


unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

**Abordagens alternativas de consentimento informado em ensaios clínicos**

Apresentação: Biól. Andréia Rocha

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade de pesquisa clínica

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

**HEALTH LAW, ETHICS, AND HUMAN RIGHTS**

Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H., *Editor*

**Informed Consent, Comparative Effectiveness, and Learning Health Care**

Ruth R. Faden, Ph.D., M.P.H., Tom L. Beauchamp, Ph.D., and Nancy E. Kass, Sc.D.

N ENGL J MED 370:8 NEJM.ORG FEBRUARY 20, 2014

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---


HEALTH LAW, ETHICS, AND HUMAN RIGHTS

**Informed Consent for Pragmatic Trials — The Integrated Consent Model**

Scott Y.H. Kim, M.D., Ph.D., and Franklin G. Miller, Ph.D.

N ENGL J MED 370;8 NEJM.ORG FEBRUARY 20, 2014

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---


**Informed Consent, Comparative Effectiveness, and Learning Health Care**

Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE

O interesse no sistema de aprendizagem de cuidados/atenção em saúde e na pesquisa comparativa de eficácia (CER) está explodindo;

Uma das principais questões é se o consentimento informado deverá ser sempre necessário para estudos randomizados comparativos de eficácia, particularmente em estudos conduzidos em um sistema de aprendizagem de cuidados em saúde?

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

A resposta a esta pergunta é **NÃO**.

Muitas vezes, é eticamente inadequado seguir em frente com uma CER em que os pacientes são distribuídos aleatoriamente para diferentes intervenções sem o seu consentimento informado por escrito e prospectivo.

Entretanto... em um sistema maduro de aprendizagem em cuidados de saúde com práticas e políticas de supervisão eticamente robustas, alguns estudos CER randomizados podem justificadamente prosseguir com um processo de consentimento simplificado e outros podem não exigir o consentimento do paciente em tudo.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

O sistema atual de fiscalização/supervisão, exigindo o consentimento informado para a maioria das pesquisas clínicas cresceu a partir de um período cheio de escândalos em que as pessoas foram incluídas em pesquisas e expostas a um risco considerável sem o seu conhecimento ou consentimento.

Em décadas de intervenção, o empreendimento da pesquisa clínica mudou.

Algumas pesquisas, inclusive algumas CER, podem representar apenas riscos mínimos, mas o potencial efeito sobre o bem-estar dos pacientes de responder à questão central do CER (quais intervenções padrão funcionam melhor para quem) é imenso.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

Neste sentido, é defendida uma transição para um sistema de aprendizagem de cuidados em saúde e para a simplificação dos requisitos de consentimento e das práticas de fiscalização/supervisão.

Uma premissa fundamental é que as práticas de consentimento e supervisão atuais muitas vezes **superprotegem os pacientes** para pesquisas que tem poucos efeitos sobre o que importa aos pacientes, enquanto que em outros casos as práticas de supervisão apresentam **pouca proteção aos pacientes** para erros médicos e gestão médica inapropriada, porque as pesquisas feitas para reduzir esses problemas apresentam um ônus excessivo para conduzir.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

“Quadro” ético, servindo como base moral para um sistema de aprendizado em cuidados de saúde, cujos propósitos comuns baseiam-se em princípios tradicionais da ética clínica e de investigação, mas projetado para fornecer orientação para as atividades em que a pesquisa e a prática estão integrados para permitir a aprendizagem rápida e sistemática

- respeitar os direitos e a dignidade dos pacientes;
- respeitar os julgamentos clínicos de médicos;
- fornecer os melhores cuidados para cada paciente;
- evitar a imposição de riscos não-clínicos e encargos para os pacientes;
- reduzir as desigualdades na saúde entre as populações;
- conduzir atividades que promovam a aprendizagem de cuidados clínicos e informação clínica;
- contribuir para o objetivo comum de melhorar a qualidade e o valor dos cuidados clínicos e sistemas de cuidados em saúde.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Engajamento, transparência e participação de todos os envolvidos na tomada de decisão e supervisão;
- **Envolvimento dos pacientes:** ajudar a definir as prioridades de CER do sistema e integrar grupos de supervisão ética, que irá rever estudos CER propostas à luz das obrigações do quadro de propositos comum e outros requisitos éticos e determinar as formas adequadas de consentimento e autorização.
- Neste sistema, todos os pacientes serão informados de que pacientes integram painéis de supervisão ética e como eles funcionam.
- **Painéis:** determinar se as atividades de determinado CER estão acima ou abaixo de um limiar de efeitos negativos sobre os desfechos clínicos esperados ou de outros resultados/valores que importam moralmente aos pacientes.




www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- **Pesquisas abaixo desse limiar:** serão integradas no atendimento clínico, sem notificação específica ou consentimento individuais de pacientes (notificação pública será fornecida para a comunidade do sistema, incluindo os pacientes);
- **CER que tenham efeitos menores, mas ainda significativos sobre os interesses dos doentes:** notificação específica para os pacientes afetados, que terão a opção de recusar a participação;
- **Estudos claramente acima do limiar:** exigir por escrito o consentimento informado.

**O sistema, portanto, visam neutralizar problemas tanto de subproteção quanto de superproteção.**



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Ex:** Estudos randomizados que comparam a eficácia do envio lembretes da medicação por texto ou e-mail para os pacientes que já deu permissão para ser contatado por qualquer mecanismo;

**Ex.:** Utilidade de repetir um teste de laboratório de rotina, uma ou duas vezes durante a internação do paciente, quando são prática comuns.

Em um **sistema maduro de aprendizagem em cuidados de saúde**, um painel de supervisão ética pode justificadamente aprovar a integração desses estudos em rotinas de cuidados clínicos apenas com **notificação pública** para a comunidade do sistema que a pesquisa está sendo conduzida.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Ex:** Um ensaio clínico randomizado que compara dois medicamentos amplamente utilizados para hipertensão, possivelmente dois diuréticos, nos quais não existem características clínicas delineadas que favoreceriam uma droga em detrimento de outra para muitos pacientes.

- Embora um algoritmo identifica os pacientes elegíveis, os médicos fazem a determinação de alocação final. Médicos e pacientes podem substituir a escolha aleatória. O médico pode alterar as drogas, ajustar as doses ou adicionar terapias para qualquer paciente em qualquer momento.

- É **improvável** que isto **afete negativamente os resultados clínicos** esperados para os pacientes e o respeito ao julgamento médico é mantido.



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

No entanto... alguns estudos randomizados CER pode não ser eticamente autorizado por um desses mecanismos, sendo necessário o consentimento informado explícito se o risco, incerteza ou a necessidade de informação é maior

- estudos em que a perspectiva de resultados clínicos diferenciais ou risco considerável são maiores, bem como estudos em que as intervenções são diferentes em termos de outras considerações importantes para os pacientes

**Ex.:** Estudo que atribui aleatoriamente pacientes com dor nas costas a acupuntura ou a um regime de exercícios em casa ou que atribui aleatoriamente pacientes com escoliose à cirurgia ou a órtese. Mesmo que os tratamentos alternativos sejam considerados prática comum e, mesmo que os médicos não tenham certeza e que faltem evidência sobre o que é mais eficaz, as duas opções têm implicações bastante diferentes para a vida dos pacientes....**CONSENTIMENTO INFORMADO É ESSENCIAL.**



unidade  
de  
pesquisa  
clínica


www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- O consentimento informado não é uma condição moral necessária para a realização de todas as CER randomizadas.
- O **sistema** fundamentado em um conjunto de compromissos morais e estudos específicos que satisfaçam as condições permitem a autorização por meio de outros processos de consentimento informado.

No contexto atual, em que as características moralmente relevantes de um sistema maduro de aprendizagem em cuidados de saúde não estão no lugar, a ausência de notificação específica para os pacientes não seria eticamente aceitável.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Neste sentido, pode ser eticamente justificável a utilização de um sistema de **consentimento informado simplificado**, no qual os médicos que informam seus pacientes sobre o estudo e o uso de randomização de maneira breve, parecida com a conversa que os médicos geralmente têm com os pacientes sobre uma nova receita, e acompanhada por uma descrição por escrito curta.

Aos pacientes seria dada a oportunidade de optar por não participar da pesquisa e saberem mais, se o desejarem, mas não seria solicitado o consentimento informado por escrito.

- **respeita os pacientes**,
- **menos oneroso para pacientes e médicos** do que o processo demorado e cheio de exigências do CI,
- **aumentaria o número de médicos** que queiram participar e o **número de questões clínicas** importantes que podem ser **abordadas**.



unidade de pesquisa clínica

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


**Informed Consent for Pragmatic Trials — The Integrated Consent Model**

Kim SYH, Miller FG

Os sistemas de aprendizado em cuidados de saúde são uma grande promessa para melhorar a assistência médica, integrando sistematicamente a prestação de serviços médicos com a pesquisa clínica.

Nestes sistemas, a **geração de conhecimento** seria *"incorporada no núcleo de prática da medicina"*, levando à *"melhoria contínua no atendimento"* (Olsen et al 2007).






www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

### UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA


Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Compartilham os objetivos do sistema e mostram-se profundamente preocupados com os obstáculos regulamentares desnecessários para pesquisas importantes;
- No entanto, acreditam que a proposta de não divulgar aos pacientes a randomização mesmo em estudos ambulatoriais de baixo risco (modelo sem consentimento) problemática por razões éticas e práticas.



Modelo de **consentimento integrado** para alguns tipos de ensaios clínicos pragmáticos aleatórios. Notadamente, este modelo pode ser visto razoavelmente como compatível com as regulações existentes.




www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

### UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- No modelo sem consentimento, os pacientes desconheciam o fato de que eles estão em um ensaio clínico randomizado (o médico deve ocultar ativamente a inclusão do paciente no estudo);
- Entretanto, presume-se a transparência na comunicação entre médico e paciente e entre pesquisador e participante do estudo. Há razões suficientes para substituir esta presunção?
- Este modelo presume, incorretamente, que **contanto que os interesses de bem-estar dos pacientes** são abordados, **assim também são os seus interesses de autonomia.**



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


- O modelo assume que os pacientes podem não ter uma base "significativamente" razoável para uma preferência entre os tratamentos randomizados e que isto apoia a proposta sem consentimento.

Entretanto, eles podem ter uma base significativa para **querer ter uma voz na decisão de participar** no ensaio clínico.

- Embora seja mais simples e mais eficiente do que o modelo padrão de consentimento informado por escrito, há muito pouco benefício obtido a partir da ocultação da randomização.

- A ausência do consentimento informado reduz o espírito colaborativo do próprio sistema;

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Parece duvidoso que esses esforços seriam suficientes para provocar uma verdadeira mudança cultural das expectativas dos pacientes.

- A incerteza sobre se os seus médicos estão ocultando ativamente informações poderia corroer a confiança médico X paciente.

Desta forma... os autores propõe um **modelo de consentimento informado** quando um estudo pragmático está testando tratamentos comumente utilizados que na prática comum envolvem apenas um breve consentimento verbal e que foram validados de forma independente através de ensaios clínicos bem controlados.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

- Assume-se que o ensaio clínico randomizado pragmático sofreria revisão ética habitual (CEP), mas o consentimento iria simplesmente incorporar a questão da randomização na discussão clínica habitual sobre o tratamento.

- Uma vez que uma decisão é tomada pelo paciente, o médico faz o que ela faria normalmente no decorrer da sua prática, ou seja, documentar a interação clínica, registrando o fato de que a conversação de consentimento foi realizada, que houve um acordo, e que um tratamento (A ou B) foi escolhido (incluindo o processo de randomização).

*"Nós discutimos a fundamentação, os riscos e benefícios de ambas as opções..."*

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



unidade  
de  
pesquisa  
clínica


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- A partir do ponto de vista ético, esse processo é necessário (retoma o aspecto da integração clínica médica x investigação clínica) e suficiente (quase todos os interesses de bem-estar do paciente estão em linha com o que ele receberia no atendimento clínico comum e o único elemento incomum - a randomização - está integrado na conversação clínica de consentimento.

- *Transparência para o paciente dos componentes essenciais de pesquisa;*
- *Aumento mínimo de tempo/carga para médico e paciente, quando comparado com a prática comum de consentimento clínico;*
- *Oportunidade para que o paciente possa colaborar ativamente em uma atividade de aprendizado de cuidados de saúde.*

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**Consentimento Integrado X Regulamentações**

- O modelo proposto não inclui todos os elementos do consentimento informado exigidos pela regulamentação americana (carece de declarações explícitas sobre voluntariedade e confidencialidade, porque o contexto torna desnecessário).
- Porém, satisfaz os quatro requisitos regulamentares para a alteração do consentimento informado (Protection of Human Subjects, 45 C.F.R. § 46.116 . 1991)  
*A solução não é abandonar o consentimento da pesquisa por completo, mas integrar o processo de consentimento informado da cuidados médicos e de pesquisa clínica entre si.*
- O modelo de consentimento integrado, através da incorporação de elemento-chave da investigação clínica de ensaios clínicos pragmáticos randomizados em uma conversação clínica familiar, satisfaz as exigências éticas clínica e de pesquisa.*



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR**

James R. Anderson, Ph.D.  
Frontier Science and Technology Research Foundation, Madison, WI  
Toby L. Schonfeld, Ph.D.  
Emory University, Atlanta, GA

- Rejeitam o argumento de Faden et al.;
- Seja ou não estes estudos incorporados nos processos de rotina de cuidados médicos, a randomização é igual a pesquisa, e tais estudos estão sujeitos a todos os requisitos normativos para a pesquisa, incluindo a aprovação por um comitê de ética e consentimento do paciente;
- Os pacientes têm o direito de escolher se querem participar depois de terem sido informados sobre as intervenções, riscos e potenciais benefícios e alternativas, independentemente dos níveis de risco das intervenções.




www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR**

- Os pacientes são os árbitros finais daquilo que é feito a eles;
- O Consentimento Integrado, como proposto por Kim e Miller, é bom na teoria, mas difícil na prática.
- Poucos estudos envolvem a comparação dos agentes administrados da mesma forma com efeitos colaterais similares.
- Na maioria das configurações/cenários de pesquisa, a divulgação por escrito dos tratamentos que estão sendo comparados, incluindo os seus potenciais riscos e benefícios, é necessária.
- Documentação escrita de concordância do paciente para ser um participante de pesquisa continua sendo essencial.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR**

Mark S. Schreiner, M.D.  
Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA

- Ambos os artigos descrevem estudos hipotéticos comparando dois medicamentos com riscos e benefícios que parecem ser semelhantes;
- Mesmo quando as drogas de estudo são elegíveis para isenção das exigências de investigação de novas drogas do FDA, o investigador deve assegurar que a *"investigação é conduzida em conformidade com os requisitos para a revisão institucional prevista na parte 56 e com os requisitos para consentimento informado previsto na parte 50"* das normas de proteção de sujeitos-humanos do FDA (Code of Federal Regulations).




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

***N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR***

- Esses regulamentos do FDA não permitirá a alteração ou dispensa do consentimento, exceto em circunstâncias muito limitadas.
- O processo e a documentação do consentimento informado para os dois ensaios hipotéticos descritos por Faden et al e Kim e Miller teriam de cumprir integralmente os requisitos regulamentares.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS




UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

***N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR***

Ahmed Elsayyad  
Johns Hopkins University, Baltimore, MD

- Faden et al. afirmam que o consentimento atual e as práticas de supervisão muitas vezes subprotegem pacientes de erro médico, porque eles fazem pesquisas para reduzir esses problemas muito onerosos para conduzir.
- Os autores usam a dificuldade processual de certos processos de consentimento como parte de sua justificativa para o seu argumento de que os processos de consentimento informado nem sempre são eticamente necessário.
- No entanto, a doutrina do consentimento informado se destina a proteger a capacidade de tomada de decisão do paciente e de respeitar a dignidade da pessoa.

www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

- Embora os responsáveis políticos devem minimizar as dificuldades que pesquisadores e médicos enfrentam durante a condução de seus estudos, essas dificuldades são irrelevantes para o tema do consentimento.

- Além disso, embora os erros médicos podem resultar do aumento das cargas dos processos de consentimento, isso não significa que os responsáveis políticos tenham razão para simplesmente renunciar ao processo de consentimento em determinadas circunstâncias.

- Ao invés disso, eles devem tentar encontrar maneiras de melhor reduzir esses erros médicos sem potencialmente comprometer a capacidade de tomada de decisão de um paciente.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

**UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA**  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.


---

***N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR***

Parth K. Modi, M.D.  
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ

- Faden et al. propõem que o consentimento informado por escrito e prospectivo não é eticamente necessário para todas as pesquisas comparativas de eficácia (CER) em um sistema maduro de aprendizagem em cuidados de saúde.

- Apesar de sua intenção de fazer esse tipo de pesquisa menos onerosa ser louvável, existem armadilhas potenciais para a simplificação do processo de consentimento informado. Em primeiro lugar, os autores propõem "mecanismos transparentes" para garantir que o público e os pacientes estarão cientes dos estudos CER em curso.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS


UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**N Engl J Med 2014 - CARTAS AO EDITOR**

- Muitas vezes, porém, os pacientes que mais necessitam da proteção proporcionada pelo árduo processo de consentimento informado atual tem uma instrução de saúde pobre e são incapazes de navegar pelo complexo sistema de saúde nos Estados Unidos;

- Em segundo lugar, a atual discussão de consentimento informado serve a um propósito além de simplesmente educar o paciente. O médico-pesquisador apresenta dupla função no cuidado dos pacientes, e ele/ela deve estar ciente dos diferentes objetivos destas empresas para serem capazes de identificar e evitar conflitos de interesse. Um processo de consentimento distinto é um lembrete para o pesquisador deste duplo papel.



www.isaia.com.br  
Porto Alegre/RS

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA  
Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

---

**BIBLIOGRAFIA**

Faden RR, Beauchamp TL, Kass NE. Informed consent, comparative effectiveness, and learning health care. N Engl J Med 2014;370:766-768

Kim SYH, Miller FG. Informed consent for pragmatic trials - the integrated consent model. N Engl J Med 2014;370:769-772

Olsen L, Aisner D, McGinnis JM, eds. The learning healthcare system: workshop summary. Washington, DC: National Academies Press, 2007.

CORRESPONDENCE. Informed Consent for Comparative Effectiveness Trials. N Engl J Med 2014; 370:1958-1960. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc1403310>.

Code of Federal Regulations, Title 21, Public Welfare. Department of Health and Human Services. Part 312, Investigational new drug application, Section 312.2(b).