



Revista Brasileira de Bioética

Rosana Príncipe Passini

Cátedra Unesco / Programa de
Pós-Graduação em Bioética da UnB,
Brasília, DF, Brasil
rosanapassini24@gmail.com

Marília dos Santos Pinheiro

Cátedra Unesco / Programa de
Pós-Graduação em Bioética da UnB,
Brasília, DF, Brasil
marapinheirostergmail.com

Miguel Ângelo Montagner

Cátedra Unesco / Programa de
Pós-Graduação em Bioética da UnB,
Brasília, DF, Brasil
montagner@unb.br

Declaração de Helsinque: flexibilização do uso do placebo, um interesse do mercado farmacêutico

Declaration of Helsinki: flexibilization of the use of placebo, a pharmaceutical market interest

Resumo: Este estudo visa dar visibilidade às questões éticas que envolvem a pesquisa com seres humanos inscritas nas versões da Declaração de Helsinque, criada para conter os abusos em experimentos científicos com seres humanos. Em específico, objetiva dar visibilidade à discussão sobre a flexibilização do uso do placebo em pesquisas clínicas, sobretudo, após a publicação da nota de esclarecimento da Associação Médica em 2002 do parágrafo 29 da Declaração de Helsinque. Após este documento, outros sucederam com conteúdo equivalente, levando o Brasil, representado pelo Conselho federal de Medicina e Conselho Nacional de Saúde, a posicionar-se contrário ao uso do placebo como era determinado, passando a editar suas próprias resoluções. Além disso, o estudo propõe uma reflexão sobre a fragilidade dos documentos que potencializam a vulnerabilidade e possíveis ameaças aos princípios de proteção do participante de pesquisa coadunados aos interesses do mercado farmacêutico.

Palavras-chave: Declaração de Helsinque, Código de Nuremberg, placebo, laboratórios farmacêuticos.

Abstract: This study aims to give visibility to the ethical issues surrounding human research inscribed in the versions of the Declaration of Helsinki, designed to contain abuses in scientific experiments with humans. Specifically, it aims to give visibility to the discussion on the flexibilization of the use of placebo in clinical research, especially after the publication of the Medical Association in 2002 of the clarification note in paragraph 29 of the Declaration of Helsinki. After this document others succeeded with equivalent content, leading Brazil represented by the Federal Council of Medicine and National Health Council to oppose the use of placebo as determined, therefore, editing their own resolutions. In addition, it is proposed to reflect on the fragility of documents that increase vulnerability and possible threats to the principles of protection of the research participant in line with the interests of the pharmaceutical market.

Keywords: Declaration of Helsinki, Code of Nuremberg, placebo, pharmaceutical laboratories.

Introdução

Em 1811, o Dicionário Médico *Hoopers* definia o termo placebo como sendo qualquer medicamento dado mais para agradar do que para curar. De origem latina, o termo **placere** significa “eu vou agradar”. A base conceitual do termo tem originado muita controvérsia, uma vez que significativos avanços na área da medicina são oriundos da sua aplicação durante as pesquisas. De acordo com o conceito apresentado, subentende-se que a administração do placebo significaria um tratamento ineficaz. A melhoria clínica ocorrida após a administração do placebo é decorrente do fenômeno neurobiológico que envolve mecanismos, como a expectativa e o condicionamento, sendo popularmente conhecido como “efeito placebo” (Teixeira, 2008).

O emprego de grupos-controles com placebo durante pesquisas científicas em seres humanos é uma metodologia padrão-ouro muito apreciada devido à eficácia dos resultados, facilitando significativamente a determinação de novos tratamentos fármaco-clínicos. Inúmeras discussões sobre a normatização acerca dos aspectos éticos relacionados a esta prática, considerada científica, tem dividido opiniões, especialmente, por serem administradas em pacientes acometidos com enfermidades graves que geralmente sobrevivem em países subdesenvolvidos (Melo; Lima, 2004).

Apesar do uso do placebo ser uma discussão bem atual, existem indícios distantes sobre sua aplicação. O primeiro registro de ensaio clínico utilizando o placebo foi em 1931, a fim de evidenciar a atuação da sanocrisia comparada à água destilada durante o tratamento da tuberculose (Melo; Lima, 2004). Os séculos XVIII e XIX foram marcados pelo início e profissionalização da experimentação científica. A obra intitulada *An introduction in the of experimental medicine*, de Claude Bernard, foi uma contribuição significativa no âmbito das pesquisas experimentais com seres humanos, além de ser considerada uma tentativa de estabelecer parâmetros éticos para nortear o trabalho dos pesquisadores (Garrafa; Lorencó, 2009). Em 1901, na Prússia, editou-se a Instrução sobre intervenções médicas com objetivos outros diagnósticos, terapêutica ou imunização, que proibia a realização de intervenções, caso o paciente fosse menor ou não fosse totalmente competente em sua capacidade de fornecer o consentimento e/ou se este consentimento fosse fornecido sem informações adequadas sobre a pesquisa (Pires Júnior. 2010).

A Segunda Guerra Mundial marcou negativamente a história da experimentação científica, devido aos inúmeros abusos e desrespeitos à dignidade dos sujeitos de

pesquisa. Após divulgação e conhecimento das atrocidades cometidas por médicos e pesquisadores alemães, estes foram submetidos a julgamento pela comunidade mundial que os classificou como criminosos de guerra, no Tribunal de Nuremberg. Este fato foi considerado um marco deontológico que contribuiu para o surgimento do *Código de Nuremberg*. Este código, em seus princípios, abordava temas, como o consentimento voluntário, informações essenciais para os sujeitos da pesquisa e a não indução à participação de pesquisas. Determinava que a experiência tivesse que apresentar resultados vantajosos não alcançáveis por outros métodos e exigia a realização da experimentação em animais anteriormente à pesquisa em humanos. O sofrimento deveria ser evitado, o risco minimizado e, na possibilidade de morte, o projeto não deveria ser realizado. Portanto, a interpretação deste documento não abre nenhum precedente para o uso do placebo, mesmo que não aplique ainda o uso exato do termo (Melgarejo; Sott, 2011).

A preocupação em garantir a dignidade dos seres humanos que participassem de ensaios clínicos havia surgido em outra época anterior a Segunda Guerra Mundial (Sarlet, 2009). No ano de 1931, o Governo Alemão já possuía um minucioso regulamento diferenciando procedimentos terapêuticos de experimentação humana, sendo este estabelecido pelo Ministério do Interior Germânico. A existência do documento em nada coibiu os exageros e desrespeitos praticados por todos àqueles que não eram arianos. As pesquisas mais conhecidas da época, foram as do médico alemão Joseph Mengele nos campos de concentração de *Auschwitz* com judeus, homossexuais e outras minorias que os nazistas faziam questão de perseguir (Pires Jr., 2010).

Do uso indiscriminado de placebo ao Código de Nuremberg

O *Código de Nuremberg* representa um marco legal importante na história da experimentação científica após a Segunda Guerra Mundial. Este foi um período em que a realização de investigações científicas e estudos observacionais conduzidos por segmentos médicos e governamentais americanos extrapolaram os campos de concentração. A conduta antiética dos médicos e pesquisadores responsáveis pelos ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos evidenciaram o desrespeito e desprezo aos sujeitos de pesquisa. Neste cenário destaca-se o Caso *Tuskegee* quanto ao descaso dos organismos governamentais americanos com os participantes voluntários deste estudo observacional que acreditavam receber tratamento gratuito especial de saúde. Composto exclusivamente por negros que desconheciam o diagnóstico da doença e o direito ao consentimento informado. (Albuquerque, A. 2013).

O nome é uma alusão à cidade de Tuskegee, no Alabama, onde durante impressionantes quatro décadas - entre 1932 e 1972 - os pesquisadores tinham como objetivo estudar a evolução da sífilis, para tal, recrutaram 399 “voluntários”, todos negros sífilíticos, para receberem “tratamento gratuito” contra a doença de sífilis. Os pacientes recebiam placebo e acreditavam que estavam sendo tratados. Inicialmente, o estudo tinha intuito observacional de acompanhar os estágios evolutivos da sífilis livre de tratamento, o que fundamentara o uso do placebo. Com o passar do tempo os voluntários ficaram expostos ao desenvolvimento e a estágios finais da doença. A violação do limite de tempo de resistência orgânica dos envolvidos, o uso indiscriminado de placebo, o desrespeito ao sofrimento dos integrantes do estudo durante a evolução da doença e a ausência de intervenções ao sofrimento humano diante do estágio avançado da sífilis, somados aos descasos das autoridades, tornou o Caso Tuskegee um dos mais infames testes observacionais da história da saúde pública (Goldim Junior, 1999).

O saldo da omissão de informações e negligência com o grupo específico de voluntários formados exclusivamente por negros, pobres e desinformados foi trágico, dos 399 “voluntários” apenas 74 sobreviveram ao experimento. Quarenta mulheres haviam sido contaminadas e 19 crianças nasceram com sífilis congênita, a pesquisa, só foi interrompida quando ganhou as manchetes dos principais jornais dos EUA (Goldim Junior, 1999). Nesse caso a omissão de informações infringiu o princípio da não maleficência e a violação dos direitos humanos de mulheres e crianças. Mesmo não se configurando como pesquisa científica, mas estudo observacional, a negativa ao direito de consentimento informado e a discriminação quanto aos cuidados necessários aos pacientes, torna de suma relevância a preocupação evidenciada no artigo primeiro do *Código de Nuremberg* – 1947 cujo texto destaca o consentimento voluntário do ser humano como sendo “absolutamente essencial”. Isso significa que as pessoas que serão submetidas ao experimento devem ser legalmente capazes de dar consentimento, essas pessoas devem exercer o livre direito de escolha sem qualquer intervenção de elementos de força, fraude, mentira, coação ou outra forma de restrição e devem ter conhecimento suficiente do assunto em estudo para tomarem uma decisão. Esse último aspecto exige que sejam explicados às pessoas a natureza, a duração e o propósito do experimento; os métodos segundo os quais será conduzido; as inconveniências e os riscos esperados; os efeitos sobre a saúde ou sobre a pessoa do participante, que eventualmente possam ocorrer, devido à sua participação no experimento. O dever e a responsabilidade de garantir a qualidade do

consentimento repousam sobre o pesquisador que inicia, dirige um experimento ou se compromete com ele. São deveres e responsabilidades pessoais que não podem ser delegados a outrem impunemente (*Trials of war criminal before the Nuremberg Military Tribunals*).

Em outra cláusula do código era enfatizado que a experiência deveria apresentar resultados vantajosos e que não fossem alcançáveis por outros métodos. Exigia, também, que fosse realizada a experimentação em animais antes de ser experimentada em humanos, para somente depois ser aplicadas em pessoas. O sofrimento deveria ser evitado, o risco minimizado e, na possibilidade de morte, o projeto não deveria ser realizado (Garrafa; Lorengo, 2009).

Por todos estes desrespeitos e abusos, o Caso *Tuskegee* é considerado atualmente um crime contra a humanidade, suscitando reflexões sobre a fragilidade dos negros e pobres envolvidos em pesquisas científicas. As tentativas de defesa desta forma de tratamento não lograram êxito devido ao descaso com mecanismos responsáveis pelos sujeitos de pesquisa e pela falta de acesso as melhorias ofertadas que foram prometidas ao grupo tratado com o placebo. Cabe ressaltar que estes ensaios clínicos deveriam ter um braço do estudo sem intervenção terapêutica e sem criar expectativas negativas da possibilidade de intervenção inerente (Goldim Junior, 1999).

Porém, vinte anos mais tarde ainda se via e ouvia falar em pesquisas com elevado nível de distorção de natureza ética. Foi por esse e outros motivos que a Associação Médica Mundial se reuniu em *Helsinque* em 1964 para elaborar a *Declaração de Helsinque*, que atualizava e complementava o *Código de Nuremberg*. Neste documento, foi acolhida a ideia do Código de Nuremberg, onde se torna fundamental o consentimento informado (Garrafa, 2007). O grande marco de *Helsinque* foi em 1975, com a sua revisão, onde fica clara a necessidade da criação de comitês de ética em pesquisa e na objeção de não se publicar trabalhos com providências antiéticas.

Contribuições do Relatório Belmont

Casos como o de *Tuskegee* e vários outros que ganharam as manchetes dos principais jornais dos EUA impactaram o governo Americano que, em 1978, instituiu uma comissão para acrescentar ao documento alguns princípios éticos que deviam ser exigidos em todas as pesquisas com humanos, intitulado *Relatório de Belmont*, o qual identificava como fundamentais três princípios: o respeito à pessoa humana (autonomia), a beneficência e a justiça (Garrafa, 2007).

O primeiro princípio incorpora a concepção de respeito pela autonomia do indivíduo considerando sua capacidade de decisão sobre o que é melhor para a sua própria saúde. Se por alguma razão eles apresentarem redução desta autonomia, devem ser protegidos de qualquer forma de abuso. Quanto à beneficência, está implícito o dever de não causar dano à terceiros, maximizar os benefícios e diminuir possíveis danos.

Mesmo que não esteja evidente, a justiça deve ser considerada no universo da pesquisa científica de forma a avaliar e exigir que os riscos e benefícios do estudo sejam divididos com equidade, inclusive, quanto à escolha do paciente e aos bens por ele obtidos (Garrafa, 2007).

Porém, apesar da existência do *Código de Nuremberg*, da Declaração de Helsinque e dos três princípios do Relatório de Belmont, muitas pesquisas realizadas ainda continuaram cometendo atrocidades em seres humanos. Este fato foi denunciado por Henry K. Beecher, em 1966, por meio de um artigo publicado, onde analisou 22 pesquisas em que ocorriam maus-tratos a seres humanos. Com estas denúncias, cresceu a preocupação com a “proteção” dos direitos dos sujeitos envolvidos em pesquisa (Goldim Junior, 1999).

As revisões, o placebo e os direitos dos sujeitos de pesquisa

A partir destes documentos, foram definidos os requisitos éticos norteadores das pesquisas. O enfoque principal era os direitos humanos e o respeito à dignidade da pessoa humana dentre os quesitos estão o consentimento informado e o equilíbrio entre riscos e benefícios. O acesso aos benefícios obtidos pelo estudo também foi um marco destas normas, que não deixavam desamparadas aquelas pessoas que conseguiam melhoras a partir do estudo a que se voluntariavam (Rivera, 2009).

Desde o *Código de Nuremberg*, diversos países tornaram-se signatários destas normas que visavam proteger a dignidade dos participantes e regulamentar a prática das pesquisas por uma ótica de justiça e equidade. Esse papel fica bem claro nas diversas diretrizes internacionais citadas até agora, as quais ressaltam a importância da instituição de comitês que façam a revisão ética e científica das pesquisas envolvendo seres humanos (Melo, 2004).

A *Declaração de Helsinque* sofreu algumas revisões durante as Assembleias Médicas Mundiais, sendo a primeira realizada no Japão no ano de 1975, seguida pela revisão na Itália, em 1983, e *Hong*, em 2000¹³. A última revisão sofreu influência

direta das críticas provenientes de estudos feitos na África controlados por placebo, testando AZT (zidovudina) na prevenção da transmissão vertical da AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*). A partir desta revisão, restringiram-se as circunstâncias especiais para o uso de placebo no grupo controle, em que não é recomendado em casos onde existem métodos profiláticos, diagnósticos ou terapêuticos comprovados. Passou também a ser exigido que todos os participantes do estudo tivessem acesso aos benefícios oriundos da pesquisa (Rivera, 2009).

Tanto no caso *Tuskegee* como no estudo da Transmissão Vertical do HIV em mães, como em outros casos em que o placebo foi administrado como grupo de controle, algumas características são pertinentes a essas situações, dentre elas: a disparidade socioeconômica da população; a baixa capacidade de pesquisa dos países que sediam as pesquisas; a falta de acessibilidade na assistência à saúde; o baixo nível de instrução da população; além da vulnerabilidade relacionada com questões raciais e étnicas (Garrafa, 2007).

As restrições impostas ao uso do placebo em pesquisas clínicas têm norteado as várias revisões da *Declaração de Helsinque*. Grande parte dos países europeus, e mesmo de outros continentes, passaram a proibir o uso do placebo nestas circunstâncias, normatizando que a experimentação de novas drogas deve se dar mediante estudos comparativos com o tratamento disponível.

O eixo norteador das discussões e revisões alicerçam-se sobre os seguintes artigos da *Declaração de Helsinque*:

Art. 19 - a pesquisa só se justifica se houve expectativa de que a população envolvida seja beneficiada pelos resultados.

Art. 29 - a utilização de placebo em grupos de controles somente se justifica quando não houver tratamento eficaz conhecido para o problema em estudo (Alt.53ª Assembleia em Washington, Estados Unidos, 2002).

Art. 30 - Todos os participantes devem ter assegurado o acesso aos melhores métodos comprovados profiláticos, diagnósticos e terapêuticos identificados na pesquisa (Alt. ocorrida na 55ª Assembleia, em Tóquio, Japão, 2004) (Rivera, 2009).

Flexibilização da *Declaração de Helsinque* de 2008

O uso do placebo despertou debates que se seguem até a atualidade. Em 2002, a Associação Médica Mundial (AMM) publicou nota de esclarecimento do parágrafo

29 da *Declaração de Helsinque* (DH), versão 2000, permitindo o uso de intervenções menos eficazes que a melhor intervenção comprovada, desde que justificadas por razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas. Em seguida, no ano de 2004, a AMM publicou outra nota de esclarecimento, dessa vez para o artigo 30, abrangendo a obrigatoriedade de acesso pós-estudo a intervenções que se revelassem benéficas (Fregnani, 2015).

Dentre as discussões divergentes, encontrava-se o uso do placebo em pesquisas que envolvam seres humanos. Apesar de o placebo ser eticamente aceitável em casos como o de ensaio clínico de doenças para as quais ainda não existam diretrizes para o tratamento e prevenção deliberada por associações médicas mundiais e/ou pela Organização Mundial de Saúde (OMS), existem argumentações fundamentadas na contrariedade de três dos princípios do *Relatório Belmont*, publicado por *Beauchamp e Childress* em 1979, são eles: o da beneficência, uma vez que não se deve causar danos e ampliar o número de possíveis benefícios, reduzindo riscos; o de justiça, pois todos os participantes devem ter o direito de acesso ao melhor tratamento possível, com igual razão entre benefício e risco; e o de não maleficência, já que não é aceitável a possibilidade de que um voluntário possa, de modo previsto, vir a ser lesado no ensaio clínico (Garrafa; Lorenzo, 2009).

As argumentações contrárias ao uso do placebo versam, principalmente, sob alguns aspectos, dentre eles a não garantia da verdadeira “cegueira” para pacientes ou investigadores, por exemplo, como quando o fármaco testado induz a efeitos objetivos e subjetivos facilmente mensuráveis. Outro argumento é de que o placebo é farmacologicamente inerte, sendo criticado seu uso somente para verificar eventual obtenção de significação estatística. Ademais, os ensaios clínicos com placebo não descartam a hipótese nula, colocando em risco os pacientes por utilizar dose errada em seus experimentos, utilizar critérios de exclusão/inclusão inadequados, perfil de participantes recrutados inadequados, dentre outros. O que se observa é a existência quase sempre de um tratamento alternativo melhor que o emprego do placebo e que poderia ser usado como controle ativo no ensaio clínico (Souza; Franco; Massud Filho, 2012).

Diante de tais notas de esclarecimentos dos artigos 29 e 30, no ano de 2008, a Associação Médica Brasileira (AMB) promoveu um evento em que reuniu membros da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep), o Conselho Federal de Medicina (CFM), o Conselho Nacional de Saúde (CNS), além de profissionais de pesquisa

clínica em que prevaleceu o consenso sobre a negação das notas de esclarecimento dos artigos 29 e 30 da DH. Nesse sentido, acordou-se o encaminhamento à próxima Assembleia Geral da AMM, em Seul, com a proposta de manutenção da redação do texto da DH, em sua versão de 2000, sem as notas de esclarecimento (Fregnani, 2015). No mesmo ano, mesmo antes da Assembleia Geral de Seul, o CNS publicou a Resolução 404 que contemplava essa posição. Contudo, a proposta brasileira não foi acolhida na Assembleia Geral realizada em outubro daquele ano, e, embora o presidente do Conselho de Ética da AMM e representantes de outros países, como Portugal, Espanha, Uruguai, África do Sul, e Grã-Bretanha, tenham votado a favor da proposta brasileira, prevaleceu a proposta estadunidense. Dessa forma, manteve-se a ideia de que seria permitido, em certas circunstâncias, o uso de intervenções menos eficazes que a melhor existente (Fregnani, 2015).

Logo após a decisão da Assembleia Geral de Seul, o CFM editou a Resolução 1.885/2008, posicionando-se de forma clara em relação ao uso do placebo em pesquisas no Brasil. O artigo 1º trouxe a seguinte redação: “É vedado ao médico vínculo de qualquer natureza com pesquisas médicas envolvendo seres humanos, que utilizem placebo em seus experimentos, quando houver tratamento eficaz e efetivo para a doença pesquisada” (Brasil, 2008). O mesmo ditame deontológico foi incluído em 2009 pelo CFM, ao atualizar o Código de Ética Médica (CEM), em seu artigo 106 (Freitas; Hossne, 2009).

Pode-se analisar e refletir que o uso do placebo da forma como está concebido na DH, pode fragilizar a proteção do participante da pesquisa e ao mesmo tempo possibilitar a diversidade de terminologias do que sejam critérios de riscos e danos na pesquisa. Quanto à disponibilidade de tratamento comprovado, pode-se advir as seguintes interpretações a não-existência ou não-disponibilidade de tratamento. Logo a não-disponibilidade de tratamento significaria que o uso do placebo estaria relacionado a potenciais riscos de extrapolação de dados de testes realizados em população de uma determinada região, onde ele é aceito para outra que não é e a não-existência de tratamento com riscos a serem usados em regiões onde não existam tratamento. (Souza; Franco; Massud Filho 2012). Essa situação ameaça gravemente a proteção do participante de pesquisa do ponto de vista que a própria regulamentação favorece a contextualização do recrutamento dos participantes de pesquisa, podendo beneficiar os interessados alheios desconstituídos de princípios éticos (Gonorazky, 2011).

É possível constatar que na *Declaração de Helsinque* o conceito de risco-benefício está em jogo, motivando a um comportamento de duplo-padrão do meio científico, aumentando, assim, a vulnerabilidade social, principalmente em países pobres, com falta de renda, precariedade de informação e conhecimento, falta de poder político e outros tipos de representação social (Garrafa; Lorenzo, 2009).

Flexibilização da *Declaração de Helsinque* de 2013

A DH admite exceções nos casos em que o uso do placebo, ou a não intervenção, é aceitável, como em casos em que os participantes da pesquisa não sejam sujeitos a risco adicional de dano grave ou irreversível por não receberem uma intervenção comprovadamente melhor. Outra situação aceitável é em estudos em que não exista intervenção melhor comprovada e sejam necessários estudos para determinar a eficácia ou a segurança de uma intervenção (Garrafa; Lorenzo, 2009).

Em 2013, foi aprovada a última versão da DH, que manteve a mesma posição que a versão de Seul, trazendo em seu artigo 33 que as novas intervenções devem ser testadas contra aqueles da(s) melhor(es) intervenção(ões) comprovada(s). Em seu conteúdo apresenta exceções no caso do uso de placebo ou não intervenção, entre elas a inexistência de intervenção comprovada e razões metodológicas convincentes e cientificamente sólidas. No caso, os pacientes que recebam qualquer intervenção menos efetiva que a melhor comprovada, não devem estar sujeitos a riscos adicionais e danos graves ou irreversíveis como resultado de não receber a melhor intervenção comprovada. Extremo cuidado deve ser tomado para evitar abuso desta opção (Garrafa; Lorenzo, 2009).

A DH de 2013 apresenta um novo parágrafo para garantir maior proteção aos participantes de pesquisas, incluindo a questão da compensação pela primeira vez na história da DH, descrito no atual parágrafo 15, que diz: “Deve ser garantido tratamento e compensação apropriada aos indivíduos prejudicados devido a sua participação na pesquisa”. Contudo, não fica claro quem decidirá o que é apropriado, de que forma será garantida tal compensação e quem irá arcar com as despesas: seriam patrocinadores da pesquisa, sistema nacional de saúde ou terceiros? (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

A DH traz requisitos mais preciosos e específicos para acordos pós-estudos. Foi acrescentado um novo parágrafo, de número 22, que diz que “o protocolo deve des-

crever acordos sobre o acesso pós-estudo dos participantes às intervenções identificadas como benéficas no estudo”. O parágrafo que tratava do acesso pós-estudo foi modificado para o atual parágrafo 34, que diz: “Antes do ensaio clínico, patrocinadores, pesquisadores e governos dos países anfitriões, devem fazer provisões para o acesso pós-ensino a todos os participantes que ainda precisam de uma intervenção identificada como benéfica no estudo”. Essas informações também devem ser divulgadas aos participantes durante o processo de consentimento informado e todos os participantes do estudo devem ser informados sobre resultados do estudo (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

Contudo, o parágrafo que continua controverso é o que diz respeito ao uso do placebo em pesquisas para doenças com tratamentos já comprovados. A nova resolução não fez mudanças no que diz respeito ao seu conteúdo, ela faz apenas mudanças para uma abordagem mais sistemática quanto ao uso de placebos, incluindo no texto o uso de intervenções menos eficazes que a melhor comprovada e o não tratamento do grupo controle, quando justificáveis metodologicamente. (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

Adesão nacional e internacional da DH

A DH, documento promulgado pela Associação Médica Mundial (AMM), em 1964, permanece sendo um dos principais documentos internacionais de ética em pesquisa envolvendo seres humanos, apesar de passar por constantes atualizações de seus princípios (1979, 1983, 1989, 1996, 2000, 2008), duas notas de esclarecimento (2002, 2004) e acaba de finalizar o sétimo processo de revisão no dia 18 de outubro de 2013, na cidade de Fortaleza, Ceará.

No Brasil, o uso do placebo em situações nas quais existe tratamento eficaz é proibido no país. A Resolução do Conselho Nacional de Saúde 408/08, incorporada pela Resolução CNS 466/12, manifesta-se contrária a tais tipos de pesquisa e o Conselho Federal de Medicina, através da Resolução CFM 1885/08, restringe o uso de placebo e permite o seu uso como comparativo no braço controle do experimento exclusivamente em situações nas quais não existe tratamento eficaz comprovado. Posição que também foi adepta pela Sociedade Brasileira de Bioética, aprovada por unanimidade no X Congresso Brasileiro de Bioética, ocorrido em 24 a 27 de setembro em Florianópolis, a qual é contrária ao uso de placebo como comparador quando tratamentos adequados existem (Brasil, 2008; Brasil, 2012).

O Brasil é um país com alto grau de disparidades sociais, tornando-se, assim, atrativo para as investigações biomédicas internacionais com a existência de limitações de recursos e subvenções, os custos são mais baixos, os profissionais são capacitados para investigação e há facilidade de recrutamento de participantes em virtude da grande concentração de pacientes em hospitais públicos. As características da sociedade local são de grupos socialmente vulneráveis e grupos que representam mercado consumidor de drogas de última geração de habitantes nas mesmas cidades. Nesse contexto, um ensaio clínico para um novo medicamento pode cumprir imperativos como benefício local (Garrafa, 2009).

Existem três características que configuram exploração de pesquisas clínicas: a) a participação de pesquisas em países centrais e em países periféricos que visem somente evitar a supervisão ética mais rigorosa existente nos países de origem das mesmas; b) uso de participantes de pesquisa com desvantagens econômicas, buscando-se com isso acelerar etapas de recrutamento ou a submetê-los a procedimentos não aceitos nos países de origem; c) ou ainda, quando os benefícios gerados ao final de estudo não estejam disponíveis para os sujeitos ou grupos sociais que participarem do mesmo (Garrafa; Lorenzo, 2009).

Já as características colaborativas da pesquisa clínica são: a) quando a pesquisa e métodos terapêuticos preventivos ou diagnósticos estão relacionados com a resolução de problemas de saúde prioritários para as populações de países participantes; e b) quando a realização da pesquisa permite a transferências de tecnologias e a formação de competências em práticas avançadas de investigação que contribuam com a independência do país na produção de medicamentos (Garrafa; Lorenzo, 2009).

Em países signatários é possível constatar adesões parciais da DH ao estabelecer regras mais rígidas ou mais flexíveis quanto aos princípios adotados pela Declaração. Podem-se citar alguns países nos quais a referência ética sobre ensaios clínicos com seres humanos estão integralmente vigentes com a revisão atual da *Declaração de Helsinque*, dentre eles, a França, Noruega, Bélgica, Canadá e Índia. A Espanha, por outro lado, não cita a DH em nenhum momento em sua legislação vigente. A Argentina segue o texto da versão de 2004 e Israel tem a versão de 1975, incorporada à legislação em vigor (Souza; Franco; Massud Filho, 2012).

Resolução CNS 466/2012 – Reflexões sobre flexibilização ética

Levando em consideração a regulação brasileira, as críticas quanto à flexibilização das normas e diretrizes para pesquisa envolvendo seres humanos são mantidas

e podem ser agrupadas em cinco vertentes principais: 1) Supressão do controle do sistema CEP-CONEP sobre ensaios clínicos internacionais; 2) Retirada da necessidade de aprovação das pesquisas internacionais do país de origem; 3) Retirada da obrigatoriedade de suspensão do ensaio por suspeita de risco ou dano e provimento dos benefícios do melhor regime; 4) Uso não previsto no protocolo de fase de dados e/ou de material biológico; e 5) Remuneração de participantes de ensaios clínicos fase 1 e pesquisa de bioequivalência (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

A presente Resolução incorpora, sob a ótica do indivíduo e das coletividades, referenciais da bioética, tais como a autonomia, não maleficência, beneficência, justiça e equidade, dentre outros, e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Projetos de pesquisa envolvendo seres humanos deverão atender a esta Resolução, que pontua que: 1) As especificidades éticas das pesquisas nas ciências sociais e humanas e de outras que se utilizam de metodologias próprias dessas áreas serão contempladas em resoluções complementares, dadas suas particularidades; 2) As especificidades éticas das pesquisas de interesse estratégico para o SUS serão contempladas em Resolução complementar específica; 3) A tipificação e gradação do risco nas diferentes metodologias de pesquisa serão definidas em norma própria pelo Conselho Nacional de Saúde (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

Supressão do controle do Sistema CEP-CONEP sobre ensaios clínicos internacionais quando houver cooperação e copatrocínio brasileiro. Ressalta-se o grande número das fundações estatais, como a Embrapa, Fiocruz, Hemobrás, EBSEH, hospitais federais, Ministérios e suas secretarias. Encontra-se aí uma divergência com a Resolução CNS 196/96, que foi retirada da necessidade de aprovação das pesquisas internacionais pelo país de origem, assim, flexibilizando o duplo padrão ético em estudos clínicos internacionais, tal como era apresentado no item III da Resolução CNS 196/96. Assim, facultando a condução de ensaios clínicos internacionais de desenho metodológico duvidoso e vulnerando os participantes de pesquisa em decorrência do duplo-padrão (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

Na Resolução CNS 196/96, o pesquisador tem a obrigatoriedade de suspensão de ensaio por suspeita de risco ou dano e imediato provimento dos benefícios do melhor regime. Já na Resolução CNS 466/2012, o pesquisador não é obrigado a suspender imediatamente o estudo, apenas a avaliá-lo em caráter emergencial, veri-

ficando a necessidade de adequar ou suspender o estudo. Isso não está previsto no protocolo de dados e/ou de material biológico quando flexibiliza que o uso pode ser de acordo com o consentimento do paciente, opondo-se a Resolução CNS 196/96, que dispõe que o material biológico e os dados obtidos na pesquisa devem ser utilizados exclusivamente para finalidade prevista no protocolo, assim como a remuneração de participante de ensaios clínicos fase 1 e pesquisa de bioequivalência (Cunha; Porto; Martins, 2013 apud Rippel; Medeiros; Maluf, 2016).

Uma fábrica de marketing e lucros abusivos

A indústria farmacêutica tem demonstrado um comportamento comprometedor em relação à transformação de sua missão principal, fabricar medicamentos úteis. Nos últimos tempos prioriza seus investimentos em marketing de produtos de benefícios duvidosos, educação e pesquisa médica em favor de seus interesses e agrega lucros abusivos, tendo como justificativa de que os altos preços dos medicamentos são necessários para financiar as pesquisas e desenvolvimento. Os medicamentos são os segmentos que crescem com maior velocidade no orçamento de atendimento à saúde, ou seja, as pessoas estão tomando cada vez mais remédios e provavelmente remédios recentes em vez dos mais antigos e mais baratos (Angell, 2007).

Diversos laboratórios utilizam artifícios para manter lucros abusivos, dentre eles a P&D, que é uma parte relativamente pequena dos orçamentos das grandes empresas do setor farmacêutico, com valor ínfimo comparados com as despesas de marketing e administrativos, visto que a maior parte dos seus esforços em marketing é concentrada no objetivo de influenciar médicos, já que são eles os responsáveis por prescrever os medicamentos. A indústria farmacêutica não é particularmente inovadora. Os medicamentos ditos “novos” (chamados de imitação) são variações de drogas anteriores já à venda no mercado. Dos 78 medicamentos aprovados pela FDA em 2002, somente 17 continham novos princípios ativos e apenas 7 deles foram classificados pela FDA como tendo aperfeiçoamento em relação a medicamentos mais antigos. Os outros 71 medicamentos aprovados eram variantes de medicamentos antigos (“imitação”). O sistema americano é o de livre-iniciativa. No caso das indústrias farmacêuticas “livres”, elas podem decidir quais medicamentos desenvolver, como por exemplo, drogas de imitação em vez de drogas inovadoras e são “livres” para cobrar o maior preço que o mercado suportar; há influência das indústrias farmacêuticas sobre o controle do modo de conduzir pesquisas médicas, por exemplo,

com objetivo de viciar dados para garantir que seus medicamentos apresentassem bom desempenho, comparando novo medicamento a placebos em vez de compará-lo a medicamentos em uso e até mesmo a não publicação de resultados, caso não sejam favoráveis aos medicamentos que produzem; as indústrias são dependentes de monopólios concedidos pelo governo na forma de patentes e direitos exclusivos de comercialização, aprovados pela Food and Drug – FDA; a Lei Bayh-Dole permitiu que universidades e pequenas empresas patenteassem descobertas decorrentes de pesquisas patrocinadas pelos National Institutes of Health – NIH, o principal distribuidor de recursos provenientes de impostos para a pesquisa médica e depois concedessem licenças exclusivas a laboratórios farmacêuticos. Até então, as descobertas financiadas pelos contribuintes pertenciam ao domínio público, ficando disponíveis para qualquer empresa que quisesse fazer uso delas. As universidades, onde é realizada a maior parte do trabalho patrocinado pelo NIH, podem patentear e licenciar suas descobertas, além de cobrar royalties, geralmente na fase I (Angell, 2007).

Outros métodos e artifícios utilizados pela indústria farmacêutica para uma nova patente ou a manutenção dos medicamentos ditos de imitação, como: prorrogação da vida de um medicamento campeão de vendas cuja patente esteja para vencer, fabricando uma droga virtualmente idêntica e transferindo os usuários para o novo produto, como o Prolosec que é a mistura de uma fórmula ativa e uma possivelmente inativa - os chamados isômeros - da molécula de omeprazol. O laboratório iria registrar uma nova patente da forma ativa da molécula e chamá-la de Nexiun. Outros exemplos são o Claritin e o Clarinex, com testes em ambientes fechados, o Prozac em Sarafem, colorindo o medicamento e com comercialização agora para tratamento do “transtorno da disforia pré-menstrual”, e outros ensaios clínicos comparados a placebos e alteração da dosagem (Angell, 2007).

Até então se tem falado de um mercado americano, no mercado nacional, de acordo com os mais recentes dados disponíveis da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), aproximadamente 79% ensaios de protocolos clínicos com cooperação estrangeira que foram realizadas no Brasil são de fase II e III, 14% são da fase IV e apenas 7% são de fase I (Ugalde; Homedes, 2011).

Dados específicos sobre os estudos pré-clínicos de medicamentos não são disponíveis, mas presume-se que eles são significativamente menores. Estes dados mostram que o Brasil, no que diz respeito a ensaios clínicos internacionais, é incorporado nas fases em que o processo de desenvolvimento de um novo medicamento já

está concluído e a patente da molécula já é registrada, e que o que é realmente necessário é o paciente com alguma doença em que é preciso testar a droga, a fim de registrar e comercializá-la no país (Ugalde; Homedes, 2011).

Os artifícios para o sucesso de medicamentos de imitação são requintados. Os medicamentos de imitação geralmente tratam de condições comuns que duram a vida toda, tais como a artrite, depressão, pressão alta ou colesterol elevado. Consequentemente, uma grande quantidade de pessoas usam os medicamentos por tratar-se de uma doença que não apresenta letalidade iminente, mas que não desaparecem ao longo da vida. O mercado farmacêutico visa faturamento alto de sua produção, portanto, não mantém interesse em desenvolver medicamentos, dentre outros, para tratar doenças tropicais, como a malária e a esquistossomose, doenças disseminadas em países de Terceiro Mundo e países que não são importantes para as indústrias farmacêuticas. Buscam também um mercado que, além de ser grande, precisa ser elástico para poder se expandir, um exemplo é a definição de pressão alta acima de 140 por 90 passar para 120 por 80, o Colesterol alto de 280 para 240 e, hoje, está em 200. Da mesma forma que podem ser expandidos, novos termos podem ser criados, como azia, que passa a se chamar “doença do refluxo gastroesofágico”. Os transtornos psiquiátricos são os mais vulneráveis a expansão dos medicamentos, como exemplo “o transtorno de ansiedade generalizada”. Quanto as vacinas, alguns laboratórios pararam de vender para o governo americano, embora continuassem a vender para médicos particulares e planos de saúde (Angell, 2007).

Considerações finais

O setor de pesquisas é um dos poucos que tem permissão da sociedade para expor terceiros deliberadamente a tratamentos que causam riscos à saúde e a vida, como experimentação de drogas, por exemplo. Portanto, é obrigação do Estado ter controle destes riscos, bem como exigir responsabilidade dos setores que fazem desta atividade uma prática lucrativa, como no caso da indústria farmacêutica, na minimização dos danos e no tratamento pós- estudo. Não é eticamente aceitável abandonar o doente à própria sorte depois do estudo, sem oferecer acesso a medicação que o mesmo contribuiu significativamente para o desenvolvimento.

As ameaças aos princípios éticos de proteção aos participantes de pesquisas permeiam o contexto das pesquisas clínicas com seres humanos. As atualizações e flexibilizações ocorridas na *Declaração de Helsinque* em 2008 e 2013, principalmente, quanto aos critérios do uso do placebo, favoreceram a prevalência dos interesses dos laboratórios farmacêuticos sobre os princípios éticos que protegem os participantes de pesquisa.

O posicionamento favorável de Brasília a respeito da dignidade humana e aos valores éticos devem ser mantidos conforme determina o Código de Ética de Médica e a resolução CFM 1.885/08, que afirma que médicos brasileiros não devem utilizar placebos nas pesquisas com tratamento eficaz e efetivo, mesmo que as alterações na *Declaração de Helsinque* permitam essa prática. As mudanças na *Declaração de Helsinque*, redigida em 1964 pela AMM como forma de reunir um conjunto de princípios éticos sobre a pesquisa com seres humanos, vão de encontro ao seu princípio maior, que é o de condenar diferenciações.

A atual redação da Declaração vulnerabiliza as populações mais pobres favorecendo, assim, a prática do duplo *stander*, permitindo a distinção entre padrões éticos de acordo com a fragilidade do país aos interesses escusos da indústria farmacêutica.

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP e a Sociedade Brasileira de Bioética (SBB) são coniventes com o CFM quanto ao uso do placebo, pode-se dizer que com a regulamentação da normativa nacional, o país estaria garantindo o respeito à dignidade humana nas pesquisas que envolvessem seres humanos. Mas, as ameaças e pressões de grupos que respaldam seus fundamentos em interesses econômicos e não em valores éticos rondam as garantias e conquistas alcançadas pelas instâncias brasileiras. Pode-se citar o Projeto de Lei 200/2015 do Senado, que coloca em risco importantes conquistas que garantem direitos de participantes de pesquisas clínicas e que está em tramitação no Senado Federal.

O referido Projeto de Lei pretende acabar com o Sistema CEP/CONEP na forma como é regulamentado na Resolução CNS 466/2012 e cria Comitês de dois tipos, o CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) e o CEI (Comitê de Ética Independente). A lei propõe medidas de grande retrocesso ético em pesquisa, dentre eles, a perda do direito ao medicamento após o encerramento do estudo para os pacientes que participaram, a ausência de Representantes de Usuários na estruturação dos Comitês de ética e ao permitir o uso do placebo mediante uma justificativa científica para tal, mesmo existindo tratamento disponível para determinada doença.

Há uma pressão exercida por parte da Indústria Farmacêutica que intervirem em mudanças significativas na regulamentação das pesquisas que envolvem seres humanos em níveis internacionais e nacionais, ameaçando os valores éticos que protegem os participantes de pesquisas, que são considerados vulneráveis por sua condição.

Referências

1. Albuquerque A. Para uma ética de pesquisa fundada em Direitos Humanos. *Revista Bioética* 2013; 21 (3): 412-22. Acessível em <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v21n3/a05v21n3.pdf>
2. Angell MA. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Rio de Janeiro: Record; 2007.
3. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA): princípios éticos para pesquisa médica envolvendo seres humanos. 06/1964. Acessível em http://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf
4. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.885, 23/10/2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido. Brasília: Diário Oficial da União; 22/10/2008.
5. Brasil. Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.931, 17/09/2009. Aprova o Código de Ética Médica. Brasília: Diário Oficial da União; 24/09/2009.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução 408/08. 11/12/2008. Acessível em http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html
7. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS 466/2012. 12/12/2011. Acessível em http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/index.html
8. Conselho Federal de Medicina. [Internet]. Resolução CFM nº 1.885, de 23 de outubro de 2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido. Brasília: Diário Oficial da União, nº 208, p. 90, 22 out. 2008. Seção 1. 2008. Acessível em <http://www.portalmedico.org.br>
9. Conselho Federal de Medicina. [Internet]. Resolução CFM nº 1.931, de 17 de setembro de 2009. Aprova o Código de Ética Médica. Brasília: Diário Oficial da União, nº 183, p. 90-2, 24 set. 2009. Seção 1. 2009. Acesso em <http://www.portalmedico.org.br>
10. Cunha T, Porto D, Martins G. Resolução CNS 466/12 uma crítica necessária. Relatório técnico da Revista Bioética. 2013. In: Rippel JA, Medeiros CA, Maluf F. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos e Resolução CNS 466/2012: análise comparativa. *Revista Bioética* 2016; 24 (3): 603-12. Acessível em www.scielo.br/pdf/bioet/v24n3/1983-8042-bioet-24-03-0603.pdf
11. Fregnani JHTG et al. Eficácia do uso de placebo em pesquisa clínica: proposta de algoritmos de cisórios. *Revista Bioética* 2015; 23(3): 456-67. Acessível em http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/1092

12. Freitas CBD, Hossne WS. O papel dos comitês de ética em pesquisa na proteção do ser humano. *Revista Bioética*, Brasília 2002; 10(2): 129-46. In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Capacitação para Comitês de Ética em Pesquisa. Brasília: Ministério da Saúde, 2006. Acessível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/capacitacao_comites_etica_pesquisa_v1.pdf
13. Garrafa V, Lorenzo C. Ética e Investigación clínica en los países en desarrollo – aspectos conceptualis, técnicos y sociales. I Curso a Distancia de Ética en la investigación Módulo IV, Unesco, Córdoba/Argentina 2009. Acessível em <http://www.flip3d.com.br/web/pub/cfm/index2/index.jsp?ipg=168470>
14. Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. *Revista Associação Médica Brasileira* 2009; 55(5): 514-518. Acessível em http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232011000400003&script=sci_arttext
15. Garrafa V, Prado MM. Alterações na Declaração de Helsinque: a história continua. *Revista Bioética* 2007; 15(1): 11-25. Acessível em http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/viewFile/26/29
16. Garrafa V. Da bioética de princípios a uma bioética interventiva. *Revista Bioética* 2009; 13(1): 125-134. Acessível em http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/97
17. Goldim JR. O caso Tuskegee: quando a ciência se torna eticamente inadequada. 1999. Acessível em <http://www.ufrgs.br/bioetica/tuske2.htm>
18. Gonorazky SE. 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. *Rev. Salud Colectiva* 2011; 7(2): 149-151. Acessível em <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=73122320003>
19. Melgarejo E, Sott A. A evolução histórica das pesquisas envolvendo seres humanos e a criação dos comitês de ética em pesquisa no Brasil. In: *Âmbito Jurídico de Rio Grande* 2011; 14(90). Acessível em http://www.ambito-juridico.com.br/site/?artigo_id=9818&n_link=revista_artigos_leitura
20. Melo ACR, Lima VM. Bioética: pesquisa em seres humanos e comitês de ética em pesquisa. Breves esclarecimentos. *Revista Lecturas: Educación física y deportes* 2004; 10(78). Acessível em <http://www.efdeportes.com/efd78/etica.htm>
21. NUREMBERG MILITARY TRIBUNALS. Trials of war criminal before the. Control Council Law 1949; 2(10): 1-896. Acessível em https://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/NT_war-criminals_Vol-II.pdf
22. Pires Júnior H. A Ciência, o conhecimento científico e a ética na pesquisa envolvendo seres humanos II. *Revista Saúde Pesquisa* 2010; 3(1): 1-4. Acessível em <http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/view/1349>

23. Rivera R, Borasky D, Rice R, Carayon F. Declaração de Helsinque. Artigos 19, 29 e 30 2009.
24. Sarlet IW. Dimensões da dignidade – Ensaio de filosofia do direito e direito constitucional. Porto Alegre: Livraria do Advogado; 2009.
25. Souza MAS, Franco MAG, Massud Filho J. A nova declaração de Helsinque e o uso do placebo no Brasil: a polêmica continua. Revista Médica de São Paulo 2012; 91(3): 178-88. Acessível em <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/58980/61966>
26. Teixeira M. Placebo, um mal-estar para a medicina: notícias recentes. Revista Latinoamericana de Psicopatologia Fundamental 2008; 11(4): 653-60. Acessível em http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-47142008000400011
27. Ugalde A, Homedes N. Cuatro ensayos palabras? Sobre Clínicos: ciencia/negocio, riesgo/beneficio. Rev. Salud Colectiva 2011; 7(2): 135-148. Acessível em <http://www.unla.edu.ar/saludcolectiva/revista20/2.pdf>
28. United Nations War Crimes Commission. Law Reports of Trials of War Criminals 1949; 13: 1-154. Acessível em http://www.loc.gov/rr/frd/Military_Law/pdf/Law-Reports_Vol-13.pdf

Recebido em: 26/03/2018. Aprovado em: 13/09/2018