



Medicamentos para as crianças: um imperativo ético

Maria do Carmo Vale

Departamento de Pediatria Médica e Comissão de Ética. Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

Resumo

A autora aborda a problemática dos medicamentos utilizados em pediatria, fora dos termos autorizados pela autoridade regulamentadora nacional, de introdução no mercado. Nesse sentido fundamenta a necessidade ética e científica de implementação de medidas, já em curso, a nível europeu e nacional de investigação de velhas e novas drogas não só em populações de adultos, mas também de crianças, a fim de não as privar do potencial benefício das mesmas e diminuir simultaneamente efeitos adversos e toxicidade.

Palavras-chave: pediatria, medicamentos, fora dos termos aprovados de introdução no mercado, autoridade nacional, prescrição.

Acta Pediatr Port 2006;37(6):231-5

Medicines for children: an ethical imperative

Abstract

The author approaches the off label prescription in paediatrics of many drugs and the ethical and scientific need of implementation of national and European policies, in order to improve drugs prescribing in different paediatric groups and decrease potential adverse events and toxicity.

Key-words: paediatrics, drugs, off label, national authority, prescription.

Acta Pediatr Port 2006;37(6):231-5

A experimentação com seres humanos encontra-se em curso em muitas áreas da ciência e tecnologia. Da experimentação humana, a médica é seguramente a mais legítima, a psicológica a mais dúbia e a biológica seguramente promissora, se adequada e controladamente conduzida.

Se o progresso interessa à sociedade, a investigação é imprescindível à ciência como instrumento dinamizador de desenvolvimento e, nas ciências médicas, o homem (como elemento integrante de experiência) é o meio para atingir os fins de que só outros homens poderão beneficiar.

Ao atribuir dignidade própria à experimentação, a saúde e a doença são manipuladas e escrutinadas a favor do bem comum, no que este representa simultaneamente de mais abstracto e dúbio.

Mas a medicina tem como principal objectivo o de servir o homem e, apesar da virtude ser um importante traço de carácter do médico, tal não é suficiente para assumir papel exclusivo ou preponderante sobre, por exemplo, o dever.

A investigação médica rege-se por referências éticas que promovem o respeito por todos os seres humanos e protegem a sua saúde e direitos.

Por outro lado, os investigadores devem estar cientes dos requisitos éticos, legais e regulamentares da legislação dos respectivos países, bem como dos quesitos internacionais vigentes, designadamente os consignados na Declaração de Helsínquia, que reitera o direito inalienável dos sujeitos de investigação à defesa da sua integridade física, privacidade e confidencialidade e à minimização do impacto do estudo, no seu bem estar físico e mental.

Fundamental em ética e na defesa de primado da autonomia, no campo da investigação clínica, é a coerência e justificação sistemáticas e o acautelamento da confidencialidade de dados, a par da utilização de registos.

Assim sendo, os princípios universais subjacentes à investigação biomédica contêm iniludivelmente o respeito pelas pessoas (Princípio da Autonomia e Consentimento Informado, protecção das pessoas com autonomia diminuída ou sem autonomia, populações vulneráveis, etc.), o Princípio da Beneficência e não maleficência (exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos em que os benefícios têm sempre de ser superiores aos riscos), o Princípio da Justiça (equidade na distribuição dos riscos e benefícios da investigação, bem como na carga económica que acarreta) e o Princípio da Responsabilidade.

A responsabilidade do clínico para com a sociedade não deve sobrepor-se e secunda rizar a relação clínica entre médico e doente: a Medicina cumpre a sua vocação e objectivos na relação médico/doente.

Recebido: 14.12.2006
Aceite: 09.01.2007

Correspondência:

Maria do Carmo Vale
Departamento de Medicina. Telefone: 213596535
Comissão de Ética. Telefone: 213126925
Hospital de Dona Estefânia
R. Jacinta Marto
1150 Lisboa

A II Guerra Mundial chamou a atenção para os difíceis problemas surgidos com a experimentação humana. O desrespeito pelos Direitos Humanos e autonomia individual, em alegado benefício da Ciência e Humanidade, espoletou a atenção para os Princípios da Beneficência, Autonomia e direito à autodeterminação dos doentes.

Nesse contexto, a Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial defende que “A saúde do meu doente é a minha preocupação prioritária” e exige o compromisso de que “A preocupação pelos interesses do sujeito de investigação deve sempre prevalecer acima dos interesses da sociedade e ciência”¹.

Por outro lado, existe uma dualidade subjacente ao desempenho simultâneo do médico assistente e investigador, que invoca um conflito de obrigações e interesses: como investigador, o médico deve gerar conhecimento científico visando o benefício de futuras gerações de doentes mas, como clínico, tem um compromisso fiduciário e de responsabilidade para agir no melhor interesse do actual doente, como indivíduo.

Assim sendo, a responsabilidade para com futuros doentes conflitua com a responsabilidade de cuidar dos que presentemente trata.

Neste enquadramento, a investigação deve respeitar várias condições:

- prossecução do conhecimento.
- presunção de que a investigação vai gerar conhecimento.
- relação favorável benefícios-riscos para o sujeito da investigação.
- selecção imparcial dos sujeitos de investigação.
- imprescindibilidade da utilização de sujeitos de investigação humanos.

Em síntese, os potenciais benefícios da investigação resultam, em geral, para outros indivíduos, que não os sujeitos de investigação, nomeadamente, para outros doentes, profissionais envolvidos e sociedade em geral.

Ou seja, a experimentação humana plasma a polaridade indivíduo-sociedade, a tensão entre o bem individual e o bem público, os direitos do indivíduo face à sociedade, o conflito de interesses entre o privado e o público, a sociedade, a ciência e o progresso por um lado, face aos direitos do indivíduo, por outro

Em parte devido a esse conflito, os doentes podem confundir investigação, sem benefício para eles, com o tratamento que pode melhorar a sua saúde.

É neste conflito deontológico que residem as críticas feitas à experimentação humana, que remontam à Idade Média, em que o aumento da experimentação efectuada por médicos e cirurgiões condicionou censuras da Igreja Cristã.

Em 1538 Bartolomeus Fumus na sua obra *Summa Armlha* afirma designadamente que “... exercem uma medicina duvidosa ou não a praticam de acordo com a arte e em vez disso

seguem a sua própria estúpida fantasia, ou efectuam experiências, durante as quais o doente é exposto a graves perigos”, levantando incertezas relativamente a efeitos adversos, potencialmente condicionados pela experimentação.

Tal como Hans-Martin Stasse afirmou, não basta existirem regras ou leis, é necessário respeitá-las e fazê-las respeitar. A corroborar esse facto, note-se que em 1931 já existiam na Alemanha leis de protecção aos sujeitos de investigação, que não impediram más práticas na área da medicina e desrespeito pelos direitos humanos, apenas ponderadas e consideradas a partir de 1945².

E ainda assim, a falta de responsabilidade por parte de investigadores e promotores traduziu-se posteriormente em episódios de desrespeito pelos direitos humanos (Relatório Belmont)³, manipulação, falsificação de dados de investigação e plágio.

Actualmente, designa-se por *ensaio clínico* qualquer estudo que implique intervenção clínica envolvendo sujeitos humanos, doentes ou voluntários saudáveis, realizada de acordo com um protocolo destinado a gerar conhecimento científico.

A investigação envolvendo seres humanos pode utilizar quer a observação, quer a intervenção física, química ou psicológica, elaborar novos registos ou basear-se nos já existentes, contendo informação biomédica acerca dos indivíduos, que podem ou não ser identificáveis.

O protocolo define a questão ou questões a responder pela investigação (objectivos primários e secundários), recrutamento de doentes, selecção da amostra (critérios de inclusão e de exclusão), utilização de comparador e ou placebo, técnicas de pesquisa, tamanho da amostra, duração do estudo, bem como a modalidade estatística necessária à validação dos dados.

O conflito entre o clínico e investigador, entre o dever de protecção do médico em relação à individualidade de cada paciente e o dever de estudar, aprender e investigar, inerente ao clínico, é permanente e desgastante: a investigação efectuada pelo clínico que assiste o seu doente configura o conflito ético entre o dever de lealdade, de proteger e ajudar o doente e o dever universal de aprimorar o conhecimento e melhor servir um conjunto incógnito de futuras gerações de doentes.

CRIANÇAS

Algumas populações, potencialmente recrutáveis para a investigação, são vulneráveis e necessitam de especial protecção.

Devem ser identificadas necessidades específicas das populações sob investigação (pobreza, iliteracia, dificuldade de acesso a cuidados médicos e a medicações ou vacinas), que poderão constituir vias de acesso privilegiado a programas de investigação, comprometidos prioritariamente com interesses financeiros.

Igualmente deve ser supervisionada toda a investigação que englobe indivíduos incapazes de consentir, que não beneficiem directamente da investigação, ou em que a investigação é efectuada paralelamente à actividade assistencial.

É neste enquadramento que a população pediátrica tem sido descurada no contexto dos ensaios clínicos: a inerente necessidade e dever de protecção prejudicou o seu acesso ao medicamento devidamente validado para os diferentes grupos etários.

Quando em 1931 a sulfanilamida ficou disponível, era necessária uma preparação líquida que pudesse ser administrada a crianças por via oral. Atendendo à difícil solubilidade das sulfamidas em água, um químico pertencente à companhia farmacêutica Massengill, preparou um elixir contendo dietilenoglicol. Sublinhe-se que nessa época a medicação obedecia a requisitos de rigor e os folhetos informativos continham obrigatoriamente informação fidedigna, mas não existiam normas de segurança que obrigassem a experimentação prévia à comercialização. Nesse contexto morrem 107 pessoas, entre as quais crianças, como resultado da toxicidade do dietilenoglicol^{4,6}.

Tragédias como esta e outras, de que são exemplo as malformações congénitas associadas à talidomida nos anos 60, e o *gray baby syndrome* associado ao uso do cloranfenicol no período neonatal, despertaram consciências e alertaram para a necessidade de normas que regulassem a experimentação e comercialização de novos medicamentos em pediatria. Ainda recentemente o cisapride provocou arritmias cardíacas que levaram à não prescrição deste medicamento no refluxo gastro-esofágico em crianças.

Contudo, estas preocupações de segurança e eficácia beneficiaram principalmente a população adulta, ignorando a população infantil, supostamente protegida deste tipo de ensaios, menos consumidora de medicamentos, mais saudável, com reduzida massa corporal e de diminuto impacto económico.

Chegamos assim à realidade actual, em que existem muito poucos medicamentos testados em crianças, mesmo quando frequentemente prescritos em pediatria.

Este facto significa que futuras gerações de crianças perdem a oportunidade de beneficiar dos potenciais benefícios da investigação e o avanço nos cuidados clínicos, em pediatria, poderá estar comprometido, uma vez que poderão ser prescritos tratamentos sem evidência científica de benefício terapêutico.

A crescer a tudo isto, o conhecimento e avanço terapêutico de muita da patologia do adulto pode estar seriamente comprometida, limitando a possibilidade de uma eficaz intervenção preventiva durante a infância.

Na verdade, a prática clínica pediátrica, sobretudo hospitalar e das sub especialidades pediátricas, como os cuidados intensivos pediátricos, a neuropediatria, a pedopsiquiatria, a cardiologia pediátrica, a neonatologia, a gastroenterologia pediátrica, etc., condicionou a prescrição de medicamentos para além das indicações aprovadas (é o caso da utilização de medicamentos como o Sildenafil - Viagra®, em cardiologia pediátrica) ou não aprovados especificamente para populações pediátricas, fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade nacional, (designado pelos autores anglo-saxónicos de *off-label prescribing*)⁷⁻¹¹, bem como a extrapolação de doses, segurança e eficácia, baseados exclusivamente em amostras de adultos.

No Reino Unido, a prescrição aponta para cerca de 25% a 36% de medicamentos não aprovados especificamente para crianças, nos internamentos de pediatria médica e cirúrgica, de 70% nas unidades de cuidados intensivos pediátricos e de 90% nas unidades de cuidados intensivos neonatais; num estudo que envolveu serviços de pediatria de cinco países europeus os dados apontam para 46% das prescrições com medicamentos licenciados (mas sem estudos de eficácia e segurança em pediatria), o que sugere que muitas crianças são expostas a medicamentos, sem a garantia de validação de eficácia e segurança, conferida pelo processo regulador.

Idêntica realidade foi observada nos EUA, onde cerca de 56% dos doentes pediátricos do foro oncológico foram submetidos a, pelo menos, um medicamento fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade regulamentadora.

Contudo, os internamentos hospitalares representam uma pequena parcela da prescrição pediátrica, comparativamente ao universo dos cuidados primários de saúde. Nestes, existe claramente maior potencial de prescrição de medicamentos não licenciados para os grupos pediátricos e um estudo refere que, cerca de 65% de crianças de idade inferior a 12 anos, na comunidade, receberam pelo menos uma prescrição fora dos termos regulamentados pela autoridade nacional (em Portugal, a autoridade nacional é o Infarmed), de que são exemplo as prescrições do foro respiratório, designadamente anti-asmáticos (salbutamol, fluticasona), anti-histamínicos sistémicos (frequentemente fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade regulamentadora na indicação, dose e idade/peso), com os consequentes riscos de efeitos adversos, inerentes a esta realidade¹²⁻¹⁶.

Sublinhe-se, por exemplo, que os broncodilatadores na asma são prescritos fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade regulamentadora, apesar de ser uma patologia frequente e objecto de considerável investigação. A eficácia dos broncodilatadores em crianças de idade inferior aos dois anos é variável, sobretudo abaixo dos 12 meses de idade e está ainda mal estudada.

De particular relevância são os efeitos a médio e longo prazo que os medicamentos podem ter no crescimento e desenvolvimento da criança, de que são exemplo os corticóides inalados e que só estudos prolongados longitudinais podem esclarecer.

Na verdade, a investigação em pediatria consubstancia desafios científicos, éticos e práticos, que abordaremos sumariamente.

À medida que a criança cresce, altera-se a sua massa corporal, composição, fisiologia e as funções cognitivas e motoras, pelo que o metabolismo e toxicidade das medicações podem variar substancialmente em crianças de diferentes idades¹⁷⁻²⁵.

A Food and Drug Administration (FDA) possui regulamentos que permitem que a eficácia de uma droga possa ser extrapolada de estudos efectuados em adultos, desde que a patologia e os efeitos da droga sejam idênticos²⁶. Tais dados devem ser complementados com estudos farmacocinéticos e de farmacodinâmica, sublinhando que a segurança de uma droga em pediatria, a verificar com o necessário rigor científico, não

pode ser baseada exclusivamente em amostras de adultos: é fundamental efectuarem-se estudos de busca de dose para avaliar a eficácia-segurança e estabelecer as dosagens adequadas aos diferentes grupos etários, sem o que existirá o risco da população infantil ser medicada com doses sub terapêuticas ou tóxicas.

Subsistem contudo diferentes problemáticas na área dos ensaios clínicos pediátricos, designadamente, a necessidade de estudo em diferentes grupos etários, a dificuldade inerente ao peso dos sujeitos de investigação relacionada com o número e quantificação das colheitas de sangue necessárias à investigação em recém-nascidos (termo, baixo-peso ou pré-termo), a necessidade de fórmulas especialmente concebidas para crianças (sabores, cores, texturas), a dificuldade de recrutamento de doentes pediátricos, a baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas da população pediátrica (doenças órfãs) e a utilização de determinados medicamentos por reduzido número de doentes, tornando menos atractivo o investimento das companhias farmacêuticas nesta área²⁷⁻³⁵.

Tentando acautelar os direitos das crianças, as directivas europeias recomendam que não devem ser ministrados às crianças medicamentos não validados para este grupo etário^{36,37}.

A finalidade do sistema regulador de registo da agência europeia de medicamentos (European Medicines Control Agency - EMEA) é providenciar o rápido acesso a terapêuticas medicamentosas inovadoras, mediante processo centralizado em que, através de relatórios (European Public Assessment Reports – EPARs) difunde os argumentos científicos e conclusões da comissão, no final do processo de validação. Estes relatórios incidem sobre o racional da aprovação, sumarizam as características do produto (segurança, eficácia e qualidade) e a informação a incluir no folheto informativo.

Paralelamente, existe um mecanismo alternativo, descentralizado, de reconhecimento mútuo, que permite aos promotores requerer a autorização de comercialização simultânea em vários países, desde que previamente obtida a mesma em, pelo menos, um dos países da união europeia³⁶.

Uma vez obtida a licença de comercialização, o promotor comercializa o produto de acordo com as indicações, idade, doses, vias de administração, contra-indicações e alertas de segurança.

Os produtos licenciados, sem indicação específica para crianças ou fora dos termos aprovados de introdução no mercado pela autoridade regulamentadora, não foram submetidos a este rigoroso escrutínio durante o processo de validação, ou seja, não foi estudada a farmacodinâmica e farmacocinética nos vários grupos etários pediátricos o que, como já foi referido, expõe acrescidamente este grupo vulnerável a reacções adversas^{31,32}.

É necessário, no entanto, sublinhar que a utilização de medicamentos, para além dos termos aprovados de introdução no mercado pelas autoridades regulamentadora nacional (Infarmed) e europeia (EMA) em crianças, não significa má prática, traduzindo antes a inexistência de alternativas terapêu-

ticas credíveis, eficazes, seguras e validadas para a população pediátrica.

Não é exequível nem ético restringir a prescrição pediátrica a medicamentos aprovados para populações de adultos, dado que muitos deles certamente beneficiam as crianças doentes.

Os médicos devem continuar a tratar as crianças o melhor que podem e sabem, atendendo a que as crianças merecem as mesmas oportunidades terapêuticas que os adultos.

O indiscutível mérito da directiva europeia, que visou encorajar as companhias farmacêuticas a desenvolverem medicamentos adequados às especificidades dos diferentes grupos etários pediátricos, tem vindo a revelar-se insuficiente, designadamente em relação a medicamentos antigos e já largamente utilizados em populações pediátricas, subsistindo a aprovação de medicamentos não testados em crianças pelas autoridades europeias reguladoras do medicamento.

É precisamente nesta área que a Comunidade Económica Europeia, a EMA e o Infarmed, em articulação com a Comissão Nacional de Saúde da Criança e do Adolescente e a Sociedade Portuguesa de Pediatria, poderão desempenhar papel proactivo relevante, designando centros a nível nacional, para investigação farmacológica em populações pediátricas de medicamentos já aprovados e estudados para adultos, potencialmente interessantes em pediatria.

A bem de todas as crianças.

Referências

1. World Medical Association International Code of Medical Ethics. <http://www.wma.net/e/policy/c8.htm> (acedido a 9/01/2007).
2. Engelhardt HT. Research involving human subjects in The Foundations of Bioethics. 2nd edition. Oxford University Press. New York 1996:330-3.
3. The Belmont Report: Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. www.fda.gov/oc/ohrt/irbs/belmont.html (acedido a 9/01/2007)
4. Elixir of sulfanilamide-messengill: chemical, pharmacologic, pathologic and necropsy reports: preliminary toxicity reports on diethylene glycol and sulfanilamide. JAMA 1937;109:1531-9.
5. Geiling EMK, Cannon PR. Pathologic effects of elixir of sulphanilamide (diethylene glycol) poisoning. JAMA 1938;111:919-26.
6. Kauffman RE. Drug safety, testing, and availability for children. Child Legal Rights J 1998;18(2):27-34.
7. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. N Engl J Med 2000;343:1125-7.
8. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. BMJ 2000;320:79-82.
9. Bücheler R, Schwab M, Mörike K, et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. BMJ 2002;324:1311-2.
10. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LTW. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. BMJ 2002;324:1312-3.

11. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-4.
12. Conroyl S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children *Annals of Oncology* 2003;14: 42-7.
13. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 665-70.
14. Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004; 23: 310-3.
15. Turnerl S, Nunnl AJ, Fielding K , Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. 1999. *Acta Pediatr*;88: 965-8.
16. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child.* 2000;83:498-501.
17. Survey finds 194 medicines in development for children. Press release of the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Washington, D.C., May 29, 2002.
18. HHS launches new pediatric drug safety initiative. Press release of the Department of Health and Human Services, Washington, D.C., April 19,2002.
19. Rosato J. The ethics of clinical trials: a child's view. *J Law Med Ethics* 2000;28:362-78.
20. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
21. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999; 104:Suppl:607-9.
22. Drug trend report. Franklin Lakes, N.J.: Medco Health Solutions, September 2002.
23. Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics* 1996;98:118-23.
24. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999;104:Suppl:585-90.
25. Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics* 1999;104: Suppl:598-602.
26. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of "pediatric use" subsection in the labeling: final rule (21 C.F.R. part 201). *Fed Regist* 1994;59:64240.
27. National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Research involving children. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1977. (DHEW publication no. (OS) 77-0004.)
28. Committee on Bioethics. Informed consent, parental permission, and assent in pediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314-7.
29. Department of Health, Education and Welfare. Protection of human subjects — proposed regulations on research involving children. *Fed Regist* 1978;43:31786.
30. Steinbrook R. Improving protection for research subjects. *N Engl J Med* 2002;346:1425-30. [Erratum in *N Engl J Med* 2002;346:1838].
31. Department of Health and Human Services. Proposed recommendations regarding support of research protocol: precursors to diabetes in Japanese American youth. *Fed Regist* 2002;67(152):51283-4.
32. Report on expert panel review under subpart D of 45 C.F.R. 46: precursors to diabetes in Japanese American youth. Rockville, Md.: Office for Human Research Protections, August 2001.
33. Kaiser J. Ethicists fault review of children's study. *Science* 2002;297:1461. [Erratum in *Science* 2002;297:1647].
34. Tejeda HA, Green SB, Trimble EL, Ford L, High JL, Ungerleider RS, et al. Representation of African-Americans, Hispanics, and whites in National Cancer Institute cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:812-6.
35. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 18 · October 31, 2002 · www.nejm.org The New England Journal of Medicine Downloaded from www.nejm.org at INFARMED BIBLIOTECA on August 18, 2006.
36. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit; Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in children. 1997.
37. Ethical Considerations for Clinical Trials Performed in Children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. The EFGCP Children's Medicines Working Party 2nd Annual Conference. European Forum for Good Clinical Practice. Bruxelas. 4-5 de Outubro de 2006.