

EVOLUTIA CONSIMTĂMÂNTULUI INFORMAT ÎN CERCETAREA CLINICĂ**EVOLUTION OF INFORMED CONSENT IN CLINICAL RESEARCH**

Medic, drd. **Purcaru Daniel**^{1,2}, prof.univ.dr. **Onisăi Lazăr**²,
Medic **Anca Purcaru**¹, prof.univ.dr. **Liliana Rogoza**²

¹Clinica Neomed Braşov, Departamentul de Cercetare Clinică

²Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Braşov

email de corespondență: office@neomed.org

Abstract

Informed consent in clinical research is the documented expression of freely, advisedly given will of patients to participate to a certain clinical trial. The development of informed consent regulations in clinical research was based upon the legal actions taken by patients against their physicians, which forced the authorities to elaborate ethical codes and guidelines regarding the protection of human subjects' rights and welfare. This article describes when and how the principles of research on human subjects appeared and developed, from their origins, to present times.

Key words: *informed consent, clinical trials, development, ethics*

Introducere

În desfășurarea unui trial clinic cercetătorii au obligația etică și legală să ofere participanților informații potrivite care să le permită acestora să-și acorde sau nu consimțământul de a participa la un trial clinic.

În conformitate cu datele din literatura de specialitate *consimțământul informat în cercetarea clinică* este decizia scrisă, semnată și datată, a unei persoane capabile să își dea consimțământul sau, dacă este vorba despre o persoană care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul său legal, de a participa la un studiu clinic, luată de bunăvoie și în cunoștință de cauză, după ce a primit toate informațiile necesare despre natura, semnificația, consecințele și riscurile posibile, precum și documentația necesară.

La această definiție s-a ajuns după mai bine de un secol de reglementări.

Așa cum reiese din definiție, consimțământul informat (CI) este atât un proces cât și un document. Este un *proces* de prezentare/informare/învățare continuă a tuturor aspectelor studiului clinic care sunt relevante pentru persoana care confirmă voluntar dorința ei/lui de a participa sau nu. CI este și un *document*, un formular scris, semnat și datat reprezentând documentarea deciziei.

Premise

În ultimii ani cercetarea clinică a devenit foarte sofisticată, cu multe proceduri și tehnologii implicate și ca o consecință, cantitatea de informații oferită participanților a crescut fiind din ce în ce mai complexă, deseori confuză, depășind capacitatea de înțelegere a pacienților. Există o nevoie crescută de a îmbunătăți procesul de comunicare a informațiilor necesare unei bune înțelegeri de către pacienții participanți la cercetarea clinică. O analiza în literatura istoriei consimțământului informat în cercetarea clinică (CICC) poate oferi o oportunitate pentru îmbunătățirea calității procesului de CI.

Metode

Au fost studiate și evaluate referințe bibliografice din literatura relevantă în limba engleză obținută din jurnalele indecate în bazele de date ScienceDirect, Springerlink, Proquest Academic Research Library, PubMed și Google între 1983 și 2010.

Rezultate

Au fost identificate puține lucrări de istorie a CICC, deși în ultima jumătate de secol nivelul de supraveghere a cercetărilor pe subiecți umani a crescut de la un nivel aproape inexistent la un sistem complex de reglementări. Un rol major în reglementarea CICC îl au crearea Codului de la Nuremberg (1947), Declarația de la Helsinki (1964) și principiile

ICH-GCP (1996). Totuși, există indicii (norme) că probleme etice în consimțământul informat despre experimentările umane erau recunoscute încă din secolul XIX.

În procesele de la Nuremberg și în procesele asemănătoare ale doctorilor și funcționarilor din sănătatea publică, cei implicați în crime oribile încercau să se scuze prin faptul că nu erau la vremea aceea în Germania legi explicite care să guverneze cercetarea medicală pe subiecți umani și că practicile de cercetare din Germania nu difereau de cele din țările aliate. În acest context, Codul de la Nuremberg din 1947 este privit ca primul document ce impune reglementări etice în ceea ce privește experimentarea umană, bazate pe consimțământul informat. Totuși, cercetările prof. Jochen Voilmann și colab. indică faptul că conceptele de bază ale consimțământului informat au fost formulate cu mult înaintea celui de-al Doilea Război Mondial și crimelor naziste din Germania. [6]

Directivele ministeriale din Prusia secolului IX.

În 1891 ministrul de interne prus a publicat o directivă către toate închisorile conform căreia tuberculina pentru tratamentul tuberculozei „nu trebuie folosită sub nicio formă împotriva voinței pacientului”.

În 1900 ministrul afacerilor religioase, educaționale și medicale a emis o directivă către toate spitalele și clinicile. Directorii medicali erau sfătuiți ca toate intervențiile medicale, exceptând diagnosticarea, vindecarea și imunizarea, să fie excluse în orice situație dacă „subiectul uman era minor sau incompetent din alte motive” sau dacă subiectul nu și-a dat „consimțământul fără echivoc” după „o explicație adecvată a consecințelor negative posibile” ale intervenției. [4]

Reglementări din Germania celui de-al III-lea Reich

Din cauza criticilor la adresa experimentelor umane neetice din presa politică și din parlament, cât și în contextul unei reforme politice a codului penal din Germania, în 1931, guvernul Reich-ului a publicat „orientări pentru noua terapie și experimentare umană”. Aceste orientări făceau distincția clară dintre cercetarea terapeutică („noua terapie”) și

cea non-terapeutică („experimentare umană”) și a emis precauții stricte.

Pe lângă principiile binefacerii și non-vătămării, reglementările erau bazate pe autonomia pacientului și o doctrină legală de consimțământ informat. „*Noua terapie poate fi aplicată doar dacă consimțământul sau consimțământul delegat a fost dat într-o manieră clară și indisputabilă după o informare adecvată. Noua terapie poate fi introdusă fără consimțământ doar dacă este solicitată urgent și nu poate fi amânată datorită nevoii de a salva viața sau prevenirea deteriorării severe a sănătății...*”.

În aceste cazuri, un raport scris trebuie să punteze clar condițiile.

Dar cercetarea non-terapeutică „*nu este permisă sub nicio formă fără consimțământ*”. [4]

Documentația scrisă și o structură clară a responsabilității erau necesare. Deși un model timpuriu al comisiei de etică a fost discutat, reglementările oficiale au adoptat modelul ierarhic din directiva de la 1900, în care directorul medical era responsabil pentru toate cercetările clinice din instituție.

După cum a fost formulat și ulterior în Codul de la Nuremberg (1947), o calculare riguroasă cost-beneficiu și un plan de cercetare detaliat precedat de experimentare pe animale erau deja solicitate pentru a minimaliza riscul subiecților umani.

Unele reglementări privind CI erau mult mai stricte și mai detaliate decât cele conținute în Codul de la Nuremberg și, mult mai târziu, în Declarația de la Helsinki (1964).

Experimentarea umană pe pacienți muribunzi era interzisă.

Publicarea rezultatelor noii terapii trebuia să respecte demnitatea pacientului și mandatul omenirii.

În predarea academică, trebuia profitat de fiecare oportunitate de a scoate în evidență responsabilitățile speciale a medicului ce-și asumă studiile clinice. Mai mult, orice exploatare a nevoii sociale sau economice în testarea noilor terapii era respinsă. [6]

Codul de la Nuremberg

În timpurile prezente, în primul rând, trebuie menționat Codul de la Nuremberg, ca răspuns la experimentarea umană neetică pe deținuți, descria clar consimțământul informat

și „puterea de alegere nestăvilită” în primul sau principiu de bază din 1947. [7]

Hotărârea tribunalului de crime de război de la Nuremberg a formulat *primul document internațional* care reglementează participarea voluntară și consimțământul informat, chiar dacă nu a avut puterea unei legi.

Conține 3 principii de bază:

- consimțământul informat voluntar,
- analizele favorabile risc/beneficiu și
- dreptul de a se retrage fără repercursiuni, în 10 standarde la care medicii trebuie să se conformeze când efectuează experimente pe subiecți umani.

Codul de la Nuremberg reprezintă fundamentul pentru ulterioarele coduri etice și reglementări legate de cercetare.

Declarația de la Helsinki.

În 1964, Asociația Medicală Mondială s-a întrunit în Helsinki, Finlanda, pentru a schița un document ce descrie standardele etice ale cercetării pe subiecți umani. Pe lângă cele 3 principii centrale ale Codului de la Nuremberg, Declarația de la Helsinki a adăugat 2 elemente noi:

- interesele subiecților trebuie să fie întotdeauna plasate deasupra intereselor societății,
- fiecare subiect trebuie să primească cel mai bun tratament cunoscut, în 22 standarde pentru ghidarea cercetării pe subiecții umani.

Asociația s-a întâlnit de mai multe ori de la întrunirea inițială din 1964, pentru a revizui, reafirma și corecta Declarația.

Declarația descrie 12 *standarde de bază*, care sunt oarecum similare cu principiile Codului de la Nuremberg, cu o excepție majoră. Codul de la Nuremberg acordă întâietate consimțământului informat, acordat în mod voluntar de către participanții la cercetare, în timp ce Declarația de la Helsinki afirmă: „*Dacă medicul consideră că este esențial să nu obțină consimțământul informat, motivele specifice pentru această propunere trebuie declarate în protocolul experimental, pentru a fi transmise comisiei de etică.*” [8]

Declarația de la Helsinki întreține revizuirea etică independentă a cercetărilor biomedicale. Se pare că, totuși, conceptul de consimțământ informat a fost modificat față de Codul de la Nuremberg. Declarația de la

Helsinki îndulcește nevoia rigidă a Codului pentru respectul față de persoane, iar cerința pentru consimțământ informat se diferențiază pentru cercetarea clinică terapeutică și cea non-terapeutică. Anumiți cercetători consideră că Declarația de la Helsinki „*a discreditat întâietatea consimțământului subiectului din Codul de la Nuremberg și l-a înlocuit cu valorile paternaliste ale relației tradiționale doctor-pacient.*” [5]

Mai târziu, Consiliul Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale, organizație non-guvernamentală, non-profit creată de OMS împreună cu UNESCO promulga în 1993 normele intitulate: Ghiduri de Etică Internațională pentru Cercetarea Biomedicală care Implică Subiecți Umani (15 în 1993, 21 în 2002) reprezentând un set de principii etice privind experimentarea umană care cuprind instrucțiuni pentru consimțământul informat, recrutarea participanților și altele.... [2]

Ghidurile ICH-GCP.

Consimțământul informat în cercetarea clinică este reglementat în prezent prin ghidurile ICH-GCP promulgate în aprilie 1990 la Brussels, revizuite în 2002, cuprind un set de proceduri comune naționale/regionale în UE, Japonia, SUA reprezentând un standard comun de calitate pentru conceperea, desfășurarea, înregistrarea și raportarea trialurilor care implică participarea subiecților umani. [1]

Au fost adoptate ca LEGI în mai multe țări, inclusiv în România, pentru a asigura omogenizarea în interpretarea, aplicarea și obligațiile de a proteja sănătatea publică.

În România Regulile de Bună Practică în Studiile Clinice care definesc procedura de consimțământ informat au fost adoptate pentru prima dată în 1998, iar în prezent prin OMSP 903 și 904 din 2006 și transpun în legislația românească Directivele Parlamentului European și a CE de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind principiile, ghidurile detaliate și aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman.

Discuții.

Deși definițiile și obligațiile medicilor cercetători referitor la consimțământul informat

erau disponibile chiar din secolul al XIX, problema a fost că ele ori nu erau cunoscute ori nu erau respectate sau sunt ignorate cu bună știință. [4]

Înainte de anii '80 medicii nu au obținut în mod consecvent CI al subiecților, una din cauze fiind că exemplarele tipărite ale Codului de la Nuremberg și ale Declarației de la Helsinki nu erau ușor disponibile medicilor.

În SUA înainte de anii '80, și mai puțini medici credeau că Codul de la Nuremberg sau Declarația de la Helsinki aveau a face mult cu cercetarea medicală sau practica clinică din SUA. [3]

Mulți medici credeau că consimțământul informat nu făcea parte din rutină, și că etica medicală era o pierdere de timp care servea doar pentru a „naște dubii unde nu erau înainte”. Chiar și în ziua de azi, mulți medici nu prețuiesc studiul eticii medicale, deoarece ei nu consideră că este o disciplină academică. Comunitatea medicală nu a formulat sancțiuni pentru cercetătorii care neglijau Codul de la Nuremberg sau Declarația de la Helsinki.

Comunitatea de medici nu a fost de acord cu elementele solicitate de consimțământ și nu au dat dovadă de consecvență în obținerea consimțământului pacientului. Multe opinii susțin că obținerea „consimțământului informat adevărat” nu era posibil.

Ele recunosc faptul că presiunea exercitată asupra cercetătorilor să publice, combinată cu o explozie a fondurilor de cercetare, constrâng cercetătorii să continue cu studiile fără să investească prea mult efort în a informa pe deplin subiecții.

Standardele internaționale au fost definite la sfârșitul anilor '70, publicate în '80 și puse în vigoare după aceea. S-au definit cerințele pentru consimțământul informat al subiecților umani, care, până atunci, erau la latitudinea fiecărui cercetător – unii dintre ei având o practică etică mai ușor de apărut decât alții.

Doctrina consimțământului informat nu ar putea eradica toate tratamentele neetice și neglijența în cercetare, dar oferă puncte de reper etice pentru folosința medicilor. Elementele consimțământului informat rezumă cerințele stipulate în Codul de la Nuremberg (1947), Declarația de la Helsinki (1964), și în Ghidurile ICH-GCP (1979). Aceste 3 documente oferă

îndrumare etică în conduita îngrijirii medicale și în cercetările ce implică subiecți umani.

Concluzii:

- Conceptele de bază ale consimțământului informat au fost formulate cu mult înaintea celui de-al Doilea Război Mondial și crimelor naziste din Germania
- Nu se cunoaște exact impactul acestor norme timpurii asupra cercetării clinice de la sfârșitul sec 19 și începutul sec.20, oricum a fost scăzut atâta timp cât se poate concluziona că deși nicio altă țară nu a avut reglementări etice și legale atât de avansate la acea vreme, acestea nu au împiedicat crimele împotriva umanității comise de o parte a profesiei medicale germane
- Codul de la Nuremberg din 1947 este primul document acceptat internațional care stabilește norme etice pe baza consimțământului informat în cercetarea clinică
- În prezent există un set de principii etice comune care definesc internațional procedura de CI adoptate de legislația fiecărei țări participante

Acknowledgment:

This paper is supported by the Sectoral Operation Programme Human Resources Development (SOP HRD), ID76945 financed from the European Social Fund and by the Romanian Government

Bibliografie

- [1] European Medicines Agency, ICH Topic E 6 (R1), Guideline for Good Clinical Practice, CPMP/ICH/135/95, EMEA 2006
- [2] Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. CIOMS, Geneva, 2002
- [3] Faden RR, Beauchamp TL. A history and theory of informed consent. New York: Oxford University Press, 1986
- [4] Sass HM. Reichsrundschreiben 1931: pre-Nuremberg German regulations concerning new therapy and human experimentation. J Med Philos 1983;8:99-111

- [5] Todd WR. The Historical, Ethical, and Legal Background of Human-Subjects Research. *Respir Care* 2008;53(10):1325-1329
- [6] Vollmann J, Winau R. Informed consent in human experimentation before the Nuremberg code. *BMJ* 1996;313:1445-7
- [7] U.S. National Institutes of Health, Office of Human Subjects Research. "Nuremberg Code". Reprinted from *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10, Vol. 2*, pp. 181-182. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949
- [8] World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *JAMA* 1997;277(11):925-926