

# CONSIDERAÇÕES SOBRE A ÉTICA NAS RELAÇÕES INVESTIGADOR/PROMOTOR DE INVESTIGAÇÃO

CARLOS RIBEIRO

Serviço UTIC-Arsénio Cordeiro do Hospital de Santa Maria.

## RESUMO

A realização de Ensaio Clínicos levanta problemas éticos particularmente nas relações entre os Investigadores e os Promotores, mas também por vezes com os Divulgadores dos Resultados obtidos. A Medicina e a Indústria Farmacêutica encaram de frente a necessidade de manterem um casamento que não só é de conveniência mas também de sobrevivência. A Indústria suporta grande parte da Educação Científica Pós-Graduada e Continuada dos Médicos, embora os objectivos primários que a motiva sejam os Promocionais dos seus produtos, e não os Educacionais que nós consideramos mais importantes. Um Ensaio Clínico obriga ao cumprimento duma série de etapas que vão desde a planificação do protocolo à sua apreciação em que o papel do Investigador e do Promotor são revelantes, à execução em que intervêm os Executores, os Monitores e os Auditores Oficiais. As análises dos resultados devem ser feitas por Comissões oficiais independentes dos Promotores e dos Realizadores e a publicação dos resultados deve ser realizada em Jornal Médico credenciado por um corpo redactorial que avalize a qualidade da investigação realizada. As Comissões de Ética Hospitalares e Nacionais têm um papel revelante e único na apreciação dos protocolos e na autorização para a sua implementação. Os estudos de Farmacologia Clínica constam de várias fases cujo cumprimento é obrigatório antes que o produto possa ser admitido no mercado. O problema que correntemente se põe diz respeito à dificuldade em distinguir um Ensaio Clínico de fase IV dum Ensaio Promocional. Nos Ensaio de Promoção os objectos clínicos do Estudo já foram alcançados anteriormente, o protocolo assim só deve satisfazer o Promotor e os contactos dos Médicos envolvidos no Ensaio são geralmente com a Secção de *Marketing* e não só com a Secção Científica do Laboratório Farmacêutico. Os Ensaio Promocionais não devem, envolver Entidades Oficiais (Universidades, Hospitais...), poderão eventualmente ser realizados a título individual, mas não aceitamos a sua incorrecta classificação como Ensaio de Investigação. Deve como em tudo existir completa transparência nos objectivos. Terminamos afirmando com Lesseps dos Reis que *a instrumentalização dos Ensaio Clínicos para fins promocionais ou a utilização de doentes pelos médicos como meio de alcançar benefício pessoal devem ser condenadas.*

## SUMMARY

### Relationship between researchers and promoters of investigation

The performance of Clinical Trials can give rise to ethical problems especially between the researchers and the promoters but sometimes also with those who are in charge of the publication of results. Medicine and the Pharmaceutical Industry must face up to the need to try and save a marriage that is not only one of convenience but most of all lifesaving. The Industry supports the major slice of Postgraduate and Continuous Medical Education with its main goal being the promotion of its products. The Educational component we doctors are interested in is usually secondary for the Industry. A Clinical Trial comprises several steps beginning with the design of its protocol, its discussion by promoters and scientists and its performance where researchers, monitors, and official auditors have the main role. The analysis of the results should be handled by official boards unrelated to either promoters or researchers and their publication should be undertaken by a reliable Medical Journal whose editorial board would authenticate the accomplished scientific work. Ethical Commissions, both national and institutional, have a unique role in the analysis and authorization of Clinical Trials. Before any drug is put onto the pharmaceutical market, it is obligatory that the four successive phases of Clinical Pharmacological Studies be accomplished. A common problem we usually face is to differentiate a Phase IV from just a Promotional Trial. When a Promotional Trial is done, all the clinical goals of investigation have already been reached. The objectives of Promotional Trials are merely related to the Marketing Department and disregard any scientific purposes. Promotional Trials should not involve Universities, Hospitals and other official Institutions. They can eventually take place at an individual level but we should not accept their incorrect classification as Investigation Trials. As in everything in life complete transparency must be preserved both in the way things are done and in their purpose. We close by remembering Lesseps dos Reis: *Both the use of Clinical Trials for promotional purposes and the use of patients by doctors whose main aim is that personal gain, should be condemned.*

A década de 80 foi no campo médico marcada pelos Ensaio Clínicos. Assistiu-se num curto lapso de tempo ao aperfeiçoamento ético, técnico, científico e logístico dos Ensaio Clínicos que passaram a ser conduzidos com grande responsabilidade científica em ambos os lados do Atlântico.

Os objectivos desses Ensaio passaram a ser extremamente precisos e concebidos em termos da maior rendibilidade possível. Houve um grande esforço na homogenização do traba-

lho de grupos internacionais provenientes de regiões e de países diversificados.

Ensaio com milhares de doentes nasceram. Estes só se justificam quando os Estudos realizados em populações pequenas não trazem resultados suficientemente coincidentes. Mas houve em determinada altura a vertigem dos grandes números... Tudo parece agora mais calmo e científico no Reino dos Ensaio Clínicos que permitiram, na verdade, que

as chamadas *impressões clínicas* fossem substituídas por *verdades científicas*.

Com esta exigência metodológica a Medicina avançou muito como ciência e os doentes acabaram por ser os grandes beneficiados.

Mas na realização dos Ensaio Clínicos levantam-se problemas éticos com esses mesmos doentes, e até com os animais de laboratório que estão longe de serem totalmente ultrapassados.

Estas investigações têm todavia de ser cada vez mais humanas e cada vez mais úteis no plano científico (Hyers) <sup>1</sup>.

Citemos Barahona Fernandes <sup>2</sup>: *Os cuidados médicos, além de deverem ter uma base científica e técnica adequada, devem também ser eticamente válidos, quer dizer certos, justos, legítimos. Dito singelamente, visando o bem e só o bem dos nossos doentes.*

Qualidade científica e transparência ética, eis aquilo que se exige nos modernos Ensaio Clínicos.

Foam cometidos alguns *abusos* éticos ao longo do histórico dos Ensaio Clínicos <sup>3,4,5</sup> e muitas dificuldades têm sido encontradas <sup>6-9</sup>.

Mas se a realização de Ensaio Clínicos vai levantando muitos problemas éticos, estes têm vindo a ser acautelados de forma razoável pelos Cientistas e pela própria Sociedade, através da criação de Comissões de Ética independentes e actuando hoje no plano nacional <sup>10</sup>, proximamente a nível europeu e futuramente com extensão mundial.

Na realização de Ensaio Clínicos a problemática da população em estudo, doentes ou não, tem então sido, pois alvo de atenção, de divulgação e de abordagem adequada e suficientemente acutelada.

Não devemos deixar de dizer todavia que pode ainda ser mais aperfeiçoada a definição de pressupostos que permitam uma relação *saudável* entre o Investigador e a População em Estudo.

No que concerne à relação triangular, Investigador — Promotor — Difusor de Resultados, as regras são menos conhecidas, menos discutidas e conseqüentemente por vezes mal equacionadas.

A Medicina e a Indústria Farmacêutica concordam na necessidade de manterem um casamento, que consideramos ser não só de conveniência, mas de sobrevivência.

O Médico tem a vantagem de possuir uma ligação directa com o doente, enquanto a Indústria, só indirectamente se pode relacionar com este e *sempre* através do Médico. A Indústria tem assim necessidade de contactar o Médico para chegar ao doente, objectivo, recipiendário e utilizador dos seus produtos.

Através dos tempos e particularmente após a 2.ª Grande Guerra Mundial a Indústria tem vindo de forma crescente a suportar os gastos de Educação Científica Pós-Graduada e Continuado dos Médicos, embora os objectivos primários que a motivam sejam os Promocionais dos seus Produtos e não os Educacionais dos Médicos, que obviamente estes privilegiam.

Há pois nesta relação Medicina-Indústria objectivos comuns, como seja a divulgação da descoberta de novos produtos (Indústria Farmacêutica/Médicos) ou de novos métodos de diagnóstico (Indústria Técnica/Médicos) que propiciem a solução mais rápida e adequada dos problemas que afligem os doentes (Médicos). Mas por outro lado existem áreas de interesses que podem não ser tão coincidentes. Referimo-nos ao Ensino Médico Continuado que a Indústria suporta economicamente de forma directa ou indirecta, e que quando de nível científico reconhecido visará mais o interesse dos Médicos, se bem que a Indústria esteja interessada também na melhoria da *praxis* e dos conhecimentos científicos dos clínicos.

Mas obviamente, a Indústria não é propriamente uma Associação de Benemerência, mas Grupos Empresariais nor-

teados por objectivos que visam prioritariamente o crescimento económico das Empresas.

A Indústria Farmacêutica está actualmente organizada segundo modernas técnicas de gestão, utilizando informações científicas de grande rigor na área da informática, da sociologia, do mercado...

Os Médicos no seu contacto com a Indústria podem por vezes ser vítimas dessa alta tecnologia hoje utilizada não *Marketing* e aceitarem colaborar, por distração, por negligência ou por boa fé em acções ditas educacionais, que são fundamentalmente promocionais da Empresa que as propõe.

Repetimos, que o Médico não deve perder de vista que enquanto está interessado fundamentalmente na Educação Médica (como receptor ou como divulgador) a Indústria terá como objectivo prioritário a promoção dos seus produtos. É possível apesar de tudo encontrar uma plataforma privilegiando o Ensino médico, sem impedir que se divulguem de forma adequada, informações desejadas pela Indústria, desde que exista o cuidado de garantir que a ética e o rigor científico não sejam atropelados.

A implementação dum Ensaio Clínico com um produto farmacêutico obriga ao cumprimento de uma série de etapas, na realização das quais não podem deixar de ser considerados como protagonistas, o Investigador e o Promotor.

Neste complexo processo intervêm muitas outras Individualidades notadamente os Executores, o Monitor, os Auditores Oficiais, os componentes de várias Comissões, particularmente as de Ética, podendo estas ser chamadas a intervir a vários níveis do processo.

As soluções escolhidas para cada Ensaio devem ser consideradas cuidadosamente e apresentarem-se como cientificamente válidas e eticamente irrepreensíveis.

A definição de Ensaio clínico expendida recentemente nas *Normas da Comunidade Económica Europeia (CEE) para a Boa Prática Clínica*, é do seguinte teor: *Um ensaio clínico com produtos medicinais é um estudo sistemático em seres humanos voluntários, doentes ou saudáveis a fim de se investigar ou verificar os efeitos e/ou identificar qualquer reacção adversa aos produtos em investigação, e/ou estudar a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção para assegurar a eficácia e segurança dos produtos.*

As definições de cada fase dos Ensaio Clínicos não são unívocas, particularmente existindo opiniões divergentes sobre pormenores estruturais e sobre as metodologias de cada etapa (Fig. 1).

O Relatório da CEE, já citado, preconiza as seguintes definições e caracterizações das 4 fases dos Ensaio Clínicos:

**Fase I** — esta fase corresponde aos primeiros ensaios realizados com uma nova substância activa em seres humanos, normalmente voluntários saudáveis. Tem como objectivo estabelecer uma avaliação da segurança preliminar da molécula em estudo e um primeiro esboço do perfil farmacociné-



Fig. 1 — Estudos de segurança de novos medicamentos

tico e farmacodinâmico dessa substância activa em estudo em seres humanos.

**Fase II** — Esta fase incluiu os estudos terapêuticos piloto. O seu objectivo consiste em demonstrar a actividade e em avaliar a segurança de uma determinada substância activa, em tratamentos de curta duração, em doentes com as patologias ou as condições para as quais o fármaco está particularmente previsto ou indicado. Estes ensaios são realizados num pequeno grupo de doentes e muitas vezes, numa fase mais tardia, com um esquema comparativo (por ex., controlados com placebo).

Esta fase também é indicada para a determinação das doses e regimes terapêuticos adequados e (se possível) para a clarificação da relação dose/resposta, de modo a fornecer os antecedentes ideais para se projectarem ensaios terapêuticos alargados.

**Fase III** — Esta fase corresponde a ensaios realizados em grupos mais vastos de doentes e possivelmente mais variados, com o objectivo de determinar o balanço da relação eficácia/segurança em tratamentos de curta e de longa duração de diversas formulações da substância activa, assim como avaliar o seu valor terapêutico global. O padrão e o perfil das reacções adversas mais frequentes deverão ser investigados e as facetas do produto exploradas (por ex., interacções medicamentosas relevantes, factores indicadores de diferenças, como a idade, etc). O esquema dos ensaios será, preferencialmente, randomizado em dupla-ocultação, mas poderão ser aceites outros esquemas, por ex., estudos de segurança em tratamentos prolongados. Geralmente, as circunstâncias dos ensaios deverão ser, se possível, o mais semelhantes às condições normais de utilização.

**Fase IV** — Esta fase contempla os estudos realizados após a comercialização do produto medicinal final, embora esta definição não seja completamente aceite. Os ensaios de fase IV são realizados com base na informação da literatura sobre as características do produto aceite para comercialização, por ex., consultas de pós-comercialização, avaliação de valor terapêutico ou estratégias de administração. De acordo com as circunstâncias os estudos de fase IV requerem algumas das condições para a realização de ensaios clínicos (incluindo pelo menos um protocolo) de acordo com o mencionado em cima para estudos de pré-comercialização.

Depois de um produto ser lançado no mercado todos os ensaios clínicos para a exploração de novas indicações, novas vias de administração ou novas combinações são considerados ensaios para novos produtos medicinais<sup>11</sup>.

No prefácio do mesmo documento afirma-se:

*Todas as partes envolvidas na avaliação de produtos medicinais obrigam-se a aceitar e a trabalhar de acordo com este princípio com base na confiança mútua. Por forma a salvaguardar os direitos e a integridade dos indivíduos incluídos nos ensaios deverão ser pré-estabelecidas normas escritas contemplando a organização, a conduta dos intervenientes, a colheita de dados, a documentação e a inspecção de ensaios clínicos, estabelecer a credibilidade dos resultados, e melhorar a qualidade ética, científica e técnica dos ensaios. Estas regras incluem também a proposta de métodos estatísticos adequados como pré-requisito essencial para a credibilidade dos dados, tanto mais que é considerado não ético o recrutamento de seres humanos em ensaios que não estejam estruturados convenientemente. Isto significa que a qualidade da concepção, o registo e o relatório de todos os dados, informações e documentos deverão ter de ser confirmados.*

Pensamos que no actual panorama da Investigação Clínica em Portugal é importante atentar nas definições de certos actos comuns nesse contexto e na importância das áreas de actuação de determinadas entidades.

Julgamos que todos os Ensaio Clínicos se devem reger por um modelo de actuação que leve a uma **boa prática clínica**. Desta forma haverá uma garantia pública de credibilidade dos resultados dos estudos e a certeza de que estão salvaguardados os direitos, a integridade e a confidencialidade dos indivíduos envolvidos nos Ensaio.

A boa prática clínica exigida aos Investigadores é adicionada obrigatoriamente à boa prática de fabrico farmacêutico pedida à Indústria.

Existem dois garantes da idoneidade da Investigação: as Comissões de Ética e os Monitores.

As Comissões de Ética são constituídas por um corpo independente de individualidades profissionais médicas e membros não-médicos, cuja responsabilidade consiste na verificação de que a segurança, a integridade e os direitos humanos dos participantes num determinado ensaio são salvaguardados, estabelecendo assim a confiança pública que estes programas exigem.

As Comissões de Ética deverão ser constituídas, e funcionarem de forma a analisarem e reverem objectiva, imparcial e independentemente do investigador, promotor e autoridades competentes, todas as questões, entre as quais podemos citar a competência dos investigadores, as instalações, os protocolos, a elegibilidade dos grupos participantes nos ensaios e a protecção adequada da confidencialidade.

De país para país podem divergir o estatuto legal, a constituição, e os requerimentos para as Comissões de Ética ou para os Conselhos de Revisão.

Será pública a lista dos membros incluídos na Comissão de Ética e as suas respectivas posições e divulgado o Regulamento interno da Comissão incluindo a metodologia de procedimentos e os prazos de resposta. Tais informações devem ser amplamente difundidas entre os eventuais interessados.

Os Monitores são personalidades nomeadas pelo Promotor da Investigação ou por uma organização de serviços de investigação responsável perante o promotor pela monitorização e pelo relatório do desenvolvimento do Ensaio e ainda pela verificação dos dados. O Monitor deve ter qualificações e experiência nesta área científica de modo a poder realizar uma supervisão cuidada de um determinado Ensaio. Assistentes técnicos poderão colaborar com o monitor na recolha da documentação e no seu posterior processamento.

O Monitor não é um intruso, nem um polícia, mas um técnico interessado na homogeneização do Estudo, na igualização, por parte de todas as Equipas no cumprimento do protocolo até ao mais ínfimo dos pormenores. Médicos ou grupos de Investigadores que não entendam esta realidade, podem ser suspeitos de não usarem nos seus actos a transparência indispensável em Investigação Clínica.

É óbvio que tal aceitação não fere o respeito pela privacidade dos indivíduos incluídos no Ensaio, quer em relação à sua identidade quer quanto à informação clínica pessoal. Se ainda durante os processos de verificação dos dados se tornar necessária a inspecção destes, tal poderá ser feita por um Inspector, personalidade independente devidamente autorizada e éticamente recomendável. Será mantida a confidencialidade de todos os pormenores pessoais identificáveis. Assim o doente sempre que dá o seu consentimento para a verificação dos seus dados pessoais pressupõe que lhe está assegurada, simultaneamente, a confidencialidade dessas informações.

É também mandatário o respeito pelo sigilo e confidencialidade de todo o material do promotor em relação ao planeamento, execução, revisão, auditoria ou avaliação de um Ensaio Clínico.

É indispensável pois que exista para cada caso entrado num Ensaio Clínico um processo individual que contenha informações médicas e demográficas sobre um doente ou um

indivíduo saudável (ex. processo hospitalar, ficha de consulta ou processo especial). Estes processos são necessários para a verificação da autenticidade da informação e, quando necessário para a possibilidade de o corrigir ou completar, desde que sejam respeitadas as condições que regulamentam a consulta deste tipo de documentos.

Cabe assim à Equipa de Investigadores a aceitação dum certo número de normas, que levam a que a execução dum protocolo de investigação, obrigue a um boa prática médica, alicerçada num processo clínico perfeito e completo, realizado em condições que garantem uma elevada qualidade assistencial com completa transparência, quanto à metodologia seguida. É mandatória a aceitação dos Monitores garantem da adesão à boa prática clínica e à homogenização das equipas de investigação uni ou multicêntricas e dos Inspectores, representantes de autoridades nacionais competentes, que ayalizam o bom cumprimento das normas oficiais. Repetimos que esta prática não deve ferir, mas até defender toda a confidencialidade do processo em termos de defesa do doente. Tal atitude deve ser perseguida e prosseguida sempre sem hesitações.

O Hospital Universitário deve ser particularmente aberto aos Ensaio Clínicos pois que estes privilegiam três objectivos de valor idêntico, Assistência, Ensino e Investigação que são os alvos dessas Instituições. Hoje a Medicina deve ser cada vez mais Ciência e Técnica e em menor grau Arte e Filosofia.

Qualquer que seja o ângulo do triângulo em que nos situemos ou em que pratiquemos em determinado momento, Ensino, Assistência ou Investigação, estaremos obrigatoriamente a realizar um objectivo comum — a boa prática clínica.

A implementação dum Ensaio Clínico pressupõe uma cascata de intervenções, resumidas por Lesseps dos Reys<sup>12</sup> recentemente (Fig. 2).



Fig. 2

Habitualmente o Promotor é o agente proponente do Protocolo, devendo este motivar uma apreciação detalhada do Médico-Investigador e da sua Equipa antes que seja submetido à comissão de Ética.

Já dissemos que os estudos de Farmacologia Clínica constam de várias fases (Fig. 3) cujo o cumprimento é obrigatório, antes que o produto possa ser admitido no mercado. As fases iniciais dos Ensaio Clínicos (I-II-III) estão relativamente bem codificadas (Fig. 3). Os problemas de interpretação mais difícil residem na vertente de ligação entre os Investigadores e os Promotores dos Estudos quando estes atingem a fase IV. É importante que os investigadores sejam instruídos no sentido de distinguirem um ensaio clínico de fase IV dum Ensaio promocional.

Jean Bernard<sup>10</sup> afirma que os ensaios Clínicos são moralmente necessários mas necessariamente imorais. Temos que maximizar a moralidade dos Ensaio e diminuir o seu pendor imoral. Nos Ensaio Clínicos de fase IV os Investigadores têm de perseguir objectivos científicos bem codificados cumprindo escrupulosamente as normas éticas preconizadas oficialmente.

Nos Ensaio de Promoção os objectivos clínicos do Estudo já foram alcançados anteriormente, o protocolo assim só deve satisfazer o Promotor e os contactos dos médicos envolvidos no Ensaio são geralmente realizados com a Secção de Marketing e não com a Secção Científica do Laboratório Farmacêutico, promotor do estudo.

Os Ensaio Promocionais não devem ser realizados em Serviços Públicos (Universidades, Hospitais...). Poderão eventualmente ser aceites e cumpridos a título individual, mas correctamente classificados como promocionais e nunca publicados sob o epíteto de Trabalhos de Investigação.

Aqui, como em tudo, exige-se transparência, nos objectivos, nos métodos, nos resultados, nas limitações das conclusões e sobretudo nos réditos obtidos.

Lembramos todavia a frase de Lesseps dos Reis<sup>12</sup>: *a instrumentalização dos Ensaio Clínicos para fins promocionais ou a utilização de doente pelos médicos como meio de alcançar benefício pessoal devem ser condenados.*

Os resultados obtidos com as Investigações Clínicas devem ser comunicados à comunidade científica.

A difusão dos Resultados Científicos dos Ensaio interessa aos Investigadores e ao promotor, mas tem de ser feita em função do grau de interesse para a comunidade científica, que tem como é óbvio o doente como objectivo principal. A comunicação realizada quer por forma oral quer escrita, deve ser pautada pela independência dos Investigadores, que escolherão a melhor oportunidade e o veículo mais adequado para a sua realização. Cumprirão todavia as normas da CEE que define neste capítulo as relações Investigador/Indústria.

Se a forma de comunicação escolhida for a escrita o Investigador terá que avaliar cabalmente a metodologia a seguir (Fig. 4).

É obviamente diferente quando a publicação é realizada num órgão de comunicação com periodicidade regular, inde-

Fases	População	Quantidade	Controlo	Objectivo	Comercialização
I	Saudável	20-50	Não	Farmacocinética Farmacodinâmica	Não
II	Doente	50-300	Não	Toxicidade Idem + Dosificação	Não
III	Doente	200-1000	Sim	Eficácia	Não
IV	Doente	?	Sim	Farmacovigilância	Sim

Fig. 3

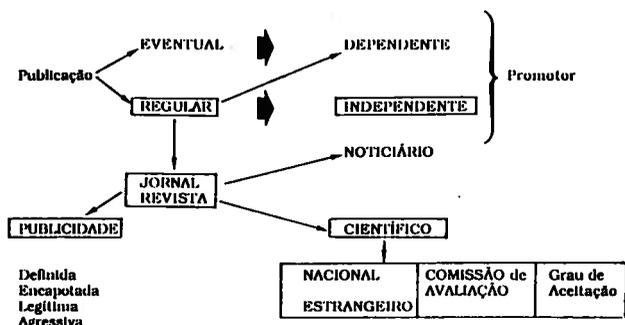


Fig. 4 — Modelos de comunicação científica escrita

pendente do Promotor, em Revista dedicada à área científica e não particularmente ao noticiário e que possui uma Comissão de Redacção com Peritos que avaliam e condicionam os trabalhos a publicar. Cada vez mais na avaliação do Curriculum dum Investigador se tenta analisar a qualidade dos seus trabalhos em detrimento da quantidade dos mesmos. Uma forma de avaliação da qualidade do trabalho científico é anotar o tipo de Revista Científica que lhe serve de veículo em função de alguns parâmetros (periodicidade, existência de comissão de avaliação dos trabalhos propostos, graus de recusas de publicação) e ainda reter o número de citações que o artigo suscita em trabalhos subsequentes de investigadores da mesma área científica.

A publicidade aceite na Revista onde programamos publicar um artigo deve merecer um estudo cuidadoso, verificando-se se está bem definida e de acordo com a ética da comunicação social, se é inserida de forma encapotada, ou com certo grau de agressividade, visando mais os sentidos do leitor que a sua mente. Não tememos a publicidade legítima, informativa, completa, aberta e séria.

Se a comunicação oral for a modalidade escolhida para a apresentação dos resultados, o Investigador deve dar particular atenção à classificação da Reunião Científica que lhe propõem e medir com precisão e isenção qual o grau de envolvimento do Promotor na organização desse Evento.

As relações entre a Medicina e a Indústria podem e devem continuar para bem dos dois intervenientes. Mas têm de ser transparentes e processarem-se visando a qualidade científica das intervenções e a ética abrangente nas relações.

Será como dizíamos um Casamento de Conveniência mas é também um Casamento de Sobrevivência das partes. Sendo assim que cada um ocupe o seu lugar e proceda em conformidade com as normas felizmente já existentes. Por longo que seja o caminho a percorrer desejamos que os intervenientes nunca se desviem da Ética, que como afirmava Barahona Fernandes<sup>2</sup> é a filosofia dos nossos valores.

## BIBLIOGRAFIA

1. CROSS F.: Considerations éthiques relatives aux expérimentations cliniques: point de vue européen. J Sandoz Sciences Médicales 1991; 21 (2/s): 39-43.
2. FERNANDES J.B.: Ética e valores humanos. Rev Ordem Médicos 1991 (Março); 6-8.
3. BARBER B.: The Ethics of Experimentation with Human Subjects. Scientific American 1976; 234: 25-33.
4. SVENSSON C.K.: Representation of American Blacks in Clinical Trials of New Drugs JAMA 1989; 261: 263-5.
5. JOSEN A.R.: Aspects éthiques des expérimentations cliniques: point de vue américain. J Sandoz Sciences Médicales 1991; 21 (2/3): 45-9.
6. FREUND J., KRUPP G., GOODENOUGH D., PRESTON L.W.: The doctor patient relationship and drug effect. Clin Pharmacol Therapy 1972; 13: 172-80.
7. VESELL E.S.: The influence of host factors on drug response. Rational Drug Therapy 1981; 15 (12): 1-5.
8. OATES J.A.: A scientific rationale for choosing patients rather than normal subjects for phase I studies. Clin Pharmacol Therap 1972; 13: 809-11.
9. JOUBERT P., RIVERA-CALIMLIM L., LASAGNA L.: The normal volunteer in clinical investigation: how rigid should selection criteria be? Clin Pharmacol Therap 1975; 17: 253-7.
10. BERNARD J.: Evolution de la Bio-Éthique. Boletim da Faculdade de Medicina de Lisboa 1991 (Maio) II série (9); 8.
11. VESELL E.S.: Why are toxic reactions to drugs so often undetected initially? N Engl J Med 1980; 302: 1027-9.
12. LESSEPS REIS: 2.º Forum da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, Matosinhos 16-11-1990.