

## Ética na inclusão de gestantes como participantes de pesquisas

Roseli Mieko Yamamoto Nomura<sup>1</sup>

**Recebido em:**

22.07.2018

**Aceito para publicação:**

14.08.2019

<sup>1</sup> Livre-docente em Obstetrícia

Escola Paulista de Medicina da  
Universidade Federal de São  
Paulo e Faculdade de  
Medicina da Universidade de  
São Paulo.

**Contato:**

roseli.nomura@hotmail.com

**Resumo**

A inclusão de mulheres como participantes de pesquisas tem sido promovida, com o intuito de preencher lacunas existentes no conhecimento sobre a saúde e a doença em mulheres. Apesar disso, a inclusão de gestantes como participantes de pesquisa é cercada de apreensões sobre os efeitos no binômio materno-fetal. Embora existam preocupações com a inclusão de grávidas em estudo de novas drogas e procedimentos invasivos, é fundamental reconhecer que excluir as gestantes também é prejudicial. A exclusão sistemática pode colocar os fetos em risco devido à falta de conhecimento aplicável, impedindo o conhecimento de informações sobre os efeitos maternos e fetais de determinada droga ou intervenção. As gestantes não devem ser consideradas vulneráveis simplesmente porque estão grávidas, e há o dever de promover pesquisas destinadas a obter conhecimentos relevantes nesta população específica. É necessário promover a inclusão ética e responsável de mulheres grávidas em pesquisas, por ser uma questão de equidade e justiça social.

**Descritores:** Ética em pesquisa; Gestantes; Feto; Estudo sobre Vulnerabilidade em saúde.

**Abstract**

The inclusion of women as research participants has been promoted in order to fill gaps in the knowledge about health and disease. Despite this, the inclusion of pregnant women as research participants is surrounded by concern about the maternal-fetal side effects. Although there are fears about the inclusion of pregnant women in the study of new drugs and invasive procedures, it is fundamental to recognize that excluding pregnant women is also harmful. Systematic exclusion can place fetuses at risk due to a lack of applicable knowledge, impairing knowledge of the maternal and fetal side effects of a particular drug or intervention. Pregnant women should not be considered vulnerable simply because they are pregnant, and there is a duty to support research aimed to acquire relevant knowledge of this specific population. It is necessary to promote the ethical and responsible inclusion of pregnant women in research, as it is a issue of equity and social justice.

**Keywords:** Ethics, Research; Pregnant Women; Fetus; Health vulnerability.

## Introdução

A inclusão de mulheres como participantes de pesquisas tem sido promovida, com o intuito de preencher lacunas existentes no conhecimento sobre a saúde e a doença em mulheres<sup>(1)</sup>. Apesar disso, a inclusão de gestantes como participantes de pesquisa é cercada de apreensões sobre os efeitos no binômio materno-fetal, o que dificulta a obtenção de evidências científicas, principalmente sobre os riscos e benefícios de terapêuticas medicamentosas ou intervenções, no período gestacional. E ainda, com a inclusão de mulheres em pesquisas, existem preocupações sobre o potencial de gravidez em participantes de pesquisas, o que leva a práticas que envolvem requisitos de contracepção e seguimento de gestações intercorrentes e dos recém-nascidos.

A pesquisa em mulheres grávidas apresenta especificidades nas áreas científica, ética e legal. A fisiologia da mulher na gravidez muda drasticamente em semanas, com complexas modificações nos processos metabólicos e hemodinâmicos do organismo materno, com o desenvolvimento do feto e da placenta. Embora o equilíbrio entre os riscos e os benefícios, maternos e fetais, possa introduzir desafios no desenho do estudo, esses não são, em si mesmos, uma razão para a exclusão de mulheres grávidas. Uma preocupação constante no recrutamento de participantes gestantes para pesquisas é a eventual possibilidade de ocorrer algum dano ao feto em desenvolvimento. Os riscos maternos e fetais estão fortemente interconectados, e qualquer pesquisa requer que o desenho seja muito criterioso.

## Aspectos históricos da exclusão de mulheres na pesquisa clínica.

O caso frequentemente citado na pesquisa de medicações nos anos 50 e 60 envolveu o uso da talidomida por mulheres grávidas<sup>(2)</sup>. A exclusão sistemática de mulheres impediu a percepção dos riscos reais de resultados adversos com o uso de medicamentos na gravidez. O caso devastador deixou clara a necessidade de considerar, com base em

evidências, as exposições de mulheres grávidas em pesquisas.

A talidomida foi introduzida como remédio na Alemanha em 1957, comercializada sem necessidade de receita, pois havia alegações de segurança por parte do fabricante<sup>(3)</sup>. O produto foi divulgado como “completamente seguro”, mesmo durante a gravidez, pois não foi constatada dose suficientemente alta para provocar a morte de ratos. Em 1960, a talidomida era comercializada em vários países, inclusive no Brasil, com altas taxas de venda. Por volta dessa época, observou-se também que a droga promovia alívio do enjoo matinal e foi recomendado o uso *off-label* desse medicamento para os enjoos da gravidez. Em 1962, um estudo observou a ocorrência de malformações, como ausência de diferentes partes das extremidades, em recém-nascidos de mães que utilizaram o medicamento nos primeiros meses da gravidez<sup>(4,5)</sup>. A malformação foi denominada “focomelia”, e, além disso, outras malformações de diferentes órgãos internos também foram observadas. Em 1962, o fármaco foi retirado do mercado<sup>(6)</sup>. A imprensa exerceu papel fundamental, não apenas em forçar as empresas relutantes na Alemanha Ocidental, Canadá e Japão a retirarem a droga, mas também em comunicarem o perigo ao público.

Quando é analisada a conveniência da participação da gestante em uma pesquisa, qualquer risco deve ser considerado cuidadosamente frente aos potenciais benefícios, para o binômio materno-fetal. A ausência de risco não é atingível. No entanto, a exclusão sistemática de gestantes em pesquisas acarretará um risco real para a saúde materna e, potencialmente, para a saúde fetal, pois o medicamento acaba por ser usado *off-label*, fora do ambiente de pesquisa. Portanto, existe uma obrigação ética de enfrentar os desafios de incluir as mulheres grávidas na pesquisa para abordar a segurança na saúde materna e fetal.

A preocupação com a generalização no uso *off-label* é maior quando o tratamento medicamentoso é baseado em estudos dos quais as grávidas foram excluídas como participantes da pesquisa. O princípio da

justiça exige que as mulheres sejam incluídas em estudos em número suficiente para determinar se suas respostas ao tratamento são diferentes das dos homens, bem como o acompanhamento nas situações em que ocorrer a gravidez, para verificar se as opções de tratamento derivadas da pesquisa são equivalentemente aplicáveis a mulheres e homens.

Embora existam preocupações com a inclusão de grávidas em estudo de novas drogas<sup>(7)</sup>, principalmente em relação aos efeitos que possam provocar danos fetais, é fundamental reconhecer que excluir as gestantes também é prejudicial. A ampla exclusão pode, na verdade, colocar os fetos em risco devido à falta de conhecimento aplicável. E ainda, a inclusão de um número simbólico de gestantes pode não fornecer informações significativas sobre os efeitos maternos e fetais de determinada droga ou intervenção. Portanto, os estudos devem ponderar de forma responsável o número e a forma de inclusão de participantes gestantes em pesquisas, sem comprometer a segurança fetal.

O conhecimento científico sobre a eficácia de medicamentos durante a gravidez é fundamental para que não sejam tomadas decisões sem evidências fortes, apenas com base em estudos de baixa qualidade. Por vezes, o uso de determinada droga na gravidez é avaliado com base nos dados coletados de registros após exposição acidental. O uso de medicamentos na prática clínica, sem evidências fortes, pode levar a dosagem subterapêutica em gestantes, podendo haver progressão da doença, pois ainda deve ser considerado que a metabolização dos compostos pode dar-se de forma mais rápida na gestação<sup>(8)</sup>. Portanto, é um imperativo moral possibilitar, às gestantes e seus fetos, o acesso a tratamento seguro e preventivo<sup>(9)</sup>. Sem informações apropriadas existe o risco de não tratar de forma efetiva a doença da gestante, com o risco de não proteger o feto de danos.

As gestantes merecem acesso equitativo a pesquisas em que exista a perspectiva de benefício direto, ou seja, ensaios em estágio avançado que

envolva potencial benefício terapêutico para os participantes. Dependendo do estado da doença, esses estudos podem ser fontes importantes de conhecimento e, às vezes, como em situações de emergência, a única fonte. O tratamento eficaz deve ser pesquisado em gestantes, e a segurança fetal dos medicamentos deve ser avaliada adequadamente. Deve-se garantir, por uma questão de justiça, que sejam oferecidas oportunidades equitativas para mulheres grávidas participarem de ensaios clínicos<sup>(8)</sup>.

### Análise da vulnerabilidade da gestante

Bioética discute as questões de vulnerabilidade e como enfrentá-las<sup>(10)</sup>. Existem diferentes interpretações sobre a vulnerabilidade<sup>(11)</sup>. Alguns autores defendem uma ampla abordagem à vulnerabilidade, em que todo protocolo deve ser avaliado em suas diferentes características, com abordagem explícita da vulnerabilidade, pois recursos podem indicar risco aumentado ou adicional de dano, e se criam listas de aspectos que identificam os vulneráveis. Outros afirmam que o conceito de vulnerabilidade pode não ser útil e deve ser eliminado, pois o termo vulnerabilidade funciona como um sinal de alerta, mas não requer uma base conceitual adicional, pois deve ser empregado o exame minucioso de todos os participantes da pesquisa e não apenas os vulneráveis<sup>(12)</sup>.

Persistem diferenças em relação a uma análise conceitual da vulnerabilidade. Entretanto, segundo alguns autores, a definição do que constitui vulnerabilidade deve incorporar os seguintes aspectos:

*“(1) a vulnerabilidade é uma condição humana universal, (2) algumas pessoas são vulneráveis no sentido de serem de risco para um dano maior ou um erro na pesquisa clínica, (3) vulneráveis são as pessoas precisam de proteção especial sobre as diretrizes padrão e (4) estabelecer quem se qualifica como vulnerável requer um exame*

*específico no contexto em vez de uma abordagem de rotulagem.*"<sup>(13)</sup>

Para determinar a condição de vulnerabilidade de determinados participantes da pesquisa é preciso analisar o conjunto dos princípios da ética em pesquisa<sup>(14)</sup>: valor social, validade científica, relação risco-benefício favorável, justa seleção da população do estudo, revisão independente e consentimento informado. Se algum desses princípios é precário ou está ameaçado, os participantes podem ser categorizados como vulneráveis.

Uma das razões pelas quais as grávidas foram sistematicamente excluídas de pesquisas é a condição de vulnerabilidade com a qual são rotuladas. O *National Institutes of Health Office of Research on Women's Health*<sup>(15)</sup>, em oficina realizada em 2010, sugere que as gestantes sejam definidas como população cientificamente 'complexa', ao invés de vulnerável, e que se mude a presunção de exclusão sistemática para inclusão. Recomenda ainda que os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) atuem na proteção das participantes na interpretação dos regulamentos que regem a pesquisa sobre gravidez e identifiquem passos para orientar a aprovação de pesquisas sobre gravidez, eticamente informadas; e que desenvolvam uma agenda de pesquisas com foco na gravidez, que atendam a necessidades clínicas urgentes. Nessa ocasião, discutiu-se que uma população é caracterizada como vulnerável quando existe comprometimento na sua capacidade de proteger interesses próprios e de fornecer o consentimento informado. As mulheres grávidas, como grupo, não cumprem essa definição, pois têm a mesma capacidade de tomada de decisões sobre participar ou não de pesquisas<sup>(16)</sup>.

### Consentimento livre e esclarecido

Avaliando o consentimento informado como uma razão para maior vulnerabilidade, é evidente que a tomada de decisões em circunstâncias agudas, como

estar em trabalho de parto, ou ter que decidir logo após receber notícias emocionalmente estressantes, não é situação que ocorra exclusivamente na gestação. Embora as gestantes tenham que tomar decisões que afetem a si mesmas e a seu feto ao mesmo tempo, não há razão para supor que mulheres adultas e competentes tenham sua autonomia reduzida. Em vez disso, essa autonomia pode ser comparada, por exemplo, com pacientes agudos na sala de emergência ou com pais que cuidam de crianças com câncer, ou outras pessoas com diagnósticos de extrema gravidade<sup>(17)</sup>.

Em relação ao trabalho de parto, a situação aguda e os problemas no processo do consentimento livre e esclarecido podem ser evitados ou minimizados. Desde o início da gravidez, é possível informar sobre os estudos existentes, para os quais é possível solicitar previamente à gestante que participe, quando entrar em trabalho de parto. Segundo alguns pesquisadores<sup>(18)</sup>, uma estratégia subutilizada, mas potencialmente útil, é o recrutamento e consentimento em estágios. O trabalho de parto é um período que requer maior cuidado para o consentimento e esses autores sugerem que diretrizes práticas sejam elaboradas para ajudar pesquisadores e CEPs com seres humanos.

No processo de consentimento livre e esclarecido, devido à maior dificuldade na percepção de risco-benefício, pode-se argumentar que, pelo desconhecimento sobre os riscos, a decisão sobre a participação na pesquisa pode, de fato, ser um desafio. No entanto, participantes em situações semelhantes, em que não há evidências científicas suficientes, tais como nos portadores de doenças raras ou em idosos, os participantes são confrontados com desafio semelhante. Portanto, mesmo que faltem conhecimentos científicos sobre possíveis riscos e benefícios, não há motivo para as gestantes serem rotuladas como vulneráveis e, conseqüentemente, terem sua autonomia prejudicada no processo do consentimento livre e esclarecido.

Em protocolos com uso de medicamentos na gravidez, argumenta-se que a participação em uma pesquisa, com padrões rigorosos no processo de consentimento livre e esclarecido e o monitoramento cuidadoso, pode ser circunstância mais segura do que o próprio ambiente clínico<sup>(9)</sup>. Entretanto, a importância do processo de consentimento não pode ser subestimada. Cuidados para minimizar o risco para a gestante e seu feto devem ser empregados, e o monitoramento rigoroso deve ser parte do desenho do estudo.

### A pesquisa em Medicina Fetal

Na área da Medicina Fetal, as pesquisas são desenvolvidas especificamente voltadas para o feto. Muitas vezes, intervenções fetais são propostas para corrigir ou tratar anormalidades diagnosticadas no período pré-natal, com o objetivo de melhorar a saúde do produto da concepção. Entretanto, qualquer intervenção fetal pode trazer implicações para a saúde materna. Portanto, pesquisas que tenham propostas de procedimentos invasivos não devem ser realizadas sem considerar o bem-estar materno e o processo de consentimento deve ser explícito, demonstrando de forma clara os riscos envolvidos. As intervenções fetais devem ser motivadas com base na beneficência, para melhorar os resultados fetais e neonatais, e o avanço nas terapias fetais traz desafios éticos em torno da autonomia da gestante e a tomada de decisões. Na análise dos protocolos de pesquisa pelos CEPs, é essencial salvaguardar os interesses, tanto da gestante quanto do feto<sup>(19)</sup>.

É impossível incluir apenas o feto em uma pesquisa, pois, invariavelmente, serão gerados efeitos para a mulher grávida. Quando o protocolo prevê um procedimento invasivo experimental, tal como a cirurgia fetal, a gestante será afetada fisicamente; e no caso de pesquisas com administração de novos medicamentos que atravessem a placenta para tratamento do feto, efeitos farmacológicos são esperados no organismo materno. Raciocinar de forma razoável sobre o risco é mais desafiador quando a mulher está grávida, tanto para a

gestante/participante quanto para o médico/pesquisador. Por mais complexa que seja a gravidez, recomendações, diretrizes e conselhos devem ser baseados em evidências que englobem o perfil completo dos riscos, incluindo os de não intervir<sup>(20)</sup>.

As regulamentações federais nos EUA<sup>(21)</sup> solicitam o envolvimento do pai no processo de consentimento para a pesquisa, quando há perspectiva de benefício direto apenas para o feto, embora esse consentimento de ambos os pais seja controverso. No Brasil, a Resolução CNS n. 466/2012<sup>(22)</sup> aponta que pesquisas em mulheres grávidas devem levar em conta a avaliação de riscos e benefícios e as eventuais interferências sobre a gravidez, o embrião ou o feto; mas não há ressalva sobre o consentimento paterno.

No nosso meio, cabe à gestante decidir sobre a participação em pesquisas na área da Medicina Fetal, e, quando estão envolvidos procedimentos e tratamentos, a mulher assume parte do risco. O respeito por sua autonomia requer o esclarecimento completo dos possíveis riscos e danos maternos envolvidos com qualquer terapia proposta e seu livre consentimento. O direito de recusa deve ser plenamente respeitado, e o potencial benefício para o feto não deve ser exagerado. Da mesma forma, é essencial que riscos indevidos para a saúde materna não sejam assumidos se o provável benefício para o feto for mínimo. Devem existir salvaguardas para proteger as mulheres considerando a pesquisa fetal<sup>(23)</sup>.

Um grupo de pesquisadores<sup>(24)</sup> aponta para a necessidade de haver uma orientação ética para investigadores. Propõem critérios éticos clínicos para pesquisas que abordem intervenções médicas e cirúrgicas para benefício fetal, que abordem a inovação, bem como a investigação clínica das Fases I e II (Quadro 1). A gestante e o feto não são pacientes separados, pois as obrigações baseadas na beneficência para feto e as obrigações baseadas na beneficência materna devem sempre ser levadas em

consideração na ponderação ética da pesquisa. O conceito de status moral dependente do feto como paciente é filosoficamente e clinicamente superior àquele do status moral independente. Segundo o mesmo grupo de pesquisadores supramencionados, alegações sobre o status moral independente não devem ser consideradas como base para a ética da prática e pesquisa em obstetrícia<sup>(25)</sup>. Nas recomendações do *Council for International Organizations of Medical Sciences - CIOMS (2016)*<sup>(26)</sup>, para pesquisas com intervenções ou procedimentos que têm o potencial de beneficiar mulheres grávidas ou lactantes, ou seus fetos ou bebês, os riscos devem ser minimizados e superados pela possibilidade de benefício individual em potencial.

**Quadro 1 - Critérios éticos para pesquisas com intervenções inovadoras e ensaios clínicos de Fase I e II para melhorar a saúde fetal.**

1. A intervenção fetal proposta é confiável com base em estudos prévios com animais, tanto para salvaguardar a vida como para prevenir doenças, lesões ou incapacidades graves e irreversíveis para o feto;
2. Entre possíveis delineamentos alternativos, a intervenção é planejada de forma a envolver o menor risco de mortalidade e morbidade fetal; e
3. Com base em estudos em animais e análise de riscos teóricos, tanto para a gravidez atual como para as futuras gestações, espera-se que o risco de mortalidade para a gestante seja baixo e que o risco de doença, lesão ou incapacidade para a gestante seja baixo ou gerenciável para gestações atuais e futuras.

Fonte: Chervenak FA, McCullough LB. An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients. *Am J Bioeth* 2011; 11(5):39-49.

**Diretrizes éticas internacionais**

As Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Relacionadas à Saúde Envolvendo Seres Humanos foram revisadas em 2016 pelo CIOMS <sup>(26,27)</sup>, originalmente proposta em 1982. CIOMS, uma

organização não governamental, foi criada em 1949 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (UNESCO). Essas diretrizes exercem influência nas abordagens jurídicas específicas de vários países para a proteção dos participantes da pesquisa. Na última revisão, orientações detalhadas e abrangentes são oferecidas sobre ética internacional para pesquisas com seres humanos, incluindo orientações relativas a mulheres grávidas. É apresentado o consenso de que gestantes não devem ser consideradas vulneráveis simplesmente porque estão grávidas, e que há o dever de promover pesquisas destinadas a obter conhecimentos relevantes esta população específica.

A diretriz 19 traz as recomendações para gestantes e lactantes como participantes de pesquisa. É ressaltado que pesquisadores e CEPs devem garantir que os potenciais participantes da pesquisa sejam adequadamente informados sobre os riscos para as lactantes e seus bebês, e sobre os riscos para as gestantes (incluindo riscos para a fertilidade futura), suas gravidezes, seus fetos e seus futuros filhos. As informações também devem incluir as medidas tomadas para maximizar potenciais benefícios individuais e minimizar os riscos. E ainda, sobre o consentimento paterno, a diretriz 19 recomenda que nas pesquisas direcionadas à saúde do feto, a mulher é a responsável pela tomada de decisões por todas as intervenções que a afetam, mas não exclui a possibilidade da mulher consultar o pai do feto, se ela desejar. Além disso, a diretriz pontua que, quando o valor social da pesquisa para mulheres grávidas ou lactantes ou seu feto ou bebê for convincente, e essa não puder ser conduzida em não grávidas ou não lactantes, o CEP pode permitir um pequeno aumento de risco, acima do mínimo. O acompanhamento a curto e longo prazo, do feto e da criança, pode ser requerido, dependendo da intervenção proposta e seus potenciais riscos.

Pesquisadores<sup>(28)</sup> relatam que, apesar de as regulamentações dos EUA permitirem a inclusão de grávidas em pesquisas sob condições específicas, as

empresas farmacêuticas, patrocinadores governamentais e sem fins lucrativos, pesquisadores, *Institutional Review Boards* (IRBs) e regras individuais continuam a considerar a gravidez como uma causa quase automática de exclusão, independentemente dos danos impostos pela exclusão ou a probabilidade de riscos resultantes da participação. Relatam ainda que a experiência de trabalho na América Latina também mostrou a existência de limitações por regulamentações nacionais e também as partes interessadas restringem ainda mais a participação de gestantes<sup>(29)</sup>. Uma variedade de fatores pode contribuir para essa abordagem cautelosa, incluindo uma postura protecionista, preocupações com a responsabilidade, incerteza sobre como interpretar regulamentos relevantes e falta de experiência na avaliação de pesquisas com mulheres grávidas.

### Conclusão

No campo da Bioética, a construção da gravidez classicamente focalizou a ética baseada em princípios, essencialmente separando interesses maternos e fetais<sup>(30)</sup>. Entretanto, quando houver conflito entre os interesses materno e fetal, o respeito pela autonomia materna prevalece no âmbito da pesquisa em seres humanos. Apesar da existência de diretrizes internacionais sobre muitos aspectos da ética em pesquisa<sup>(31)</sup>, nem sempre elas são suficientes em si mesmas; sua eficácia depende dos sistemas e do contexto local em que são implementadas. Questões éticas não resolvidas sobre pesquisas em gestantes têm impacto significativo na saúde materna e fetal, em parte porque inibem a obtenção de evidências que embasem a eficácia e segurança de medicamentos e intervenções de saúde<sup>(32)</sup>. É necessário promover a inclusão ética e responsável de mulheres grávidas em pesquisas, por ser uma questão de equidade e justiça social.

### Referências

1. Committee Opinion N. 646: Ethical Considerations for Including Women as Research Participants. *Obstet*

*Gynecol.* 2015; 126(5):e100-7. doi:10.1097/AOG.0000000000001150.

2. Fintel B, Samaras AT, Carias E. The thalidomide tragedy: lessons for drug safety and regulation. 2009 [acesso em 2018 jul 22]. Disponível em: <https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>.

3. Martínez-Frías ML. The thalidomide experience: review of its effects 50 years later. *Med Clin (Barc)*. 2012; 139(1):25-32. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2011.10.011.

4. Lenz W. Thalidomide and congenital abnormalities. In: Persaud T.V.N. (eds) *Problems of Birth Defects*. Springer, Dordrecht; 1962. doi: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-6621-8\\_28](https://doi.org/10.1007/978-94-011-6621-8_28).

5. Lenz W, Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1962; 87:1232-42. German. doi: 10.1055/s-0028-1111892.

6. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology*. 1988; 38(3):203-15. doi: 10.1002/tera.1420380303.

7. Roes KCB, van der Zande ISE, van Smeden M, van der Graaf R. Towards an appropriate framework to facilitate responsible inclusion of pregnant women in drug development programs. *Trials*. 2018; 19(1):123. doi: 10.1186/s13063-018-2495-9.

8. Little MO, Wickremsinhe MN. Research with pregnant women: a call to action. *Reprod Health*. 2017; 14(Suppl 3):156. doi: 10.1186/s12978-017-0419-x.

9. Matsui D. Ethics of studies of drugs in pregnancy. *Paediatr Drugs*. 2015; 17(1):31-5. doi: 10.1007/s40272-014-0104-2.

10. Rogers W, Lange MM. Rethinking the vulnerability of minority populations in research. *Am J Public Health*. 2013; 103(12):2141-6. doi: 10.2105/AJPH.2012.301200.

11. Lange MM, Rogers W, Dodds S. Vulnerability in research ethics: a way forward. *Bioethics*. 2013; 27(6):333-40. doi: 10.1111/bioe.12032.

12. Levine C, Faden R, Grady C, Hammerschmidt D, Eckenwiler L, Sugarman J. Consortium to Examine Clinical Research Ethics. The limitations of "vulnerability" as a protection for human research participants. *Am J Bioeth*. 2004; 4(3):44-9. doi: 10.1080/15265160490497083.

13. van der Zande ISE, van der Graaf R, Oudijk MA, van Delden JJM. Vulnerability of pregnant women in clinical research. *J Med Ethics*. 2017; 43(10):657-63. doi: 10.1136/medethics-2016-103955.

14. Emanuel EJ, Wendler D, Killen J, Grady C. What makes clinical research in developing countries ethical? The benchmarks of ethical research. *J Infect Dis*. 2004; 189(5):930-7. doi: 10.1086/381709.

15. Blehar MC, Spong C, Grady C, Goldkind SF, Sahin L, Clayton JA. Enrolling pregnant women: issues in clinical research. *Womens Health Issues*. 2013; 23(1):e39-45. doi: 10.1016/j.whi.2012.10.003.

16. Krubiner CB, Faden RR. Pregnant women should not be categorized as a 'vulnerable population' in biomedical research studies: ending a vicious cycle of 'vulnerability'. *J Med Ethics*. 2017; 43(10):664-5. doi: 10.1136/medethics-2017-104446.
17. Nickel PJ. Vulnerable populations in research: the case of the seriously ill. *Theor Med Bioeth*. 2006; 27(3):245-64. doi: 10.1007/s11017-006-9000-2.
18. Reid R, Susic D, Pathirana S, Tracy S, Welsh AW. The ethics of obtaining consent in labour for research. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2011; 51(6):485-92. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01341.x.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee on Ethics; American Academy of Pediatrics. Committee on Bioethics. Committee opinion no. 501: Maternal-fetal intervention and fetal care centers. *Obstet Gynecol*. 2011; 118(2 Pt 1):405-10. doi: 10.1097/AOG.0b013e31822c99af.
20. Lyerly AD, Mitchell LM, Armstrong EM, Harris LH, Kukla R, Kuppermann M, et al. Risk and the pregnant body. *Hastings Cent Rep*. 2009; 39(6):34-42. [acesso em 2019 ago 26]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20050369>.
21. Department of Health and Human Services. Code of Federal Regulations Title 45 Part 46 Protection of Human Subjects. 2009. [acesso em 2018 jul 22]. Disponível em: <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/ohrpregulations.pdf>.
22. Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. [acesso em 2018 mar 18]. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html).
23. Neill KM. Research subject advocate: a new protector of research participants. *Account Res*. 2003; 10(3):159-74. doi: 10.1080/714906094.
24. Chervenak FA, McCullough LB. An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients. *Am J Bioeth*. 2011; 11(5):39-49. doi: 10.1080/15265161.2011.562595.
25. McCullough LB, Chervenak FA. The fetus as a patient and the ethics of human subjects research: response to commentaries on "An ethically justified framework for clinical investigation to benefit pregnant and fetal patients". *Am J Bioeth*. 2011; 11(5):W3-7. doi: 10.1080/15265161.2011.576939.
26. CIOMS. International ethical guidelines for health-related research involving humans. Geneva; 2016. [acesso em 2018 jul 22]. Disponível em: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/WEB-CIOMS-EthicalGuidelines.pdf>.
27. van Delden JJ, van der Graaf R. Revised CIOMS International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans. *JAMA*. 2017; 317(2):135-6. doi: 10.1001/jama.2016.18977.
28. Saenz C, Cheah PY, van der Graaf R, Henry LM, Mastroianni AC. Ethics, regulation, and beyond: the landscape of research with pregnant women. *Reprod Health*. 2017; 14(Suppl 3):173. doi: 10.1186/s12978-017-0421-3.
29. Saenz C, Alger J, Beca JP, Belizán JM, Cafferata ML, Guzmán JAC, et al. An ethics call to include pregnant women in research: Reflections from the Global Forum on Bioethics in Research. *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41. pii: e13. Epub 2017 Feb 8. Spanish.
30. Premkumar A, Gates E. Rethinking the Bioethics of Pregnancy: Time for a New Perspective? *Obstet Gynecol*. 2016; 128(2):396-9. doi: 10.1097/AOG.0000000000001509.
31. Bracken-Roche D, Bell E, Macdonald ME, Racine E. The concept of 'vulnerability' in research ethics: an in-depth analysis of policies and guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2017;15(1):8. doi: 10.1186/s12961-016-0164-6. Retratção de Bracken-Roche, Bell E, Macdonald ME, Racine E. In: *Health Res Policy Syst*. 2017; 15(1):29.
32. Hunt A, Banner N, Littler K. The global forum on bioethics in research meeting, "ethics of research in pregnancy": emerging consensus themes and outputs. *Reprod Health*. 2017; 14(Suppl 3):158. doi: 10.1186/s12978-017-0431-1.