conceitualmente a garantia de acesso às intervenções benéficas aos participantes de uma pesquisa clínica após a sua conclusão se denomina acesso ao pós-estudo clínico (DAINESI; GOLDBAUM, 2012). Este princípio aparece, no âmbito internacional, na Declaração de Helsinque (DH) da Associação Médica Mundial (AMM) sendo introduzida no ano de 2000.

A DH é um documento que foi um marco balizador nas normativas éticas brasileiras, demonstrando a preocupação com os direitos do participante de pesquisa frente aos objetivos científicos, durante ou após um ensaio clínico (NAUD, 2019). Contudo, atualmente a última versão da DH, datada de 2013, não se aplica à realidade em pesquisa no Brasil visto que o país não menciona esta última versão em seus documentos oficiais, notadamente por discordar das posições assumidas frente ao uso do placebo e ao acesso no pós-estudo.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e os Comitês de Ética em Pesquisa formam o Sistema CEP/CONEP. Criado pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) 196/96, ele é responsável por avaliar a eticidade das pesquisas com

seres humanos. Este sistema representa avanços na defesa dos direitos dos participantes de pesquisa brasileiros, especialmente por fazer parte do arcabouço de controle social do SUS (BRASIL, 1996).

A legislação que abrange a temática do acesso pós-estudo clínico, de forma ampla, é a Resolução CNS 466/12, a qual aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2012). Essa resolução exhibe em seu item III que o acesso deve:

- d) assegurar a todos os participantes ao final do estudo, **por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos** que se demonstraram eficazes
- d1) ser garantido no intervalo entre o término da participação individual e o final do estudo, podendo, nesse caso, esta garantia ser dada por meio de estudo de extensão, de acordo com análise devidamente justificada do médico assistente do participante. (BRASIL, 2012, não paginado, grifo nosso).

O Brasil não possui legislação sobre fornecimento pós-estudo clínico para doenças raras. As Resoluções da Diretoria Colegiada (RDCs) do MS e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) normatizam a disponibilização de medicamentos para doenças raras que ainda podem não estar aprovados para comercialização no Estado brasileiro. Como a exemplo da RDC 38/13 do MS, que trata de acesso expandido, uso compassivo e acesso pós-estudo em geral e não é específica para doenças raras. Esta Resolução foi alterada em outubro de 2019 pela RDC 311/19, que remete a questão do fornecimento de medicamento pós-estudo às Resoluções da CONEP (BRASIL, 2013, 2019b).

Cabe salientar, que a Resolução CNS 563/17 é específica para fornecimento pós estudo em doenças ultrarraras, ou seja, ela não se aplica para doenças raras. Contudo, a Resolução CNS 563/17 é um exemplo da flexibilização do direito ao acesso pós estudo: antes dessa resolução o acesso era irrestrito, por tempo indeterminado e de responsabilidade exclusiva da indústria e, com ela, a obrigação de manter fornecimento do produto investigacional benéfico aos participantes da pesquisa foi restrito a 5 (cinco) anos, contados a partir da definição do preço em reais na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Atualmente, o Projeto de Lei (PL) 200/15 aprovada pelo Senado tramitou como PL 7082/17 para Câmara de Deputados e aguarda parecer do relator na Comissão de

Constituição e Justiça e de Cidadania (CCJC) (BRASIL, 2017). Este PL coloca em xeque a proteção dos participantes de pesquisa no Brasil que é notoriamente abrangente, principalmente quando comparada a de outras nações. A garantia do acesso aos medicamentos no pós-estudo clínico é um exemplo dessa proteção. Ambos os projetos estabelecem limitações ao acesso e propõe e novas resolutivas para a pesquisa brasileira do ponto de vista ético-normativo. Elas representam uma ameaça ao direito dos participantes de pesquisa quanto ao fornecimento pós-estudo (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2017).

A produção de medicamentos para doenças raras deve ser vista como uma questão de Estado, porém é perceptível que, na falta do Estado, a ótica capitalista e mercadológica desta prática emerge e se impõe. Frente às especificidades das doenças raras e ultrarraras que acometem uma pequena parcela da população, somado às forças que tendem a minimizar o papel do Estado e maximizar o mercado de saúde, este mercado farmacêutico de consumo exíguo apresenta conflitos éticos que evidenciam o colapso dos interesses públicos frente aos privados.

Este artigo analisa a produção científica acerca do acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes de ensaios clínicos com doenças raras.

## **MÉTODO**

A revisão integrativa objetiva analisar pesquisas relevantes que suportem decisões relacionadas a melhoria da prática clínica, permitindo a síntese do conhecimento sobre um tema em específico e demonstrando capacidade de apontar lacunas do conhecimento que necessitam ser aprofundadas ou novamente estudadas (BOTELHO; CUNHA; MACEDO, 2011; BROOME, 2000; COOPER, 1982; FERENHOF; FERNANDES, 2016; GANONG, 1987; MELNYK; FINEOUT-OVERHOLT, 2011; WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

A escolha desse método se dá por sua amplitude e importante capacidade de identificação e mapeamento do conhecimento produzido sobre a produção científica, corroborando para a definição de conceitos, revisões teóricas e análises de métodos (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Esta modalidade permite a inclusão de publicações com métodos diversos remetendo a um aumento da abrangência do processo investigativo (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

Esta revisão integrativa foi conduzida em seis etapas: (1) Identificação do problema; (2) Seleção da amostra; (3) Categorização dos estudos eleitos; (4) Análise crítica dos estudos incluídos na revisão; (5) Interpretação e discussão dos resultados; (6) Interpretação e discussão dos resultados, previamente descritas, a fim de reunir sintetizar o conhecimento já existente sobre a temática (WHITTEMORE; KNAFL, 2005).

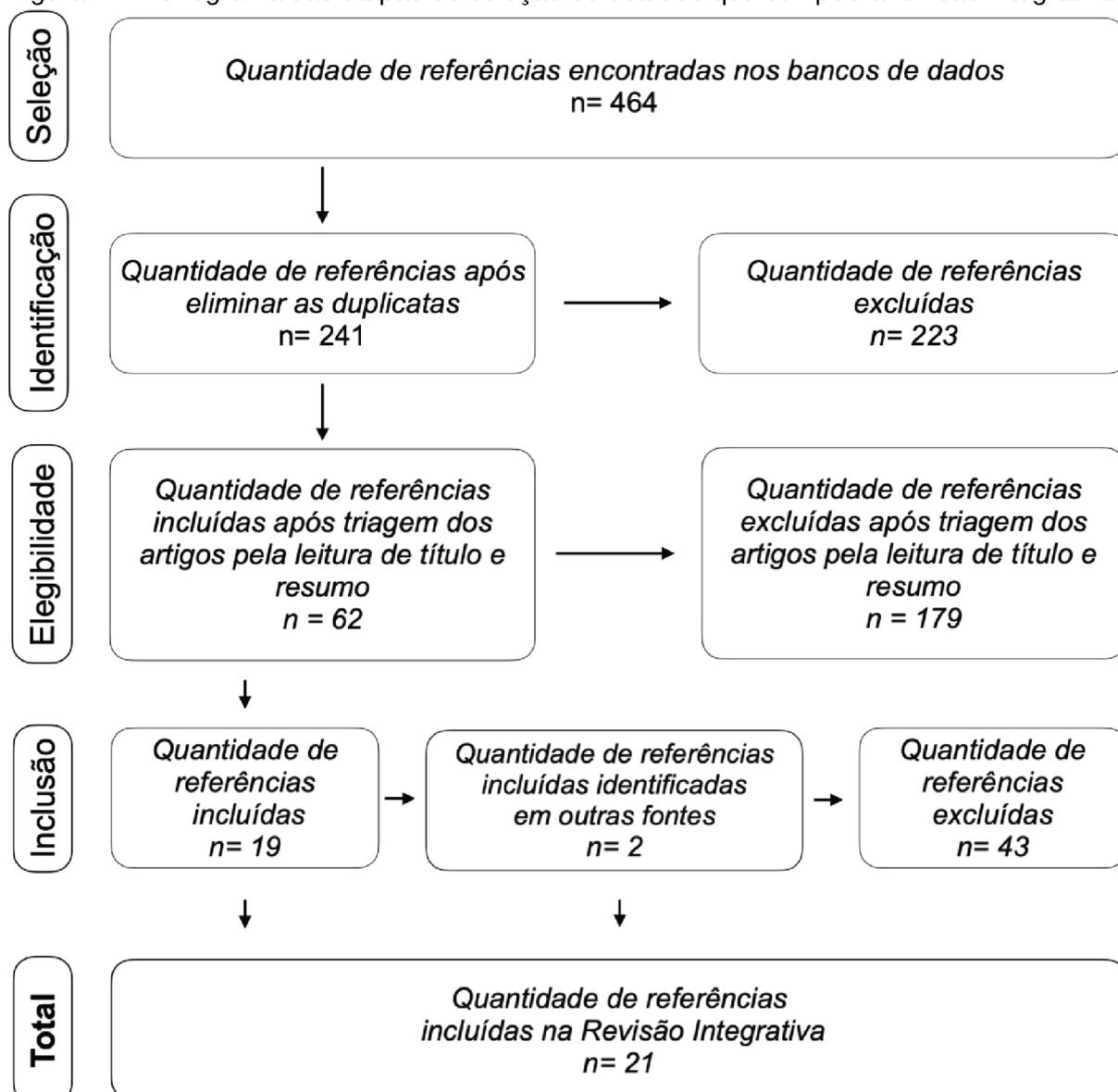
Este estudo teve como questão norteadora: quais questões éticas emergem na literatura sobre o acesso a farmacoterapia por participantes de ensaios clínicos com doenças raras? Para respondê-la realizou uma pesquisa bibliográfica nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Embase, PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Scopus e Web of Science.

As especificidades de cada base de dados levaram a adaptação das buscas frente a cada pesquisa, gerando a construção de blocos temáticos, associados com os operadores booleanos: Bloco temático 1 – Doenças Raras: Doenças raras; *Rare diseases*; *Orphan Diseases*; Bloco temático 2 – Ética, *Ethics*, Bioética, *Bioethics*, Pesquisa Ética, *Ethical Research*; Bloco temático 3: Acesso ao pós-estudo, *Post-trial access*, *Access to post-clinical trial*, *Post-trial responsibilities*, *Post-trial obligation*, *Access to pharmaceuticals*, *Access to medicines and health Technologies*, *Access to essential drugs and health technologies*. Realizou-se busca exploratória reversa a partir de referenciais encontrados durante o processo primário de pesquisa.

Os critérios de inclusão foram estudos publicados na modalidade artigo científico (original ou revisão), em todas as línguas, com limite temporal de 2000 a 2020. Os critérios de exclusão foram estudos na modalidade de tese, dissertação, monografia, resenha, livros ou resumos em anais provenientes de eventos científicos, período cronológico fora do estabelecido.

A fim de elevar o rigor da pesquisa foi utilizado o *EndNote X8 da Clarivate Analytics* como ferramenta auxiliar na construção de bancos de dados e seleção de artigos. Posteriormente, se deu o processo de análise documental e de identificação dos estudos eleitos, representado no fluxograma da Figura 1, o qual representa o fluxo do processo de coleta de dados preconizado pelo grupo PRISMA (GALVÃO; PANSANI; HARRAD, 2015). A busca dos artigos foi realizada entre os meses de setembro e outubro de 2020. Os dados obtidos junto dos estudos de buscas primárias acrescentados a partir de busca reversa, constituíram a amostra.

Figura 1 – Fluxograma das etapas de seleção de estudos que compõe a revisão integrativa.



Fonte: elaborado pelos autores.

Os dados dos estudos eleitos pertinentes a esta revisão integrativa foram extraídos em instrumento para coleta de dados, elaborado baseado na questão norteadora. Na etapa inicial os dados foram sistematizados em duas categorias dadas a posteriori. Na etapa final realizou-se a discussão dos dados de forma agrupada, compilando informações e tendências importantes para a discussão da temática.

O presente estudo é fruto das pesquisas realizadas pelos autores na esfera da pós-graduação *stricto sensu* em Saúde Coletiva e linha temática em Bioética da Universidade Federal de Santa Catarina.

## RESULTADOS

A busca na base de dados BVS, Embase, PubMed, SciELO, Scopus e Web of Science resultou em 464 estudos primários. Após a exclusão dos referenciais duplicados encontrados, restaram 241 estudos. Destes, após leitura de palavras-chaves, título e resumo, 179 não se adequavam a temática, levando a um total de 62 estudos selecionados. Estes referenciais foram visualizados na íntegra e julgados frente a contemplação de critérios metodológicos da revisão integrativa, resultando em 19 referências. A busca reversa resultou no acréscimo de 02 referenciais. A amostra final foi composta por 21 estudos conforme os critérios de seleção propostos. O Quadro 1 apresenta os dados dos estudos selecionados.

Quadro 3- Distribuição dos estudos eleitos segundo autores, ano, país de origem, idioma, periódico e base de dados encontradas.

<b>Autores</b>	<b>n.</b>	<b>Ano</b>	<b>País/Origem</b>	<b>Idioma</b>	<b>Periódico/Origem</b>	<b>Base dados</b>
Annemans L., Makady A.	1	2020	Bélgica	Inglês	Orphanet Journal of Rare Diseases	Scopus
Blin O., Lefebvre M.N., Rascol O., Micallef J.	2	2020	França	Inglês	Therapie	Embase, PubMed, Scopus, Web of Science
Bouwman M.L., Sousa J.J.S., Pina M.E.T.	3	2020	Portugal	Inglês	Health Policy and Technology	Embase, Scopus, Web of Science
Dal-Ré R., Palau F., Guillén-Navarro E., Ayuso C.	4	2020	Espanha	Espanhol	Anales de Pediatría	Pubmed, Scopus
Naud, L.M.	5	2019	Brasil	Português	Revista Brasileira de Bioética	Busca reversa
Gelinas L., Crawford B., Kelman A., Bierer B.E.	6	2019	EUA	Inglês	European Journal of Health Law	Scopus
Saviano, M. Barile, S., Caputo, F., Lettieri, M., Zanda, S.	7	2019	Itália	Inglês	SUSTAINABILITY	Web of Science
Chaves Restrepo Á.P., Cuestas J.A., Yucuma D., Rosselli D.	8	2018	Colômbia	Inglês	Value in Health	Embase
Pace J., Ghinea N., Kerridge I., Lipworth W.	9	2018	Austrália	Inglês	Health Policy	Scopus, Web of Science
van Egmond-Fröhlich A., Schmitt.	10	2018	Austria	Alemão	Monatsschrift fur Kinderheilkunde	Embase, Scopus, Web of Science

<b>Autores</b>	<b>n.</b>	<b>Ano</b>	<b>País/Origem</b>	<b>Idioma</b>	<b>Periódico/Origem</b>	<b>Base dados</b>
Hasford, J; Koch, A.	11	2017	Alemanha	Alemão	Bundesgesundheitsblatt	BVS, Pubmed, Scopus e Web of Science
Rodriguez-Monguio R., Spargo T., Seoane-Vazquez E.	12	2017	EUA	Inglês	Orphanet Journal of Rare Diseases	BVS, Pubmed, Scopus e Web of Science
Mastroleo, I.	13	2016	Argentina	Inglês	Developing World Bioethics	BVS e Scopus
Dallari, S. G.	14	2015	Brasil	Português	Revista Bioética	SciELO
Silva, E. N. da, Sousa, T. R. V.	15	2015	Brasil	Português	Caderno de Saúde Pública	BVS e SciELO
Rhee T.G.	16	2015	EUA	Inglês	Ama Journal of Ethics	BVS e Scopus
Rosselli, D., Rueda, J.D., Solano, M.	17	2012	Colômbia	Inglês	Journal of Medical Ethics	Web of Science
Daineisi, S.M., Goldbaum, M.	18	2011	Brasil	Português	Revista da Associação Médica Brasileira	Busca reversa
Barrera L.A., Galindo G.C.	19	2010	Colômbia	Inglês	Advances in Experimental Medicine and Biology	BVS, Pubmed, Scopus e Web of Science
Boy, R. Schramm, F. R.	20	2009	Brasil	Português	Caderno de Saúde Pública	BVS
Grady, C.	21	2005	EUA	Inglês	Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics	BVS, Pubmed, Scopus e Web of Science

Fonte: dados da pesquisa.

Os estudos eleitos publicados em 2020 compõem 19,1% do portfólio bibliográfico – representam a maioria de 4 estudos. Seguidos de referenciais de 2019 – 3 estudos (14,3), 2018 – 3 estudos (14,3%), 2017 – 2 estudos (9,4%), 2016 – 1 estudo (4,8%), 2015 – 3 estudos (14,3%), seguidos de 2012, 2011, 2010, 2009 e 2005 com 1 estudo cada – que expressam 23,8% da totalidade.

Com relação a origem dos estudos e autores o Brasil compõe 5 estudos (23,8%), o EUA compõe 4 estudos (19,0%), a Colômbia compõe 3 estudos (14,3%), e Alemanha, Áustria, Argentina, Austrália, Bélgica, Espanha, França, Itália e Portugal compõe 1 estudo cada, correspondendo a 42,9%.

Quanto às bases de dados os estudos selecionados foram encontrados em mais de uma plataforma. De uma forma geral – 13 referências foram encontradas na Scopus, 10 na Web of Science, 6 na Pubmed, 8 na BVS, 4 na Embase e 2 na SciELO. Todas as duplicatas foram descartadas. A busca reversa permitiu encontrar 2.

A maioria, 13 dos estudos (61,9%), foi publicada em língua inglesa, seguido de 5 estudos em língua portuguesa (23%), 2 estudos em língua alemã (9,5%) e 1 estudo em língua espanhola (4,8%).

Os estudos foram analisados e agrupados em duas categorias:

- I. Questões gerais sobre as pesquisas clínicas de drogas órfãs;
- II. Questões sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso doenças raras.

O Quadro 2 apresenta as categorias, subcategorias e temáticas identificadas na análise de conteúdo.

Quadro 2 – Categorias, subcategorias e temáticas identificadas na análise de conteúdo.

<b>Categoria I. Questões gerais sobre as pesquisas clínicas de drogas órfãs</b>	
<i>Subcategoria</i>	<i>Descrição da Subcategoria</i>
População de pacientes com Doenças raras	O tamanho reduzido da população de pacientes com doenças raras, as características de manifestação das doenças raras e a distribuição geopolítica destas convergem ao problema de ingresso nos ensaios clínicos por pacientes acometidos por doenças raras (ANNEMANS; MAKADY, 2020; BARRERA; GALINDO, 2010; DALLARI, 2015; HASFORD; KOCH, 2017; RHEE, 2015; RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANEVASQUEZ, 2017; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012).
Eficácia e Segurança	A pesquisa clínica de medicamentos utilizados para tratar doenças raras é discutida quanto ao cumprimento dos requisitos de eficácia e segurança (ANNEMANS; MAKADY, 2020; BARRERA; GALINDO, 2010; CHAVES <i>et al.</i> , 2018; HASFORD; KOCH, 2017; PACE <i>et al.</i> , 2018).

Custos e Preços	O preço elevado para o desenvolvimento e pós-comercialização possui obstáculos referentes ao acesso da população objeto revelando a busca pela recuperação de custos de desenvolvimento pela indústria, o uso de financiamentos e judicialização para acesso (BARRERA; GALINDO, 2010; BLIN <i>et al.</i> , 2020; BOY; SCHRAMM, 2009; DAL-RÉ <i>et al.</i> , 2020; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012; SAVIANO <i>et al.</i> , 2019; VAN EGMOND-FRÖHLICH; SCHMITT, 2018).
Regulamentação de mercado	O processo regulatório de drogas órfãs é realizado por órgãos regimentais de cada país, algumas vezes influenciados por organizações de pacientes. No entanto o monopólio de mercado e elasticidade do ônus revelam falhas na regulamentação, que reduzem o acesso e efetivam o lucro (BOUWMAN; SOUSA; PINA, 2020; DALLARI, 2015; RHEE, 2015; SAVIANO <i>et al.</i> , 2019; VAN EGMOND-FRÖHLICH; SCHMITT, 2018).
<b>Categoria II. Questões específicas sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras</b>	
<i>Subcategoria</i>	<i>Descrição da Subcategoria</i>
Panorama Histórico	Documentos/normativas internacionais e nacionais difundem a provisão de pós-estudo dentro do escopo de fornecimento de droga órfã que se revelou benéfica (DAINESI; GOLDBAUM 2011; DALLARI, 2015; GELINAS <i>et al.</i> , 2019; GRADY, 2005; MASTROLEO, 2016; NAUD, 2019, SILVA; SOUSA, 2015).
Globalização de ensaios clínicos	A evolução contemporânea dos ensaios clínicos frente o acesso pós-estudo de drogas órfãs (BOY; SHRAMM, 2009; DAINESI; GOLDBAUM, 2011; GRADY, 2005; MASTROLEO, 2016; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012; SILVA; SOUSA, 2015).
Direito à Saúde	O fornecimento pós-estudo de drogas órfãs respondendo como direito à saúde (DALLARI, 2015; RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017).

Fonte: dados da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Nesta seção se discute os resultados nas duas categorias resultantes da pesquisa.

### **Questões gerais sobre as pesquisas clínicas de drogas órfãs**

Os temas gerais relacionados ao desenvolvimento de drogas órfãs por intermédio de ensaio clínico foram abordados por 17 artigos. Os problemas emergidos da literatura que compõe este escopo foram identificados culminando a criação de subcategorias, apresentadas a seguir: (I) População de pacientes com doenças raras; (II) Eficácia e segurança da pesquisa clínica; (III) Preço e Custos; e (IV) Regulamentação do mercado.

#### *(I) População de pacientes com doenças raras*

Os autores dos referenciais que integraram essa subcategoria relataram, de maneira abrangente, como a prevalência de doenças raras, relativamente menor do que de outras doenças comuns, são representativas quando visualizadas de forma agrupada. Esta prevalência justifica a dificuldade de reunir participantes que estão dispersos por todo o globo e revela os problemas existentes para quantificar o tamanho da população e promover o ingresso justo e equânime à participação nas pesquisas (ANNEMANS; MAKADY, 2020; BARRERA; GALINDO, 2010; DALLARI, 2015; HASFORD; KOCH, 2017; RHEE, 2015; RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012).

Annemans e Makady (2020) apontam que a incidência e prevalência de doenças raras podem ser vistas como um conjunto de incertezas, já que o tamanho exato da população acometida, as características da subpopulação e as manifestações clínicas das doenças são variáveis.

Rodriguez-Monguio, Spargo e Seoane-Vasquez (2017) apontam não haver consenso social quanto ao tamanho da população de pacientes com doenças raras, o que revela a necessidade de uma intervenção prática sobre sua dimensão. Os autores ainda interseccionam o crescimento populacional ao crescimento da identificação de novas doenças raras (RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017). A prevalência da doença como fomentador do desenvolvimento

clínico de drogas órfãs é problematizada, já que a prevalência conflitua com o conceito de justiça, pois usualmente populações tendem a crescer e este crescimento reduziria e excluiria percentualmente pessoas com doenças raras ao longo do tempo (RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017).

Esta distribuição exígua e dispersa das doenças raras na população torna difícil reunir número suficiente de participantes em ensaios clínicos (principalmente de fase I, II e III) necessários para a aprovação de qualquer medicamento, incluindo a produção de drogas órfãs, e ainda definem esta população como vulnerada e desprotegida, quando o acesso necessita acontecer em países periféricos (BARRERA; GALINDO, 2010; BOY; SCHRAMM, 2009).

A acessibilidade de participação em ensaios clínicos de medicamentos para pacientes com doenças raras necessita de políticas relevantes e de reflexões, principalmente do ponto de vista populacional, de forma a promover justiça e equidade em seu acesso (RHEE, 2015). Esta reflexão vai ao encontro do que Silva, Ventura e Castro (2016) discutem quanto a igualdade de oportunidades na utilização de serviços sanitários – como a equidade de acesso à saúde em ensaios clínicos para drogas órfãs. Os autores percebem que umas das implicações deste acesso é a distribuição das oportunidades que sofre entraves quando relacionada à distribuição geográfica, assim como pelos critérios de elegibilidade de participantes para inserção em estudos. Complementam incitando reflexões acerca da equidade como aspecto da justiça social, por exemplo, onde há exclusões de grupos populacionais em ensaios clínicos e conseqüente perda do benefício (SILVA; VENTURA; CASTRO, 2016).

Importante salientar que no Brasil o PL n. 231 de 2012 criava o Fundo Nacional de Pesquisa para Doenças Raras e Negligenciadas, ação que reservava 30% dos recursos do Programa de Fomento à Pesquisa da Saúde. Uma importante ação para combater as desigualdades nas pesquisas fomentadas pelo desenvolvimento de medicamentos, vacinas e terapias no caso das doenças raras. O projeto foi vetado na íntegra pelo presidente da República, Jair Bolsonaro, em 2019, sob a justificativa do comprometimento da exequibilidade do Fundo e da redução do interesse privado sob o tema proposto (BRASIL, 2019a).

Quando o princípio da justiça vai de encontro aos ensaios clínicos com doenças raras a consequência é a debilidade de acesso à saúde, já que a distribuição equânime é afetada por diversas questões apontadas pelos autores, como a prevalência da doença, o tamanho e características da população e os critérios de

inserção na pesquisa (ANNEMANS; MAKADY, 2020; BARRERA; GALINDO, 2010; DALLARI, 2015; HASFORD; KOCH, 2017; RHEE, 2015; RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012).

Quando se pensa em justiça distributiva no caso de doenças raras, há de se questionar as regras e o formato em que essa distribuição acontece de acordo com as características da população. O acesso à pesquisa clínica e a medicamentos para tratar doenças raras em países periféricos, locais onde a presença de assimetrias e desigualdades sociais são gritantes, flagelam a população vulnerada (BOY; SCHRAMM, 2009). Segundo Boy e Schramm (2009) se presume-se então a necessidade de se ter à disposição da sociedade políticas públicas legítimas que tenham relação com o princípio de equidade, garantindo a igualdade formal.

A distribuição de pacientes acometidos por doenças raras em nível mundial tende a discussões de caráter ético. Sua prevalência diversa e difusão geográfica dificulta o acesso de potenciais participantes em ensaios clínicos de medicamentos, principalmente em países periféricos. Destaca-se o fato de que apesar da heterogeneidade dos pacientes e das características de cada manifestação de doenças raras, políticas públicas deveriam fomentar a cooperação internacional para que pacientes distribuídos pelo globo pudessem acessar ensaios clínicos. As dificuldades associadas ao tamanho da população e sua configuração geopolíticas suplica por uma cooperação entre nações para que seja possível mapear esses problemas. Percebe-se que a literatura aponta uma lacuna entre a população afetada por doenças raras e o acesso a ensaios clínicos com drogas órfãs.

## (II) *Eficácia e segurança*

Os autores dos referenciais que integraram essa subcategoria relataram de forma geral que padrões éticos que norteiam os requisitos de eficácia e segurança no desenvolvimento de pesquisas clínicas e produção de medicamentos para doenças raras devem ser respeitados (ANNEMANS; MAKADY, 2020; BARRERA; GALINDO, 2010; HASFORD; KOCH, 2017; PACE *et al.*, 2018).

Testes clínicos com fármacos são regulamentados em leis, normativas e documentos que contêm convenções éticas. Padrões éticos de informação, consentimento e condução de estudos, devem ser seguidos independentemente da frequência da doença (HASFORD; KOCH, 2017). Esta ideia pode ser complementada pela descrição de Barrera e Galindo (2010), que afirmam que a pesquisa de

medicamentos para doenças raras deve cumprir rigorosamente os requisitos de eficácia, segurança e, idealmente, com o menor custo possível, pois será utilizado em pessoas altamente vulneráveis e desprotegidas. O efeito e durabilidade do tratamento baseado em intervalo de confiança, heterogeneidade dos grupos, posologia e eventos adversos devem também ser previstos (ANNEMANS; MAKADY, 2020). Contudo, Blin *et al.* (2020) afirmam que:

[...] alguns ensaios clínicos que podem não ser considerados como éticos para doenças frequentes podem ser aceitáveis para doenças raras (relativa à falta de poder devido ao pequeno número de pacientes disponíveis e heterogeneidade, ensaios curtos que não abordam o desfecho clínico mais relevante e o uso precoce de biomarcadores antes de sua qualificação...). Se não, existe o risco de nunca desenvolver novos medicamentos para doenças raras complicadas e de concentrar esforços em doenças relativamente frequentes com uma via de desenvolvimento bem conhecida e controlável. (BLIN *et al.*, 2020, p. 144, tradução nossa).

Diante a isso, faz-se necessária uma perspectiva crítica frente os autores que se dedicam a publicar a defesa da flexibilização do acesso pós-estudo, pois é essencial fortalecer a perspectiva do direito ao acesso como direito á saúde.

Pace e colaboradores (2018), em seu trabalho que trata de estrutura ética para a criação, governança e avaliação de programas de acesso acelerado, traz um panorama sobre o caso das doenças raras. Neste caso, afirmam os autores, que acelerar o processo de obtenção de drogas órfãs também pode trazer riscos embutidos, sejam físicos - resultantes de efeitos adversos de medicamentos, ou psicológicos (PACE *et al.*, 2018).

Por sua vez Hasford e Koch (2017) salientam que os limites metodológicos em pesquisas clínicas existem independente da pesquisa realizada com doenças raras ou frequentes, e devem ser respeitados, revelando a importância de planejar o estudo da melhor forma possível para que malefícios não se sobrepujem aos benefícios.

Hasford e Koch (2017) salientam que um aspecto muito importante da avaliação ética em ensaios clínicos com doenças raras é a qualidade biométrica em relação ao desenho, tamanho, amostra e análise estatística do estudo, pois uma vez que metodologias propostas frágeis em ensaios clínicos com seres humanos são consideradas antiéticas. Vislumbra-se, então, a necessidade de assegurar critérios metodológicos balizados por normativas éticas que asseverem a eficácia e segurança de ensaios clínicos e o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras.

Percebe-se uma multiplicidade das produções com enfoques sobre a eficácia e segurança no desenvolvimento clínico de drogas órfãs. A maioria dos estudos difunde que o rigor ético deve nortear o processo metodológico de pesquisa. No entanto autores sugerem como contraponto que o rigor ético pode limitar o processo, baseado na própria heterogenia das doenças (BLIN *et al.*, 2020). O rigor ético das pesquisas clínicas com doenças raras deve garantir o cumprimento dos requisitos de eficácia e segurança em ensaios previsto para doenças comuns, e principalmente garantir a segurança dos participantes e o respeito aos direitos humanos. Maleabilidades e aceleramentos no processo de pesquisa em doenças raras colocam em risco os participantes.

### (III) Custos e Preços

Os autores dos referenciais que integraram essa subcategoria relataram de forma geral que os ensaios clínicos representam estudos de intervenção, que objetivam analisar e avaliar uma ou mais drogas no intuito de intervir no processo evolutivo de uma doença rara ou um grupo delas. Para que a atividade científica aqui indicada ocorra, elevados custos econômicos estão implicados. A garantia do acesso à participação nos estudos clínicos e aos benefícios provenientes dessa prática podem ser prejudicados quando se defronta com o mercado da pesquisa clínica, cabendo à ética em pesquisa e à inserção de políticas públicas de saúde problematizarem essa questão (BARRERA; GALINDO, 2010; BLIN *et al.*, 2020; BOY; SCHRAMM, 2009; DAL-RÉ *et al.*, 2020; DALLARI, 2015; ROSSELI; RUEDA; SOLANO, 2012; SAVIANO *et al.*, 2019; VAN EGMOND-FRÖHLICH; SCHMITT, 2018).

Os altos preços dos medicamentos órfãos têm chamado a atenção de pagadores e formuladores de políticas públicas. Esses preços podem refletir a necessidade de recuperar o custo de desenvolvimento de um pequeno grupo de pacientes. (BLIN *et al.*, 2020). Entretanto, Saviano *et al.* (2019) problematizam o alto preço dos medicamentos órfãos questionando até que ponto esses fármacos representam um reflexo justo dos custos incorridos no desenvolvimento, em vez de servir para gerar lucros para a indústria. O fato é que a pesquisa clínica por si só é custosa e quando recortada sob o aspecto de doenças raras, um mercado não regulamentado surge, tal como descrito por Van Egmond-Frölich e Schmitt (2018).

Além dos possíveis dividendos, os autores refletem sob como se dá acesso aos ensaios clínicos multicêntricos e aos medicamentos órfãos por parte dos pacientes

(BOY; SCHRAMM, 2009; DAL-RÉ *et al.*, 2020). Nesse ponto há a percepção de mecanismos de acesso aos ensaios clínicos e a drogas órfãs (o debate sobre a responsabilidade de garantia de fornecimento da droga pós estudo estará evidenciado na segunda seção desta discussão), do ponto de vista do financiamento e judicialização.

O desenvolvimento de estudos clínicos para doenças raras pode ser frustrado por falta de financiamento, no entanto alternativas são lançadas para que este processo seja efetivado. Dal-Ré e colaboradores (2020) apresentam a prática de financiamento tomados por pacientes que ocasionalmente financiam o ensaio clínico, denominado *crowdfunding* ou financiamento colaborativo. Esta prática acontece há cerca de 40 anos no EUA e levanta uma série de questionamentos éticos, principalmente por priorizar as necessidades de investigação de pessoas ricas e não da sociedade como um todo.

Dal-Ré e colaboradores (2020) apresentam três modelos de financiamento colaborativo. O primeiro modelo é representado pelo pagamento para participar da pesquisa clínica, o segundo modelo é representado pelo pagamento do acesso ao medicamento experimental e o terceiro modelo, denominado plutocrático, consiste no financiamento e participação por pacientes abastados em ensaios clínicos junto de outros pacientes que poderiam se beneficiar de um novo tratamento não testado. A salvaguarda do autofinanciamento também é defendida desde que requisitos éticos para a pesquisa sejam seguidos (DAL-RÉ *et al.*, 2020).

Boy e Schramm (2009) evidenciam a busca do acesso a medicamentos órfãos em países em desenvolvimento e exemplificam o caso do Brasil, onde muitos medicamentos já aprovados na União Europeia, nos EUA, Austrália e em alguns países asiáticos, não estão acrescentados na lista de medicamentos excepcionais do MS e seu fornecimento se dá por intermédio da judicialização. A literatura também aponta que o processo de judicialização de medicamentos em fases experimentais ou não aprovados pode trazer riscos aos pacientes (OLIVEIRA; SILVEIRA, 2015).

Fica evidente que altos custos estão implicados na produção e desenvolvimento de drogas e intervenções para doenças raras, pois envolvem via de regra tecnologias de ponta na área de bioengenharia genética, tornando as drogas órfãs excepcionalmente custosas e inacessíveis. Por conta dos altos preços, saídas como financiamento colaborativo e a judicialização na saúde emergem. Embora o financiamento colaborativo possa ser uma saída, ele implica em injustiças frente ao

direito a saúde da população pobre e marginalizada. O problema da judicialização, que embora possa assegurar o justo acesso dos doentes aos medicamentos, implica em gastos públicos elevados e eticamente problemáticos, especialmente em países nos quais os recursos públicos para a saúde são escassos.

#### (IV) *Regulamentação do mercado*

O processo regulatório de produção, desenvolvimento e controle de drogas órfãs é realizado usualmente por órgãos competentes, como o *Food and Drugs Administration* (FDA) nos EUA, *European Medicines Agency* (EMA) na Europa e ANVISA no Brasil. Apesar do processo regulatório extenso exigido por estes órgãos, Rhee (2015) afirma que muitos medicamentos órfãos estão disponíveis atualmente, porém nem sempre são acessíveis devido ao alto custo (problematizado na subcategoria III). O autor ainda aponta que, com a falta de regulação do mercado, existe uma preocupação de que as empresas farmacêuticas criem um monopólio que impeça os pagadores de negociar preços (RHEE, 2015).

A combinação de monopólio e elasticidade de preço resulta da falha de regulamentação do mercado, convergindo a ações dos produtores de medicamento, sob pressão de seus investidores, para definir preços que conduzam ao lucro (VAN EGMOND-FRÖHLICH; SCHMITT, 2018). Esse fio condutor do lucro é relatado pelo comportamento do produtor do medicamento, que demonstra que o risco econômico assumido, em face do mercado relativamente pequeno das drogas órfãs, pode ser compensado pelos incentivos financeiros (flexibilizações, créditos fiscais e patentes) observados principalmente em países desenvolvidos, conforme afirma Dallari (2015).

Atualmente as organizações de pacientes, a exemplo da EURORDIS na Europa e NORD nos EUA, têm funções importantes no campo das doenças raras, principalmente no incentivo ao desenvolvimento da pesquisa e a concessão de fundos para financiamento (BOUWMAN; SOUSA; PINA, 2020). Além disso, atuam conscientizando o público, coletando informações, fornecendo apoio e informações aos afetados, realizando a manutenção de registros de pacientes e formando redes com universidades, indústria e autoridades de saúde (BOUWMAN; SOUSA; PINA, 2020).

A desregulamentação do mercado de drogas órfãs, bem como o preço, a permissão e o controle da quantidade de produtos a serem disponibilizados ao público, pode ser visualizada mundialmente. A falta de regulação frente a esses

medicamentos conduz ao monopólio de mercado e dificulta o acesso justo aos medicamentos por aqueles que deles necessitam. Os autores analisados destacam ainda que organizações de pacientes podem influenciar normatizações e a problematização do monopólio de mercado.

### **Questões específicas sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras**

A temática relacionada ao princípio do fornecimento de droga órfã no pós-estudo clínico foi apontada por 9 artigos. Os problemas emergidos da literatura que compõe esta categoria foram identificados e delimitados culminando a criação de subcategorias, apresentadas a seguir: (I) Panorama histórico do princípio do acesso ao pós-estudo; (II) Globalização de ensaios clínicos e o caso das doenças raras; (III) Direito a saúde.

#### *(I) Panorama histórico do princípio do acesso ao pós-estudo*

Os autores que integram essa subcategoria relataram que os aspectos éticos de pesquisas com seres humanos são regidos historicamente por diversos documentos. Documentos internacionais, sobretudo a DH, e regimentos nacionais foram desenvolvidos resgatando e revisando princípios normativos em relação à pesquisa científica, sendo um destes o acesso ao medicamento no pós-estudo clínico. Um panorama histórico documental de retificações e incorporações de princípios éticos norteadores foi traçado por cada autor, identificando a DH, o Relatório de Belmont, as Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos formuladas pela OMS, a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH) e a Declaração Internacional sobre os Dados Genéticos Humanos (DAINESI; GOLDBAUM, 2011; DALLARI, 2015; GELINAS *et al.*, 2019; GRADY, 2005; MASTROLEO, 2016; NAUD, 2019; SILVA; SOUSA, 2015) como um compilado de documentos responsáveis por dialogar e nortear a ética em pesquisa com seres humanos. Destes documentos destacam-se a DH e a DUBDH como normativas que abordam o acesso ao medicamento no pós-estudo clínico.

A DH é reconhecida mundialmente como o documento referência de ética em pesquisa (DAINESI; GOLDBAUM, 2011). Este documento foi editado em sua primeira versão em 1964 e passou por 7 revisões (NAUD, 2019). Silva e Sousa (2015) explicita

que desde 2000 o acesso a tecnologias no pós-estudo para os participantes de pesquisa vem sendo problematizado. Os autores revelam que a DH incorporou o princípio do acesso ao pós-estudo na pesquisa clínica nos anos 2000 – na sua 5ª revisão realizada em Edimburgo na Escócia – e ainda relatam que esta ratificação gerou interpretações divergentes, culminando no lançamento de uma nota de esclarecimento da AMM em 2004, a qual permitiu o debate sobre acesso pós-estudo em intervenções que se mostrassem benéficas (DAINESI; GOLDBAUM, 2011; DALLARI, 2015; GELINAS *et al.*, 2019; GRADY, 2005; MASTROLEO, 2016; NAUD, 2019; SILVA; SOUSA, 2015).

A última versão da DH revisada em 2013 aborda de forma concisa este princípio, explicitado no artigo 34 da DH (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2013, p. 6) a necessidade de se fazer provisões para o acesso pós-ensaio a todos os participantes que ainda precisam de uma intervenção identificada como benéfica no estudo. A referida declaração expressa que as provisões do pós-estudo devem ser pactuadas entre os patrocinadores, pesquisadores e governos dos países anfitriões da pesquisa clínica; comunica ainda que as informações pertinentes durante o processo de consentimento informado e os resultados do estudo devem ser divulgados e publicizadas aos participantes no Termo de Consentimento (DALLARI, 2015). Mastroleo (2016) defende que a revisão da DH, datada de 2013, é uma versão que abandona a linguagem ambígua presente nas outras revisões e identifica os agentes responsáveis. No entanto o autor critica o desaparecimento do acesso a outros cuidados apropriados – que não talvez só os de cunho farmacológico – do escopo relacionado as obrigações de acesso à informação após a pesquisa (MASTROLEO, 2016).

No âmbito brasileiro a evolução das regulamentações acerca do acesso pós-estudo inicia com a Resolução CNS 196/96, complementada com a Resolução nº 251/97 que trata especificamente sobre pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. A normativa ética brasileira atualmente em vigor que aborda o princípio do acesso pós-estudo de forma abrangente, é a Resolução do CNS 466/12. Ela normatiza as pesquisas clínicas, protege o participante de pesquisa e pauta o acesso ao pós-estudo como sendo um dever do patrocinador. (BRASIL, 1996, 1997, 2012).

As diretrizes relacionadas a ações políticas brasileiras no enfrentamento das doenças raras ficaram a cargo da do Componente de Medicamentos de Dispensação

Excepcional (CMDE) e Política de Assistência Farmacêutica (PAF) por anos, somente em 2014 a Portaria 199/2014 institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, ampliando as condutas restritivas anteriores com foco predominante em medicamentos (BRASIL, 2014).

Grady (2005) e Dainesi e Goldbaum (2011) consideram a questão da tratativa do princípio do acesso ao pós-estudo por participantes um desafio. Revelam ainda que esta temática é alvo de discussão desde o final da década de 1980, quando esteve associada a continuidade do tratamento de participantes de estudos sobre HIV/AIDS. Também outros artigos abordam o desenvolvimento de antirretrovirais ao acesso ao pós-estudo (CABRAL; SHINDLER; ABATH, 2006; COHEN *et al.*, 2009; IUNES *et al.*, 2019; MILLUM, 2011; PAUL; MARRIT; SUGARMAN, 2018; SHAFFER *et al.*, 2006; SOFAER; STRECHT, 2011).

As normativas internacionais e nacionais revelam um debate extenso na incorporação do princípio de acesso no pós-estudo. Naud (2019) discorre sobre a complexidade deste debate, revelando que as normatizações não são capazes de englobar todos os tipos de doenças. A autora acena ainda para o fato de que toda pesquisa deve ser munida de avaliação própria, baseada nas singularidades de cada enfermidade, população e suas necessidades, dessa forma é possível acenar para o princípio aqui discutido (NAUD, 2019). Dainesi e Goldbaum (2011) avaliam como contemporânea a preocupação orientada a difusão deste princípio, principalmente quando se reflete no contexto de outras enfermidades.

Nota-se que o movimento dos pacientes acometidos pelo HIV teve papel indutor deste princípio, o qual ganha força ao ser inserido na DH em 2000. No caso do fornecimento de drogas órfãs para participantes com doenças raras, usualmente crônicas e progressivas, os desafios circundam um cenário particular que dificulta o acesso aos medicamentos por esta população.

## (II) *Globalização de ensaios clínicos e o caso das doenças raras*

Os autores identificados abordam o efeito da globalização na expansão da pesquisa clínica (DAINESI; GOLDBAUM, 2011; GRADY, 2005; MASTROLEO, 2016). Dainesi e Goldbaum (2011) descrevem a globalização como um despertar de novas questões na comunidade científica; sugerem que o princípio do acesso ao pós-estudo é uma das consideráveis demandas emergidas neste novo período com a globalização. Mastroleo (2016) corrobora para esta definição afirmando que fazer a

transição de participantes de pesquisa para os cuidados de saúde apropriados, quando um estudo termina, é um problema global. Dessa forma, a continuidade dos cuidados médicos, incluindo o tratamento, baseia-se numa responsabilidade ética de compensação aos indivíduos voluntariados que participaram e se sujeitaram a vieses de pesquisas clínicas (DAINESI; GOLDBAUM, 2011).

Até a década de 1980 o desenvolvimento de medicamentos para doenças raras era insuficiente e focava-se em medidas paliativas as quais buscavam contornar a gravidade destes problemas (SILVA; SOUSA, 2015). Nesta época germinaram preocupações primárias com os aspectos metodológicos, regulatórios e éticos no desenvolvimento e produção de drogas órfãs. Então, refletir sobre o aspecto assistencial do acesso ao pós-estudo neste período era notavelmente hipotético. Salienta-se ainda que após a década de 1980 é que foi impulsionado o desenvolvimento científico que permitiu o desenvolvimento das terapias enzimáticas e gênicas, que correspondem à base de uma boa parte dos medicamentos para doenças raras.

Boy e Schramm (2009) apontam uma evolução contemporânea dos ensaios clínicos baseada nos progressos biotecnocientíficos, que podem ser visualizados nas pesquisas farmacêuticas atuais e direcionados a produção e desenvolvimento de medicamento para doenças raras. Os autores complementam afirmando que a inserção de drogas órfãs no cenário mundial aconteceu progressivamente, e evidenciaram os países desenvolvidos como pioneiros (BOY; SHRAMM, 2009).

Boy e Schramm (2009) explicitam que atualmente estão sendo desenvolvidos medicamentos que atendem pacientes com doenças raras. Porém esta atividade está ligada estritamente aos aspectos econômicos que elas representam. A condição de raridade da doença e a prevalência em países periféricos desaceleram o desenvolvimento por razões meramente lucrativas.

Dainesi e Goldbaum (2011) revelam que os ensaios clínicos com doenças raras e o tratamento com drogas órfãs após a conclusão de uma pesquisa merecem atenção, particularmente em países em desenvolvimento, onde a vulnerabilidades dos participantes de pesquisa é maior. A vulnerabilidade social é uma questão ética representada por condições sociais que interferem na autonomia dos participantes de pesquisa investigados, colocando em perigo os interesses dos participantes (DAINESI; GOLDBAUM, 2011). A situação de vulnerabilidade em países em desenvolvimento pode ser observada na pesquisa de Rosseli, Rueda e Solano (2012),

onde a mucopolissacaridose VI, uma doença metabólica autossômica recessiva rara, que afeta grupos étnicos indígenas colombianos, tem seu acesso e diagnóstico aos medicamentos comprometidos por conta da marginalização geográfica e frequente desconfiança institucional. Dallari (2015) complementa e menciona que a necessidade de contemplação de proteção ética em países em desenvolvimento deve ultrapassar a barreira dos participantes de pesquisa, devendo também beneficiar a comunidade. Dainesi e Goldbaum (2011) revelam ainda que a pesquisa clínica desenhada e conduzida adequadamente, com metodologias que cumprem o máximo rigor ético a fim de se obter novas terapias devem se estender a toda comunidade (DAINESI; GOLDBAUM, 2011; DALLARI, 2015; ROSSELI; RUEDA; SOLANO; 2012).

Em uma direção limítrofe, Mastroleo (2016) evidencia que o acesso ao pós-estudo clínico de drogas órfãs não é um problema apenas de países de pouco ou médios recursos, mas também de países ricos. O autor evidencia o caso participantes de pesquisa não segurados ou com seguro insuficiente nos EUA; e o caso de ex-participantes de ensaios clínicos no Reino Unido quando a terapia não é disponibilizada pelo *United Kingdom National Health Service* (NHS), como no caso de doenças genéticas raras (MASTROLEO, 2016). O jornal *The Lancet* em seu editorial de 2003 afirma que participantes de nações ricas geralmente são capazes de obter o melhor tratamento disponível ao término de um ensaio clínico, enquanto no mundo em desenvolvimento, os pesquisadores deixam os respectivos países onde a pesquisa transcorreu e o participantes podem ficar sem nada. O editorial complementa ainda que a obrigação do acesso ao pós-estudo clínico está intimamente ligada vulnerabilidade dos participantes (THE LANCET, 2003).

Deucher (2009) em sua dissertação faz uma análise da justiça distributiva de medicamentos pós-estudos clínicos no Brasil. A autora observou, a partir de um estudo qualitativo e exploratório, que pacientes com doenças graves e com risco de vida não sofrem negligências quanto ao acesso de medicamentos pós-estudo clínico. Destacou também que as indústrias farmacêuticas estrangeiras sem representação nacional possuem dificuldade em entender a necessidade de fornecimento de medicamentos após o estudo (DEUCHER, 2009). Talvez por esse motivo cabe a reflexão de que as multinacionais e conglomerados farmacêuticos não querem visualizar as carências de países de pouco recursos, principalmente do ponto de vista da vulnerabilidade social.

Dallari (2015) indica a necessidade de a comunidade mundial permanecer comprometida com a promoção do acesso aos cuidados de saúde e tratamentos necessários, principalmente quando se pensa em acesso no pós-estudo clínico.

A globalização de ensaios clínicos com doenças raras é atual, crescente e evidencia questões éticas que norteiam o acesso clínico pós-estudo a drogas órfãs, tanto em países periféricos e ricos. Nota-se que a terceirização dos ensaios clínicos para países periféricos é marcada por questões econômicas as quais muitas vezes dificultam o direito ao acesso ao medicamento no pós-estudo clínico, por aqueles participantes da pesquisa que dele necessitam.

### (III) *Direito à Saúde*

Os autores identificaram o direito à saúde como uma das bases para a garantia fundamental do acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs (DALLARI, 2015; RODRIGUEZ-MONGUIO; SPARGO; SEOANE-VASQUEZ, 2017).

Dallari (2015) debruço-se na análise do conflito ético que envolve o pós-estudo clínico e as doenças raras, evidenciando que produtos de primeira necessidade como os medicamentos, e principalmente as drogas órfãs, não podem ser observadas unicamente pela ótica sanitária, pois estão associadas a fatores sociais, econômicos e tecnológicos predominantes. Estes fatores condicionam o direito à saúde e demonstram que a responsabilidade e as reflexões frente o acesso a medicamentos no pós-estudo é tema complexo.

Rodriguez-Monguio, Spargo e Seoane-Vasquez (2017) baseados na DUBDH e na nos direitos constitucionais de países ocidentais, que frequentemente incluem o direito à vida como um dos princípios morais fundamentais, propuseram que o direito à vida pode ser construído como direito à saúde quando relacionado ao uso de medicamentos órfãs no tratamento de doenças potencialmente fatais. Esta reflexão permite analisar o direito de acesso ao medicamento órfão como parte suplementar do direito à saúde.

Dallari (2015) define os medicamentos como objetos híbridos, pois podem se comportar como um instrumento terapêutico e servem como bens de saúde, mas também como bens de consumo atrelados ao mercado. Atribuir uma conotação de mercadoria aos medicamentos, abre caminho para explorar o ideal de consumo, fazendo com que o interesse clínico seja esmaecido. Num mercado de produção e

desenvolvimento de medicamentos no qual há urgência, como no caso de doenças raras, colocar os interesses mercadológicos frente aos interesses dos pacientes depauperam o direito à saúde.

O Estado está cumprindo seu dever constitucional de proteger o direito à saúde, quando regulamenta as pesquisas clínicas, o que cria deveres aos patrocinadores e pesquisadores. Ele está protegendo os participantes quando entram em uma relação de assimetria de informação e poder, e que os sujeita a um grau de risco elevado. É sob essa perspectiva que deve ser compreendido o dever de assegurar o acesso pós-estudo, um instrumento criado pelo Estado, no âmbito do seu dever de proteger e não como uma forma de se eximir do seu dever de prover.

O acesso a droga órfã no pós-estudo clínico é enquadrado como um direito de acesso a medicamentos – seja como este acesso for efetivado – e no caso das doenças raras, podendo ser analisado como parte integrante do direito à saúde.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Durante o processo de leitura e composição das categorias resultantes do portfólio bibliográfico, emergiram assuntos que tratam não apenas do acesso ao medicamento no pós-estudo por participantes acometidos por doenças raras, mas também questões acerca da pesquisa clínica com drogas órfãs. Esta temática, configurada na primeira categoria, não trata diretamente do tema central evidenciado pela pesquisa. No entanto, a primeira categoria mostra-se relevante para que se tenha entendimento global sobre o acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs.

O tamanho reduzido da população de pacientes com doenças raras é um fator que condiciona a conformação dos ensaios clínicos para que se tenham dados cabais de eficácia. É ainda fator que afunila a discussão do acesso às drogas no pós-estudo, dado que a produção dos medicamentos de drogas órfãs se dá majoritariamente pelas lógicas do mercado e não pela necessidade de saúde desta população. Também a distribuição geopolítica destas doenças converge ao problema de possibilidade de ingresso nos ensaios clínicos por pacientes acometidos por doenças raras e acentua as assimetrias globais. Os altos custos na produção de drogas órfãs e seu mercado enxuto emergem como obstáculos para a garantia do acesso no pós-estudo. Do mesmo modo, a falta de regulação do mercado de drogas órfãs conduz a redução das possibilidades do acesso pós-estudo e efetivam o lucro das indústrias.

No tocante às questões específicas sobre o princípio do acesso pós-estudo clínico por participantes de pesquisas com doenças raras, notou-se que é assunto relativamente recente. Contudo, diferentes normativas abordam o assunto de formas distintas, não havendo consenso internacional sobre o fornecimento da droga órfã no pós-estudo para pacientes que dela necessitam. Notou-se que a globalização dos ensaios clínicos se dá por interesses comerciais, sobretudo barateiam os custos do desenvolvimento dos medicamentos. Este fator econômico é outra barreira identificada como dificultador do acesso pós-estudo de drogas órfãs. Por fim, os autores analisados convergem para o fato de que o direito à saúde bem como o direito à vida são princípios que norteiam e advogam a favor do acesso pós-estudo.

No Brasil, as normativas éticas asseguram de forma inequívoca e inegociável o acesso ao produto investigacional no pós-estudo. Em tempos de cortes de orçamento na área da saúde, a única forma segura de garantir ao cidadão brasileiro doente que se voluntariou em uma pesquisa clínica, é a de que continue recebendo o medicamento que lhe está sendo benéfico, pelo período necessário, por parte do patrocinador.

Este estudo pretende contribuir frente a temática de acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs, contribuindo para a problematização de questões oriundas do desenvolvimento clínico de pesquisa com participantes com doenças raras e do acesso propriamente dito aos medicamentos investigacionais no pós-estudo. Nota-se que a discussão até o momento é insipiente e várias lacunas precisam ainda ser abordadas, notadamente a de quem deve garantir o acesso pós-estudo e por quando tempo. Apenas com discussões aprofundadas sobre ética em pesquisa, embasadas na ótica da justiça social, é que o direito ao acesso aos medicamentos no pós-estudo clínico pode ser mais bem endereçado. Faz-se necessário refletir e posicionar-se, portanto, sob as ameaças que podem levar a retirada desse direito.

## REFERÊNCIAS

ANNEMANS, L.; MAKADY, A. TRUST4RD: Tool for Reducing Uncertainties in the Evidence Generation for Specialised Treatments for Rare Diseases. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 15, n. 1, p. 127, 2020.

BARRERA, L.A.; GALINDO, G.C. Ethical Aspects on Rare Diseases. *In*: POSADA DE LA PAZ, M.; GROFT, S.C. (org.) **Rare Diseases Epidemiology**. Berlin: Springer

Netherlands, 2010. p. 493–511. (Advances in Experimental Medicine and Biology book series, AEMB v. 686).

BLIN, O. *et al.* Orphan Drug Clinical Development. **Therapies**, Toulouse, v. 75, n. 2, p. 141–47, 2020. DOI 10.1016/j.therap.2020.02.004.

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Revista Eletrônica Gestão e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, p. 121–136, 2011.

BOUWMAN, M.L.; SOUSA, J.J.S.; PINA, M.E.T. Regulatory Issues for Orphan Medicines: A Review. **Health Policy and Technology**, [s.l.], v. 9, n. 1, p. 115–21, 2020.

BOY, R.; SCHRAMM, F.R. Bioética da proteção e tratamento de doenças genéticas raras no Brasil: o caso das doenças de depósito lisossomal. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 25, p. 1276–84, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nº. 196/96, nº. 303/2000 e nº. 404/2008. Brasília: Ministério da Saúde, 1996. Disponível em: [www.bvsms.saude.gov.br](http://www.bvsms.saude.gov.br). Acesso em: 10 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Brasília: Ministério da Saúde, 1997. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251\\_07\\_08\\_1997.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html). Acesso em: 03 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**: Brasília, 12 dez. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013**. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 02 jun. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017**. Define diretrizes e ações no âmbito das pesquisas

envolvendo pessoas com doenças ultrarraras no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. Disponível em: [www.bvsmms.saude.gov.br](http://www.bvsmms.saude.gov.br). Acesso em: 10 out. 2020.

BRASIL. Senado Federal. Governo veta projeto que garantia recursos para pesquisa de doenças raras. **Agência Senado**, Brasília, 03 out. 2019a. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2019/10/03/governo-veta-projeto-que-garantia-recursos-para-pesquisa-de-doencas-raras>. Acesso em: 20 out. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 311, de 10 de outubro de 2019**. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso passivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília: Ministério da Saúde, 2019b.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS B.; KNAFL, K. (Orgs.) **Concept Development in Nursing**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. p. 231-250.

CABRAL, M.M.L.; SCHINDLER, H.C.; ABATH, F.G.C. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 3, p. 521–27, 2006.

CHAVES, A. *et al.* PSY185 - Alternative methodologies implemented by health technology assessment (HTA) agencies for orphan drugs: a scoping review. **Value in Health**, [s.l.], v. 21, p. S468, 2018.

COHEN, E.R.M. *et al.* Reporting of Informed Consent, Standard of Care and Post-Trial Obligations in Global Randomized Intervention Trials: A Systematic Survey of Registered Trials". **Developing World Bioethics**, [s.l.], v. 9, n. 2, p. 74–80, 2009.

COOPER, H. M. Scientific Guidelines for Conducting Integrative Research Reviews. **Review of Educational Research**, [s.l.], v. 52, n. 2, p. 291–302, 1982.

DAINESI, S.M.; GOLDBAUM, M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica – Revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 710-716, 2011.

DAINESI, S.M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012.

DAL-RE, R. *et al.* Ensayos clínicos en enfermedades raras financiados por los participantes. **Anales de Pediatría**, Madrid, v. 93, n. 4, p. 267.e1-267, 2020.

DALLARI, S.G. Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético. **Revista Bioética**, Brasília, v. 23, n. 2, p. 256–66, 2015.

DEUCHER, K.L.A. de L. **Análise da justiça distributiva no fornecimento de medicações após estudos clínicos no Brasil**. 2009. 110f. Dissertação (Mestrado

em Saúde Pública) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

ERCOLE, F.F.; MELO, L.S.; ALCOFORADO, C.L.G.C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 18, n. 1, p. 9-11, 2014.

FEDERHEN, A. *et al.* Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil. **Jornal Brasileiro de Econômica da Saúde**, São Paulo, p. 17-23, 2014. Suplemento.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. **Revista ACB**, Florianópolis, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Coordenadora fala do contexto atual do CEP/ENSP, das ameaças do PL 200 e dos 20 anos de atuação do Comitê da Escola. **Portal Fiocruz Notícia**, Brasília, 13 set. 2017. Entrevista. Disponível em: <http://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/42527>. Acesso em: 20 out.2020.

GALVÃO, T. F.; PANSANI, T. DE S. A.; HARRAD, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 335-342, 2015.

GANONG, L. H. Integrative Reviews of Nursing Research. **Research in Nursing & Health**, [s.l.], v. 10, p. 1-11, 1987.

GELINAS, L. *et al.* Relocation of Study Participants for Rare and Ultra-Rare Disease Trials: Ethics and Operations. **Contemporary Clinical Trials**, [s.l.], v. 84, p. 105812, 2019.

GRADY, C. The Challenge of Assuring Continued Post-Trial Access to Beneficial Treatment. **Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics**, [s.l.], v. 5, n. 1, article 15, 2005.

HASFORD, J.; KOCH, A. Ethische Aspekte der klinischen Prüfung bei seltenen Erkrankungen. **Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz**, [s.l.], v. 60, n. 5, p. 556-62, 2017.

HERNBERG-STHAL, E.; RELJANOVIC, M. **Orphan Drugs: Understanding the Rare Disease Market and its Dynamics**. Cambridge: Woodhead Publishing Limited, 2013.

IUNES, R. *et al.* Who should pay for the continuity of post-trial health care treatments? **International Journal for Equity in Health**, [s.l.], v. 18, 2019.

LONDON, A.J. How Should we rare disease allocation decisions? **Hastings Center Report**, [s.l.], v. 42, n. 1, p.3, 2012.

LUZ, G. dos S.; SILVA, M.R.S da.; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 339-400, 2015.

MARIZ, S. *et al.* Worldwide Collaboration for Orphan Drug Designation. **Nature Reviews Drug Discovery**, [s.l.], v. 15, n. 6, p. 440–41, 2016.

MASTROLEO, I. Post-trial obligations in the Declaration of Helsinki 2013: classification, reconstruction and interpretation. **Developing World Bioethics**, [s.l.], v. 16, n. 2, p. 80–90, 2016.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice and cultivation a spirit of inquiry. *In*: MELNYK, B.M. (Org.). **Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. cap. 1, p. 3-24.

MILLUM, J. Post-trial Access to Antiretrovirals: Who Owes What to Whom? **Bioethics**, [s.l.], v. 25, n. 3, p. 145–54, 2011.

NAUD, L.M. Doenças ultrarraras e o fornecimento do medicamento pós-estudo. **Revista Brasileira de Bioética**, Brasília, v. 15, p. 1–16, 2019.

OLIVEIRA, A.G.; SILVEIRA, D. Medicamentos órfãos - doenças raras e a judicialização da saúde. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 27, n. 4, p. 203-204, 2015. Editorial.

PACE, J. *et al.* An Ethical Framework for the Creation, Governance and Evaluation of Accelerated Access Programs. **Health Policy**, [s.l.], v. 122, p. 984–90, 2018.

PARRA, J.G. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. **Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra**, Navarra, v. 23, n. 1. p. 1-13, 2015.

PAUL, A. MARRITT, M. W. SUGARMAN, J. Implementing Post-Trial Access Plans for HIV Prevention Research. **Journal of Medical Ethics**, [s.l.], v. 44, n. 5, p. 354–58, 2018.

RHEE, T.G. Policymaking for Orphan Drugs and Its Challenges. **AMA Journal of Ethics**, Chicago, v. 17, n. 8, p. 776–79, 2015.

RODRIGUEZ-MONGUIO, R.; SPARGO, T.; SEOANE-VAZQUEZ, E. Ethical Imperatives of Timely Access to Orphan Drugs: Is Possible to Reconcile Economic Incentives and Patients' Health Needs? **Orphanet Journal of Rare Diseases**, London, v. 12, n. 1, p. 1, 2017.

ROSSELLI, D.; RUEDA, J. D.; SOLANO, M. Ethical and Economic Considerations of Rare Diseases in Ethnic Minorities: The Case of Mucopolysaccharidosis VI in Colombia. **Journal of Medical Ethics**, [s.l.], v. 38, n. 11, p. 699–700, 2012.

SAVIANO, M.; *et al.* From Rare to Neglected Diseases: A Sustainable and Inclusive Healthcare Perspective for Reframing the Orphan Drugs Issue. **Sustainability**, [s.l.], v. 11, p. 1289, 2019.

SHAFFER, D.N. *et al.* Equitable Treatment for HIV/AIDS Clinical Trial Participants: A Focus Group Study of Patients, Clinician Researchers, and Administrators in Western Kenya. **Journal of Medical Ethics**, v. 32, n. 1, p. 55–60, 2006.

SILVA, C.F. da; VENTURA, M. CASTRO, C.G.S.O. de. Bioethical perspective of justice in clinical trials. **Revista Bioética**, Brasília, v. 24, n. 2, p. 292–303, 2016.

SILVA, E.N. da; SOUSA, T.R.V. Avaliação econômica no âmbito das doenças raras: isto é possível? **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, 2015, p. 496–506, 2015.

SOFAER, N.; STRECHT, D. Reasons Why Post-Trial Access to Trial Drugs Should or Need not be Ensured to Research Participants: A Systematic Review”. **Public Health Ethics**, [s.l.], v. 4, n. 2, p. 160–84, 2011.

THE LANCET. One Standard, Not Two. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9389, p. 1005, 2003. Disponível em:  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(03\)14444-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(03)14444-3/fulltext).  
Acesso em: 08 out.2020.

VAN EGMOND-FRÖHLICH, A.; SCHMITT, K. Öffentliche Lenkung und Preisbegrenzung für Orphan- Drugs. **Monatsschrift Kinderheilkunde**, [s.l.], v. 166, n. 9, p. 785–97, 2018.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The Integrative Review: Updated Methodology. **Journal of Advanced Nursing**, [s.l.], v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 6.19 Rare diseases. In: KAPLAN, W. et al. (org.). **Priority Medicines for Europe and the World Update Report**, 2013. Geneva: WHO, 2013. Disponível em:  
[https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/Ch6\\_19Rare.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf). Acesso em: 08 out. 2020.

WOODS, S. MCCORMACK, P. Disputing the ethics of research: the challenge from bioethics and patient activism to the interpretation of the Declaration of Helsinki in clinical trials. **Bioethics**, [s.l.], v. 27, n. 5, p. 243–250, 2013.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaração de Helsinque**. 2013.

## 8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta pesquisa se propôs a analisar o a produção científica relacionada ao princípio do acesso a medicamentos investigacionais pós-estudo clínico no caso de doenças raras. Essa temática foi escolhida baseada nos referenciais de análise de ética em pesquisa, visto a necessidade de aprimorar a proteção dos participantes dos ensaios clínicos, principalmente quando relacionada ao direito de recebimento do produto/medicamento investigacional ao findar do ensaio clínico. Os indivíduos com doenças raras precisam ter seu direito à vida e à saúde garantidos, e parte deste direito está relacionado ao acesso aos benefícios encontrados nas pesquisas as quais eles fizeram parte. O recorte realizado se dá frente doenças raras que afetam uma parcela reduzida de indivíduos, que quando pensadas em conjunto são substancialmente significativas. As doenças raras representam um problema de saúde pública que ultrapassa as esferas da biomedicina.

Salienta-se ainda, a necessidade de se aprimorar as normativas que regulamentam as pesquisas clínicas com populações acometidas por doenças raras, garantindo o mínimo de proteção para sua população. Refletir sobre as vulnerabilidades dessa população é fundamental.

Esta pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão integrativa de literatura, realizado nos meses de setembro e outubro de 2020.

Com relação ao processo de leitura dos artigos incluídos na revisão integrativa e sua adequação ao instrumento de pesquisa (Apêndice A): 21 documentos responderam aos requisitos pré-estabelecidos. Estes estudos revelaram duas categorias a serem aprofundadas.

A primeira categoria, que não somente caracterizava o princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras, trouxe questões importantes para a discussão do acesso e, por si só, as pesquisas clínicas com drogas órfãs. Salienta-se que esta categoria não foi o tema central desta pesquisa, no entanto, mostrou-se importante para que um conhecimento entendimento amplo sobre a próxima categoria. A segunda categoria trata especificamente do princípio do acesso pós-estudo clínico no caso de doenças raras.

Em relação a primeira categoria pode-se observar as seguintes questões oriundas do processo de discussão:

Os ensaios clínicos e sua conformação são fortemente influenciados pelo perfil da população, e no caso das doenças raras, por uma população dispersa e exígua. Esta dispersão não só debilita sua execução, mas coloca em xeque dados referentes a segurança e eficácia dos ensaios. Este perfil ainda se alinha a lógica de mercado frente ao desenvolvimento de drogas órfãs, visto que a voracidade da indústria farmacêutica em produzir em grande escala e rentabilizar seus custos a todo custo, coloca em xeque as necessidades de saúde desta população significativamente reduzida. A heterogeneidade da população e a configuração da distribuição geopolítica de pacientes com doenças raras, acentuam ainda mais as assimetrias globais. Os altos custos envolvidos na produção e desenvolvimento de drogas órfãs conduzem a preços, via de regra, extremamente elevados de medicamentos a serem utilizados por poucos pacientes, revelando um obstáculo frente a garantia desse direito. Soma-se ainda um mercado que não conta com regulamentações sólidas, e normalmente, direcionado a ótica capitalista.

Em relação a segunda categoria pode-se observar as seguintes questões oriundas do processo de discussão:

Notavelmente a discussão acerca do princípio do acesso pós-estudo clínico por participantes de pesquisas com doenças raras é recente. Diante dessa realidade pode-se imaginar que as normativas éticas internacionais não contemplem adequadamente este assunto, no entanto, diferentes documentos a abordam. Este ponto é importante para o entendimento de que não há um consenso internacional sobre o fornecimento de droga órfã. Chama-se atenção para a globalização dos ensaios clínicos. Este fenômeno despertou a chegada de mais pesquisas e investimentos, principalmente para países desenvolvidos, refletindo a necessidade de um maior recrutamento de participantes para a pesquisa clínica. No entanto, a globalização de ensaios clínicos se dá por interesses comerciais, principalmente relacionados a supressão de custos impostos no desenvolvimento de novas drogas. Este fator econômico é visualizado como um impedimento frente acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs.

No Brasil, as normativas éticas asseguram de forma inequívoca e inegociável o acesso ao produto investigacional no pós-estudo, longe de ser idiossincrática. A sua regulação está alinhada com a de outros países latino-americanos, fomentada pela necessidade de proteção aos participantes de pesquisa, especialmente a partir do

crescente interesse da indústria estrangeira em realizar estudos com seres humanos em seus territórios.

Importante ressaltar que internacionalmente o princípio de acesso pós-estudo clínico aparece nas normativas éticas internacionais na revisão da DH datada do ano de 2000. A Resolução do CNS 251/97 já estabelecia a obrigatoriedade do fornecimento pós-estudo no Brasil. Portanto, desde o ano de 1997 este princípio já está contemplado em território nacional.

A única forma segura de garantir ao cidadão brasileiro doente que se voluntariou em uma pesquisa clínica, é a de que continue recebendo o medicamento que lhe está sendo benéfico, pelo período necessário, por parte do patrocinador.

Em tempos de cortes orçamentários na área da saúde, nos perguntamos quem são os mais vulneráveis frente essas novas conformações? Quem sofre com as políticas de austeridade? Há tendência para o aumento das desigualdades sociais?

Este trabalho pretende fortalecer a temática de acesso pós-estudo clínico de drogas órfãs, contribuindo para a problematização de questões relacionadas ao desenvolvimento de pesquisas clínicas com participantes acometidos por doenças raras e do acesso justo e digno aos medicamentos postos em investigação neste período. A discussão até o presente momento sobre a temática relacionada a produção deste trabalho ainda é insipiente, várias lacunas precisam ainda ser abordadas e reflexões alçadas. Notadamente, a necessidade de compreensão de quem deve garantir o acesso pós-estudo e por quando tempo, deve ser evidenciada, sobretudo, quando interseccionalizado ao direito dos participantes de pesquisas.

Apenas com discussões profundas sobre a ética em pesquisa pautadas na ótica da justiça social é que o direito ao acesso aos medicamentos no pós-estudo clínico pode ser mais bem endereçado. Se faz necessário refletir e se posicionar, portanto, sob as ameaças que podem levar a retirada desse direito.

Entende-se como fundamental a atenta vigilância às proposições da ética em pesquisa, especialmente aquelas que envolvem populações com doenças raras.

## REFERÊNCIAS

ABBOT, L; GRADY, C. A systematic review of empirical literature evaluating IRBs: What we know and what we still need to learn. **Journal of Empirical Research on Human Research Ethics**, [s.l.], v. 6, n. 1, p. 3-19, 2011.

ALBUQUERQUE, A. Para uma ética de pesquisa fundada em Direitos Humanos. **Revista Bioética**, Brasília, v. 21, n. 3, p. 412-422, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v21n3/a05v21n3.pdf>. Acesso em: 02 jun. 2019.

ALVES-MAZZOTTI, A. J. A “revisão bibliográfica” em teses e dissertações: meus tipos inesquecíveis – o retorno. *In*: BIANCHETTI, L.; MACHADO, A. M. N. (Org.). **A bússola do escrever: desafios e estratégias na orientação de teses e dissertações**. São Paulo: Cortez, 2002. p. 25-44

ARAÚJO, L. Z. S. Breve história da bioética: da ética em pesquisa à bioética. *In*: REGO, S; PALÁCIOS, M. (Org.). **Comitês de ética em pesquisa: teoria e prática**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2012. p. 71-84.

ARNOLD, R. J.G. *et al.* The role of globalization in drug development and access to orphan drugs: orphan drug legislation in the US/EU and in Latin America. **F1000 Research**, [s.l.], v. 4, p. 27-57, 2015.

ARRAS, J.D. **The Jewish Chronic Disease Hospital Case**. *In*: EMANUEL, E.J. *et al.* (ed.). **The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics**. New York: Oxford University Press; 2008. cap. VI, p. 73-9.

ASSOCIAÇÃO DA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA DE PESQUISA. **Doenças raras: a urgência do acesso a saúde**. São Paulo: INTERFARMA, 2018.

BARBOSA, S.N. A participação brasileira na construção da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da Unesco. **Revista Brasileira Bioética**, Brasília, v. 2, p. 423-36, 2006.

BATISTA, K.T.; ANDRADE, R.R.; BEZERRA, N.L. O papel dos comitês de ética em pesquisa. **Revista Brasileira de Cirurgia Plástica**, São Paulo, v. 27, n.1, p. 150-155, 2012.

BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. **Princípios de ética biomédica**. São Paulo: Loyola, 2002.

BELON, A.P.; BARROS, M.B.A. Esperança de vida ao nascer: impacto das variações na mortalidade por idade e causas de morte no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 5, p. 877-887, 2011.

BEYEA, S.; NICOLL, L. H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, Denver, v. 67, n. 4, p. 877-880, 1998.

BITENCOURT, A.G.V. *et al.* Reflexões sobre os Juramentos Médicos Utilizados nas Faculdades Médicas do Brasil. **Revista Brasileira de Educação Médica**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p 31-37, 2007.

BOTELHO, L.L.R.; CUNHA, C.C.A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Revista Eletrônica Gestão e Sociedade**, Belo Horizonte, v. 5, p. 121–136, 2011.

BRANDT, A.M. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study. **Hastings Center Report**, [s./], n. 8, p. 21-29, 1978.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal: Centro Gráfico, 1988. 292 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996**. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nº. 196/96, nº. 303/2000 e nº. 404/2008. Brasília: Ministério da Saúde, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997**. Brasília: Ministério da Saúde, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Manual operacional para comitês de ética em pesquisa**. 4. ed. rev. atual. Brasília: Ministério da Saúde, 2007. 138 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**: Brasília, 12 dez. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013**. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 199, de 30 de janeiro de 2014**. Institui a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, aprova as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e institui incentivos financeiros de custeio. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199\\_30\\_01\\_2014.html](http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2014/prt0199_30_01_2014.html). Acesso em: 02 jun. 2019.

BRASIL. Senado Federal. **Projeto de Lei do Senado nº 200, de 2015**. Dispõe sobre a pesquisa clínica. Brasília: Senado Federal, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 563, de 10 de novembro de 2017**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b.

BRASIL. Câmara dos deputados. **Projeto de lei nº 7.082, de 2017**. Dispõe sobre a pesquisa clínica com seres humanos e institui o Sistema Nacional de Ética em Pesquisa Clínica com Seres Humanos. Brasília: Câmara dos deputados, 2017c. Disponível em:

[https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop\\_mostrarintegra;jsessionid=4DE9AE90FE719FF08CD6091B2573C1C2.proposicoesWebExterno1?codteor=1540151&file\\_name=Avulso+-PL+7082/2017](https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra;jsessionid=4DE9AE90FE719FF08CD6091B2573C1C2.proposicoesWebExterno1?codteor=1540151&file_name=Avulso+-PL+7082/2017). Acesso: 06 dez. 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 311, de 10 de outubro de 2019. Altera a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº38, de 12 de agosto de 2013, que aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília: Ministério da Saúde, 2019a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Juízes já podem acessar serviço de tele consultoria em ações judiciais. Agência Saúde, Brasília, 23 ago. 2019b. Disponível em: <https://antigo.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45708-juizes-ja-podem-acessar-servico-de-teleconsultoria-em-aco-es-judiciais-de-saude>. Acesso em: 20 out. 2020.

BRASIL. Câmara dos Deputados. Participantes de videoconferência defendem projeto que regulamenta pesquisas clínicas no Brasil. **Agência Câmara de Notícias**, Brasília, 12 ago. 2020. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/noticias/684040-participantes-de-videoconferencia-defendem-projeto-que-regulamenta-pesquisas-clinicas-no-brasil>. Acesso em: 20 out.2020.

BROOME, M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. *In*: RODGERS B.; KNAFL, K. (orgs.) **Concept Development in Nursing**. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000. p. 231-250.

BROSSE, J. **Mythologie des Arbres**. Paris: Plon, 1989.

CAMARGO, E.P.; TEXEIRA, M. A indústria dos ensaios clínicos e sua repercussão sobre a prática médica contemporânea. **Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental**, São Paulo, v. 4, p. 125-136, 2001.

CARLINI, E. A. Pesquisas com plantas medicinais usadas em medicina popular. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v.29, p.109-110, 1983.

CASTELLÓ, J.C. *et al.* Orphan drugs and orphan diseases. **European Journal of Paediatric Neurology**, [s.l.], v. 4, n. 14. p. 141-149, 2000.

CODE OF COMMUNITY HEALTH RIGHTS. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 278- 2781986.

COELHO, A.F.V.C.M.; COSTA, A.K.G.; LIMA, M.G. Da ética principlista para a bioética de intervenção: Sua utilização na área da saúde. **Tempus: Actas Saúde Coletiva**, Brasília, v. 7, n. 4, p. 239-253, 2013.

COHEN, C, SEGRE, M. Breve Discurso sobre Valores, Moral, Eticidade e Ética. **Revista de Bioética**, Brasília, v. 2, n. 1, p. 19-24,1994. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/bioetica/index.php?selecionaRevista=3&opcao=revista>. Acesso em: 25 maio 2019.

COOPER, H. M. Scientific Guidelines for Conducting Integrative Research Reviews. **Review of Educational Research**, [s.l.], v. 52, n. 2, p. 291–302, 1982.

CORTINA, A. **O fazer ético: guia para a educação moral**. São Paulo: Moderna, 2003. p. 119.

CORTINA, A.; MARTÍNEZ, E. **Ética**. São Paulo: Loyola, 2005.

DAINESI, S.M.; GOLDBAUM, M. Fornecimento de medicamento investigacional após o fim da pesquisa clínica – Revisão da literatura e das diretrizes nacionais e internacionais. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 57, n. 6, p. 710-716, 2011. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n6/v57n6a21.pdf>. Acesso em: 22 maio 2019.

DAINESI, S.M.; GOLDBAUM, M. Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 2-6, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v58n1/v58n1a02.pdf>. Acesso em: 22 maio 2019.

DALLARI, S. G. Fornecimento do medicamento pós-estudo em caso de doenças raras: conflito ético. **Revista Bioética**, Brasília, v. 23, n. 2, p. 256-266, 2015.

DIAS, J.P.S. **A farmácia e a História: uma introdução a história da farmácia, da farmacologia e da terapêutica**. [S. l.: s. n.], 2005. Disponível em: <http://www.ff.ul.pt/~jpsdias/docs/Homens-e-medicamentos-partel.pdf>. Acesso em: 17 abr. 2019.

DINIZ, D. *et al.* **Ética em pesquisa: temas globais**. Brasília: LetrasLivres:Editora UnB, 2008. p. 87-121. (Coleção Ética em Pesquisa, 4).

DINIZ, D.; GUILHEM, D. **O que é Bioética**. São Paulo: Brasiliense, 2002.

DUPUY, J.P. **Petite métaphysique des tsunamis**. Paris: Seuil, 2005.

DURAND, G. **Introdução geral à bioética**. São Paulo: Loyola e São Camilo, 2003.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 18, n. 1, p. 9-11, 2014.

EVANS, D. Systematic reviews of nursing research. **Intensive and Critical Care Nurs**, [s.l.], v. 17, n.1, p. 51-57, fev. 2001.

FEDERHEN, A. *et al.* R. Pesquisa clínica e doenças raras: a situação no Brasil. **Jornal Brasileiro de Econômica da Saúde**, São Paulo, p. 17-23, dez. 2014. Suplemento 1.

FENNER, F. Smallpox, "the most dreadful scourge of the human species". Its global spread and recent eradication. **The Medical Journal of Australia**, [s.l.], v. 141, p. 728-735, 1985.

FERENHOF, H. A.; FERNANDES, R. F. Desmistificando a revisão de literatura como base para redação científica: método SFF. **Revista ACB**, Florianópolis, v. 21, n. 3, p. 550-563, 2016.

FINKLER, M.; VERDI, M.I.M.; CAETANO, J.C.; RAMOS, F.R.S. Ethical professional education: a commitment based on the curricular guidelines? **Trabalho, Educação e Sociedade**, Campinas, v. 8, n. 3, p. 449-462, 2010.

FREGNANI, J.H.T.G. *et al.* Eficácia do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos decisórios. **Revista Bioética**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 456-467, 2014. Disponível em: [http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/1092](http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/1092). Acesso em: 20 maio 2019.

FRENKEL, J. *et al.* **Tecnologia e Competição na Indústria Farmacêutica Brasileira**. Rio de Janeiro: Financiadora de Estudos e Projetos, Centro de Estudos e Pesquisas, 1978.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Coordenadora fala do contexto atual do CEP/ENSP, das ameaças do PL 200 e dos 20 anos de atuação do Comitê da Escola. **Portal Fiocruz Notícia**, Brasília, 13 set. 2017. Entrevista. Disponível em: <http://informe.ensp.fiocruz.br/noticias/42527>. Acesso em: 20 out.2020.

GALLIN J.I; OGNIBENE, F.P. **Principles and practice of clinical research**. London: Elsevier, 2007.

GALVÃO C.M.; SAWADA N.O.; TREVIZAN M.A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 3, p. 549-556, 2004.

GANONG, L. H. Integrative Reviews of Nursing Research. **Research in Nursing & Health**, [s.l.], v. 10, p. 1-11, 1987.

GARRAFA, V. O processo saúde-doença. **Humanidades**, [s.l.], v, 7, n. 1, p. 68-75, 1990.

GARRAFA, V. Radiografia Bioética de um país: Brasil. **Acta Bioethica**, Santiago, v. 6, n. 1, 2000.

GARRAFA, V. **Bioética: inclusão e justiça social**. 2005a. Trabalho apresentado no Seminário Mensal da ANVISA, Brasília-DF, jul. 2005; e VI Congresso Nacional da Rede Unida, Painel Belo Horizonte, 2005.

GARRAFA, V. Introdução à Bioética: a introduction to bioethics. **Revista do Hospital Universitário**, São Luís, v. 6, n. 2, p. 9-13, 2005b.

GARRAFA, V. Da Bioética de princípios a uma Bioética interventiva. **Revista do Conselho Federal de Medicina**, Brasília, v. 13, n. 1, p. 125-134, 2005c.

GARRAFA, V. **Novas fronteiras Bioéticas: ética no mundo global – Uma perspectiva do Brasil**. 2007. Comunicação apresentada no 10º Fórum dos Conselhos Nacionais de Ética (NEC Fórum), Lisboa, 11 out. 2007.

GARRAFA, V.; PORTO, D. **Bioética, poder e injustiça: por uma ética da intervenção**. *O Mundo da Saúde*, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 6-15, 2002.

GARRAFA, V.; PORTO, D. Verbetes: Bioética de Intervención. *In*: TEALDI J.C. (org.). **Diccionario Latino-Americano de Bioética**. Bogotá: Unibiblos, 2008. p. 161-164.

GARRAFA, V.; PRADO, M.M. Mudanças na Declaração de Helsinque: fundamentalismo econômico, imperialismo ético e controle social. **Caderno de Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1489-1496, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/%0D/csp/v17n6/6975.pdf>. Acesso em: 14 maio 2019.

GARRAFA, V.; PRADO, M.M. Alterações na Declaração de Helsinque: a história continua. **Revista Bioética**, Brasília, v. 15, n. 1, p. 11-25, 2007. Disponível em: [http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/viewFile/26/29](http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/viewFile/26/29). Acesso em: 10 jun. 2019.

GOLDIM, J.R. A evolução da definição de Bioética na visão de Van Rensselaer Potter de 1970 a 1998. *In*: SEMINÁRIO INTERNACIONAL DE EDUCAÇÃO TECNOLÓGICA DA AMÉRICA DO SUL, 7., 2000, Porto Alegre. **Anais [...]**. Porto Alegre: UFRGS, 2000.

GOLDIM, J.R. *et al.* Clinical bioethics committees: a Brazilian experience. **Journal International de Bioéthique**, [s.l.], v. 19, n. 1-2, p. 181-192, 2008.

GOLDIN, J. R. Bioética e Pesquisa no Brasil. *In*: KIPPER, D. (org.). **Ética: teoria e prática. Uma visão multidisciplinar**. Porto Alegre: PUCRS, 2006.

GOMES, R.P. *et al.* Ensaio clínicos no Brasil: competitividade internacional e desafios. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, v. 36, p. 45-84, 2012. Disponível em: <https://bit.ly/2MEr3yr>. Acesso em: 02 jun. 2019.

GONÇALVES, E. H. **Desconstruindo o preconceito em torno do HIV/Aids na perspectiva da bioética de intervenção**. 2005. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade de Brasília, Brasília, 2005.

GONORAZKY, S.E. Principio de precaución en investigación biomédica, seguridad, obligaciones post-investigación y eficacia terapéutica supuesta de las drogas experimentales. Violaciones a la dignidad de los pacientes. **Revista de Salud Colectiva**, [s. l.], 2011.

GOTZSCHE, P. C. **Medicamentos mortais e crime organizado: como a indústria farmacêutica corrompeu a assistência médica**. Tradução Ananyr Porto Fajardo. Porto Alegre: Bookman, 2016.

GRACIA, D. **Fundamentación y enseñanza de la Bioética**. Bogotá: El Buho, 2000.

HECK, J.N. Bioética: contexto histórico, desafios e responsabilidades. **Ethic@**, Florianópolis, v.4, n. 2, p. 123-139, 2005.

HELLMANN, F. **A Declaração de Helsinque como estratégia biopolítica: uma genealogia do duplo standard para ensaios clínicos em países periféricos**. 2014. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

HELLMANN, F. **Reflexões sobre os referenciais de análise em Bioética no ensino da Naturologia no Brasil à luz da Bioética social**. 2009. 189 f. Dissertação (Mestrado em Bioética) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

HELLMANN, F.; SCHLEMPER JUNIOR, B. R.; CAPONI, S. 50th Anniversary of the Declaration of Helsinki: The Double Standard Remains. *Archives of Medical Research*, [s.l.], v. 45, p. 600-6001, 2014.

HELLMANN, F. *et al.* **A Declaração de Helsinque como um dispositivo biopolítico: uma genealogia do duplo standard para ensaios clínicos nos países em desenvolvimento**. 2014. Artigo proveniente da tese de Fernando Hellmann, Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2014.

HOMEDES, N.; UGALDE, A. **Ética y ensayos clinicos en america latina**. [S. l.]: Lugar editorial, 2012.

HOMEDES, N.; UGALDE, A. **Clinical Trials in Latin America: When Ethics and Business Clash**. Netherlands: Springer, 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Projeções da população: Brasil e Unidades da Federação**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2014.

ILLICH, I. **A expropriação da saúde. Nêmesis da Medicina**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1975.

JORNAL DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA (JAMB). Declaração de Helsinki - 2008. Princípios Éticos para Pesquisa Médica Envolvendo Seres humanos. **Jornal da associação médica brasileira**, São Paulo, p. 31- 34, nov./dez. 2008.

KIM, W.O. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. **Korean Journal of Anesthesiology**, [s.l.], v. 62, n. 1, p. 3-12, 2012.

KIPPER, D.J. Breve história da ética em pesquisa A brief history of ethics in research. **Revista da AMRIGS**, Porto Alegre, v. 54, n. 2, p. 224-228, abr.-jun. 2010.

KONTOGHIORGHE, C. N.*et al.* World health dilemmas: Orphan and rare diseases, orphan drugs and orphan patients. **World Journal of Methodology**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 163-188, 2014.

KOTTOW, M. Sanitary justice in scarcity. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 1, p. 43-50, 1999.

KOTTOW, M. **Ética de protección**. Una propuesta de protección bioética. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia, 2007.

KOTTOW, M. Bioética de protección. *In*: TEALDI, J.C. (org.). **Diccionario latinoamericano de bioética**. Bogotá: UNESCO: Rede Latinoamericana y del Caribe de Bioética: Universidad Nacional de Colombia, 2008. p. 165-167.

KRAINOVICH-MILLER, B. Revisão de literatura. *In*: LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. (org.). **Pesquisa em enfermagem**: métodos, avaliação crítica e utilização. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 2001. cap. 4, p. 53-73.

LAPORTE, J.R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo, Hucitec: ABRASCO, 1989. 293p.

LINSTEAD, S; MARÉCHAL, G.; GRIFFIN, R.W. Theorizing and researching the dark side of organization. **Organization Studies**, [s.l.], v. 35, n. 2, p. 165-188, 2014.

LOBO, J.A. **A Nova Medicina**. Lisboa: Fundação Francisco Manuel dos Santos, 2012.

LONDON, A.J. How Should we rare disease allocation decisions? **Hastings Center Report**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 3, 2012.

LOPES, J. A. Bioética - uma breve história: de Nuremberg (1947) a Belmont (1979). **Revista Médica de Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 24, p. 2, 2014.

LORENZO, C.; GARRAFA, V. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. **Revista da Associação Médica Brasileira**. São Paulo, v. 55, n. 5, 2009. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000500010> PONTO DE VISTA

LUZ, G. dos S.; SILVA, M.R.S da; DEMONTIGNY, F. Doenças raras: itinerário diagnóstico e terapêutico das famílias de pessoas afetadas. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 28, n. 5, p. 339-400, 2015.

MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice and cultivation a spirit of inquiry. *In*: MELNYK, B.M. (Org.). **Evidence-based practice in nursing and healthcare: a guide to best practice**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. cap. 1, p. 3-24.

MOTA, S.M.L. **Da bioética ao biodireito: a tutela da vida no âmbito do direito civil**. 1999. 308f. Dissertação (Mestrado em Direito Civil) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1999.

NOVOA, P.C.R. O que muda na Ética em Pesquisa no Brasil: resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. **Einstein**, São Paulo, v. 12, n. 1, 2014.

OLIVEIRA, A.G; SILVEIRA, D. Medicamentos órfãos - doenças raras e a judicialização da saúde. **Infarma: Ciências Farmacêuticas**, Brasília, v. 27, n. 4, p. 203-204, 2015. Editorial.

ORGANIZAÇÃO PAN AMERICANA DE SAÚDE. **Folha informativa COVID-19** - Escritório da OPAS e da OMS no Brasil. 3 dez. 2019. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/covid19>. Acesso em 06 dez. 2020.

PARRA, J.G. Medicamentos huérfanos: regulación y controversias. **Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra**, Navarra, v. 23, n. 1. p. 1-13, 2015.

PASSINI, R.P.; PINHEIRO, dos S.P.; MONTAGNER, M.A. Declaração de Helsinque: flexibilização do uso do placebo, um interesse do mercado farmacêutico. **Revista Brasileira de Bioética**, Brasília, v. 14, p. 1-20, 2018.

PEDRO, A. P. Ética, moral, axiologia e valores: confusões e ambiguidades em torno de um conceito comum. **Kriterion**, Belo Horizonte, v. 55, n. 130, p. 483-498, 2014.

PESSINI, L. Bioética das instituições pioneiras: perspectivas nascentes aos desafios da contemporaneidade. **Revista Brasileira de Bioética**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 145-163, 2005.

PETRYNA, A. **When Experiments Travel: Clinical Trials and the Global Search for Human Subjects**. Princeton: Princeton University Press, 2009.

PIERONI, J.P. *et al.* Terceirização da P&D de medicamentos: panorama do setor de testes pré-clínicos no Brasil. **BNDES Setorial**, Rio de Janeiro, v. 29, p. 131-158, 2009. Disponível em: <https://bit.ly/2MFT0Gf>. Acesso em: 02 jun. 2019.

PITA, J.R. **História da farmácia**. 2 ed. Coimbra: Minerva, 2000.

POLIT, D. F.; BECK, C. T.; HUNGLER, B. P. **Fundamentos de pesquisa em enfermagem**, 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 669p.

PORTO, D.; GARRAFA, V. Bioética de intervenção: considerações sobre a economia de mercado. **Bioética**, [s.l.], v. 13, n. 1, p. 111-123, 2005.

PORTO, D.; GARRAFA, V. A influência da Reforma Sanitária na construção das bioéticas brasileiras. The Brazilian Sanitary Reform's influence in the construction of a national bioethics. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 16, 2011. Suplemento 1.

POTTER, V.R. **Bioethics: bridge to the future**. Englewood Cliffs: Prentice-Hall, 1971.

REICH, W.T. Introduction. *In*: REICH, W.T. **Bioethics Enciclopedia**. 2. ed. New York: Mac Millan Library, 1995. CD-ROM.

REVERBY, S.M. More than fact and fiction. cultural memory and the tuskegee syphilis study. **Hastings Center Report**, [s.l.], n. 31, p. 22-28, 2001.

RICHTER, T. *et al.* International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Rare Disease Special Interest Group. Rare disease terminology and definitions a systematic global review: report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. **Value Health**, [s.l.], v. 18, n. 6, p. 906-914, 2015.

ROBINSON, W.M.; UNRUH, B.T. The hepatitis experiments at the Willowbrook State School. *In*: EMANUEL, E.J. *et al.* (ed.). **The Oxford Textbook of clinical research ethics**. New York: Oxford University Press, 2008. cap. VII, p. 80-85.

SANTOS, M. **Técnica, espaço e tempo: globalização e meio técnico-científico**. 3. ed. São Paulo: Hucitec, 1997.

SANTOS, M.L.; GOIS, M.C. Bioética: Algumas Considerações Acerca das Questões Éticas em Pesquisas com Seres Humanos. **Direito em Debate**, v. 16, n. 27-28, p. 107-133, 2007.

SARDENBERG, T. A ética da pesquisa em seres humanos e a publicação de artigos científicos. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 25, n. 2, p. 3-4, 1999.

SCHLEMPER JUNIOR, B.R. Acesso às drogas na pesquisa clínica. **Revista Bioética**, Brasília, v. 15, n. 2, p. 248-66, 2007. Disponível em: [http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista\\_bioetica/article/view/46/49](http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/46/49). Acesso em: 18 maio 2019.

SCHLEMPER JUNIOR, B.R.; ALBUQUERQUE, A. Post-trial access to medication: an approach based on different knowledge. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 498-508, 2016. Disponível em: [http://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/mundo\\_saude\\_artigos/Post\\_trial\\_access\\_medication.pdf](http://bvsm.sau.gov.br/bvs/periodicos/mundo_saude_artigos/Post_trial_access_medication.pdf). Acesso em: 18 maio 2019.

SCHLEMPER JUNIOR, B.R.; HELLMANN, F. Controvérsias em tempos de mudanças na Declaração de Helsinque e a experiência brasileira em Ética em Pesquisa. *In*: BRZOZOWSKI, F.S. *et al.* (org.). **Medicalização da vida: ética, saúde pública e indústria farmacêutica**. 2. ed. Curitiba: Editora Prismas, 2013. p. 37-663.

SCHRAMM, F. R. A Bioética da Proteção em Saúde Pública. *In*: FORTES, P.; ZOBOLI, E.(org.). **Bioética e Saúde Pública**. São Paulo: Ed. Loyola, 2003. p. 71-84.

SCHRAMM, R.F. Comunicação e consentimento na pesquisa e na clínica: análise conceitual. **Revista de bioética**, Brasília, v. 25, n. 1, p. 11-8, 2017.

SCHRAMM, F. R.; KOTTOW, M. Principios bioéticos en salud pública: limitaciones y propuestas. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 4, p. 949-956, 2001.

SILVA, E. N.; SOUSA, T. R. V. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible?. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 31, n. 3, p. 496-506, 2015. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2015000300496](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000300496). Acesso em: 20 maio 2019.

SILVEIRA, R. C. C. P. **O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências**. 2005. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SOTERO, M. Vulnerabilidade e vulneração: população de rua, uma questão ética. **Revista bioética**, Brasília, v. 19, n. 3, p. 808. 2011.

SOUSA, M.S.A.; FRANCO, M.A.G.; MASSUD FILHO, J. A nova declaração de Helsinque e o uso de placebo em estudos clínicos no Brasil: a polêmica continua. **Revista de Medicina**, São Paulo, v. 91, n. 3, p. 178-188, 2012.

SOUZA, M.V. *et al.* Medicamentos de alto custo para doenças raras no Brasil: o exemplo das doenças lisossômicas. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 3443-3454, 2010.

SOUZA, M. T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102–108, 2010.

TOLEDO, M.M. **Vulnerabilidade de adolescentes ao HIV/Aids: revisão integrativa**. 2008. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, 2008.

UNESCO. **Declaração Universal sobre o Genoma Humano e os Direitos Humanos**. 1997 Disponível: <http://unesdoc.unesco.org/images/0012/001229/122990por.pdf>. Acesso: 15 abr. 2019.

UNESCO. **The International Declaration on Human Genetic**. 1999. Disponível em: [http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL\\_ID=3479&URL=201](http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=3479&URL=201). Acesso em: 10/06/2019.

UNESCO. **Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos**. Brasília: Universidade de Brasília, 2005.

URSI, E.S. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. 2005. Dissertação (Mestrado) - Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto; 2005.

VAZ, J. D. C.; HELLMANN, F. O princípio do acesso pós-estudo na Declaração de Helsinque: controvérsias na consulta pública 2013. Trabalho apresentado no evento XII Congresso Brasileiro de Bioética, Recife, 2017.

VIRK, K.P. Addressing issues affecting clinical trials in Brazil. **Journal of Clinical Research and Regulatory Affairs**, [s.l.], v. 27, n. 2, p. 1.-8, 2010. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10601333.2010.480974>. Acesso em: 19 abr. 2019.

WHITEHOUSE, P.J. The rebirth of bioethics: extending the original formulations of Van Rensselaer Potter. **The American Journal of Bioethics**, [s.l.], v. 3. n. 4, p. 26-31, 2003.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **J Adv Nurs**, [s.l.], Chichester, v. 52, n. 5, p. 546-53, 2005.

WILLIAMS, S.J; MARTIN, P.; GABE J. The pharmaceuticalisation of society? A framework for analysis: The pharmaceuticalisation of society? **Sociology of Health and Illness**, [s.l.], v. 33, n. 5, p. 710-725, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health for all: origins and mandate**. 1998. Disponível em: [www.who.int/archives/who50/en/health4all.htm](http://www.who.int/archives/who50/en/health4all.htm). Acesso em: 4 nov. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 6.19 Rare diseases. In: KAPLAN, W. ET AL. (Org.). **Priority Medicines for Europe and the World Update Report**, 2013. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: [https://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/Ch6\\_19Rare.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_19Rare.pdf). Acesso em: 08 out. 2020.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaração de Helsinque**. 2000.

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. **Declaração de Helsinque**. 2008.

## APÊNDICE A - Instrumento para coleta de dados

GRUPO I – <i>Informações extraídas das publicações eleitas</i>	
Gr11 – Base de dados escolhida	<p><i>Base de dados:</i></p> <p><i>Descritores:</i></p> <p>Periódico:</p>
Gr12 – Título do estudo	
Gr13 – Tipo de estudo	
Gr14 – Autores	<p><i>Nome, área e atuação</i></p> <p>a)</p> <p>b)</p> <p>c)</p>
Gr15 – Ano do estudo	
GRUPO II - <i>Delineamento dos estudos das publicações eleitas</i>	
GrII1 – Tema de pesquisa	
GrII2 – Identificação de questões éticas emergidas na literatura com relação ao acesso ao pós-estudo e doenças raras.	