



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

Perspectivas bioéticas sobre justiça nos ensaios clínicos

Silva CF, Ventura M, Castro CGSO*

Revista **BIOÉTICA** – CFM
2016 – 24 (2)

Apresentação: Dra Anamaria Feijó

* cecilia.silva@inca.gov.br – Instituto Nacional de Câncer (Inca), Rio de Janeiro/RJ 2. miriam.ventura@iesc.ufrj.br – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro/RJ 3. claudia.osorio@ensp.fiocruz.br – Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca (Iensp) Rio de Janeiro/RJ, Brasil



SUMARIO

1.Introdução

2.Percurso metodológico

3.Resultados e discussão

- O princípio da justiça e a ética em pesquisa

Análise dos artigos

- Relevância social

- Equidade de acesso à saúde

- Distribuição equitativa de encargos e

benefícios referentes à participação na pesquisa

4.Considerações finais



Ensaio clínico

Pesquisas, conduzidas em seres humanos, que envolvem intervenções clínicas com medicamento experimental, produtos para saúde e/ou procedimentos terapêuticos

Entre os países sul-americanos com estudos registrados na plataforma *Clinical Trials* até março de 2015 (6.340 pesquisas), o Brasil é o mais citado, com 4.323 estudos, seguido por Argentina (1.889) e Chile (1.027)



Ensaio clínico

importante fator agregador



à economia dos
países participantes



gerando empregos e
propiciando
desenvolvimento
científico e
tecnológico local



à ciência



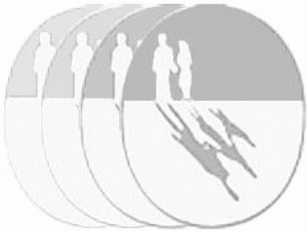
pelas
informações
científicas
identificadas e
estudadas em
cooperação com
centros de
pesquisas



à saúde pública



à vista dos
potenciais
benefícios
diretos para os
participantes e a
possível
acessibilidade da
população aos
novos produtos.



Ensaio clínico

“(...)essas possibilidades dependem da efetiva atuação das instâncias sanitárias e de monitoramento ético, social e político, no sentido de se conhecerem os objetivos, a atuação dos grupos de pesquisas e as reais perspectivas desses estudos, sem descuidar-se das medidas de eliminação e redução de danos e riscos aos participantes.” (pg 293)



Ensaio clínico

O Brasil tem se tornado campo próspero para a realização de ensaios clínicos; porém alguns estudos nem sempre correspondem às necessidades/prioridades da saúde pública brasileira.

Existem conflitos que envolvem pesquisadores e indústrias farmacêuticas, em função dos incentivos financeiros para a realização de ensaios, da competição entre os centros participantes no que tange ao recrutamento de participantes de pesquisas

É desafio da saúde pública ampliar a disponibilidade de medicamentos e procedimentos terapêuticos necessários, eficazes e seguros. Para tanto, é preciso ampliar a captação de recursos e realização de pesquisas, bem como a capacitação profissional de pesquisadores no país



A execução de ensaios clínicos (estudos de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade) que gerem evidências científicas consistentes é essencial :



ao processo de
incorporação de
tecnologias pelo SUS



à ampliação do acesso da
população a tais tecnologias



Exige complexa análise ética da pesquisa proposta que contemple, de forma consistente e no conjunto de outros princípios, o princípio da **justiça**



Relatório Belmont(1978)



- Realizado pela Comissão Nacional Americana.
- Procurou identificar princípios éticos de uma pesquisa com seres humanos.

Três princípios globais:



Respeito pela
pessoa



Beneficência



Justiça

Documentos utilizados: Código de Nuremberg (1947)

Declaração de Helsinque (1964)

PRINCIPIALISMO



T.Beauchamp e J.Childress

Obra: *Principles of Biomedical Ethics* (1979)

Sistema de princípios a serem aplicados na biomedicina aliando pesquisa com seres humanos à **prática clínica e assistencial.**

Princípioalismo

Sistema de Princípios *prima facie*:

Devem ser hierarquizados em função da situação concreta e buscando o consenso dos implicados.

-Beneficência

-Não Maleficência

-Respeito à autonomia

-Justiça



A regulamentação brasileira (466/12) incorpora diversos requisitos éticos derivados dos princípios listados :

respeito ao participante da pesquisa em sua dignidade e autonomia (**autonomia**),

ponderação entre riscos e benefícios (...) comprometendo-se com o máximo de benefícios e o mínimo de danos e riscos (**beneficência**),

garantia de que danos previsíveis serão evitados (**não maleficência**) e

relevância social da pesquisa, o que garante a igual consideração dos interesses envolvidos, não perdendo o sentido de sua destinação sócio-humanitária (**justiça**)



Justiça

a Resolução CNS 466/2012 estabelece distribuição equitativa de encargos sociais e bens entre indivíduos, e entre estes e o coletivo

A maior dificuldade está na tradução do princípio da justiça, cujo sentido distributivo exige:



estabelecer consenso sobre o que deve ser considerado essencial para alcance do bem-estar individual e coletivo



os parâmetros para legitimação desses critérios distributivos e da resolução de conflitos na ética em pesquisa.



Objetivo

analisar, no âmbito dos estudos sobre ética em pesquisa, a aplicação do princípio da justiça no percurso da realização dos ensaios clínicos com medicamentos no país.



Percurso metodológico

Trata-se de revisão narrativa da literatura realizada em duas etapas

1. Pesquisa na legislação que normatiza a pesquisa clínica no Brasil.

Todas as normas foram lidas, e seus fundamentos, organizados de modo a destacar questões relativas ao princípio da justiça

2. Pesquisa em três bases de dados eletrônicas – Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), PubMed e Scopus – para a busca sistemática da literatura sobre “justiça” e “ética em pesquisa”.

período compreendido na busca: da publicação da Resolução CNS 466/2012, em 13 de junho de 2013, até outubro de 2013.



Percurso metodológico

Filtros aplicados

filtro “humano” e a chave de busca “justiça” (justice) ou “justiça social” (social justice) combinada com os descritores “ética em pesquisa” (ethics research), “ensaio clínico” (clinical trials) e “medicamentos” (medicines).

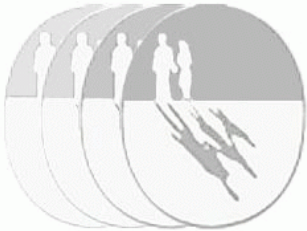


3. Resultados e discussão

Foram identificadas 48 publicações, sendo 29 no PubMed, 11 na BVS e 8 na Scopus. Após leitura e exclusões, 22 artigos foram selecionados.

Quadro 1. Fluxo de elegibilidade dos artigos da busca sistemática sobre justiça e ética em pesquisa

Resumos pesquisados em bases de dados	48
Resumos restantes após remoção de duplicatas	37
Resumos considerados inadequados ao objeto da pesquisa	3
Artigos completos inacessíveis	5
Resumos considerados adequados ao objeto da pesquisa e classificados para leitura completa dos artigos	29
Artigos completos excluídos após leitura	7
Artigos válidos para análise	22



O princípio da justiça e a ética em pesquisa

Na legislação

o direito obrigatório [de cada pessoa] a um mínimo digno de assistência à saúde [e considerar que] a justiça das instituições sociais de assistência à saúde [visam] contrabalançar a falta de oportunidade causada pelas loterias naturais e sociais, sobre as quais os indivíduos não têm um controle substancial, e por seu compromisso com procedimentos eficientes e justos na alocação dos recursos em saúde

Nos artigos

Os estudos identificados apontam que questões e conflitos morais sobre ética em pesquisa devem ser tratados em perspectiva de justiça distributiva e trazem a ideia de “justiça como equidade”



Etapas do ensaio clínico onde pode se inserir o princípio da justiça

1. Durante a seleção, dois níveis de justiça podem ser expressos:
 - o **social**- não fazer distinção injustificada de qualquer ordem (cor, gênero)
 - o **individual** - estabelecendo claramente os critérios para inclusão no estudo de forma que qualquer pessoa da comunidade elegível possa participar.

Devem ser oferecidos benefícios diretos da investigação a todos que participaram do ensaio, e subsidiariamente ao grupo que representam.



Algumas injustiças podem surgir, e que podem afetar a distribuição geral dos encargos e benefícios da pesquisa aos indivíduos .Medidas adicionais de mitigação devem ser empreendidas por pesquisadores, instituições, Estado e sociedade, no sentido de buscar a máxima igualdade material efetiva na distribuição.



Etapas do ensaio clínico onde pode se inserir o princípio da justiça

2. Sejam consideradas, na análise, as condições ou necessidades de saúde da população na avaliação do projeto, em especial a da população vulnerável a ser recrutada, os riscos aos quais ela está submetida são mais justificáveis quando as intervenções ou procedimentos a serem realizados promovem benefícios diretos à saúde

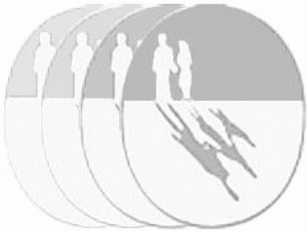
3. Cuidar a vulnerabilidade.

Na legislação brasileira a vulnerabilidade é definida como o estado de pessoas ou grupos que, por quaisquer razões ou motivos, tenham a sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida, ou de qualquer forma estejam impedidos de opor resistência, sobretudo no que se refere ao consentimento livre e esclarecido



Nota-se a inclusão do **princípio da justiça** como referencial ético na Resolução CNS 466/2012:

- Se houver necessidade de distribuição aleatória dos participantes da pesquisa em grupos experimentais e de controle, assegurar que, *a priori*, não seja possível estabelecer as vantagens de um procedimento sobre outro, mediante revisão de literatura, métodos observacionais ou métodos que não envolvam seres humanos (III.2, alínea f);
- Garantir que as pesquisas em comunidades, sempre que possível, traduzir-se-ão em benefícios cujos efeitos continuem a se fazer sentir após sua conclusão (III.2, alínea l);
- Comunicar às autoridades competentes, bem como aos órgãos legitimados pelo controle social, os resultados e/ou achados da pesquisa, sempre que estes puderem contribuir para a melhoria das condições de vida da coletividade (III.2, alínea m);



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

- Assegurar aos participantes da pesquisa os benefícios resultantes do projeto, seja em termos de retorno social, acesso aos procedimentos, produtos ou agentes da pesquisa (III.2, alínea n);
- Comprovar, nas pesquisas conduzidas no exterior ou com cooperação estrangeira, os compromissos e as vantagens, para os participantes das pesquisas e para o Brasil, decorrentes de sua realização (III.2, alínea p);
- Os estudos patrocinados no exterior também deverão responder às necessidades de transferência de conhecimento e tecnologia para a equipe brasileira, quando aplicável e, ainda, no caso do Artigos de pesquisa desenvolvimento de novas drogas, se comprovadas sua segurança e eficácia, é obrigatório seu registro no Brasil (III.2, alínea p);
- Assegurar a todos os participantes ao final do estudo, por parte do patrocinador, acesso gratuito e por tempo indeterminado, aos melhores métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos que se demonstraram eficazes (III.3, alínea d)



A revisão e monitoramento ético das pesquisas envolvendo seres humanos por parte dos comitês de ética:



devem ser tratado como questão de justiça social, em que os interesses de todas as partes envolvidas devam ser reconhecidos e levados em consideração

integrar esses pilares éticos à prática do mundo real é tarefa contínua, considerando-se em especial o princípio da justiça, que por sua amplitude e abstração depende de análise contextual individual e social para sua adequada aplicação



Da análise emergiram três categorias temáticas:

A-Relevância social

B-Equidade de acesso à saúde

**C- Distribuição equitativa de encargos e
benefícios referentes à participação na
pesquisa**



A- Relevância social

- acesso aos resultados da pesquisa
- acesso às informações sobre o medicamento,
- a forma de participação de um país nos ensaios clínicos e
- aspectos metodológicos científicos de seu desenho.



1. acesso aos resultados das pesquisas

publicidade dos resultados pode contribuir para a melhoria das condições de vida da população .

Atualmente, a não publicação dos resultados após a condução do estudo implica violação da Resolução CNS 466/2012

O ClinicalTrials, lançou sua base de dados de resultados em setembro de 2008, possibilitando que investigadores e/ou patrocinadores enviassem seus resultados.



2.Registros de medicamentos nas agências reguladoras,

Etapa fundamental para avaliação do medicamento.

Momento de atuação das autoridades como mediadoras entre os interesses dos fabricantes de medicamentos e as necessidades da saúde pública, visando ao dever de proteção da saúde.



3. Participação de um país em ensaios clínicos internacionais :

Pode trazer vários benefícios, mas é preciso avaliar o potencial benefício desses estudos no contexto local.

Dados de 2011 da Anvisa demonstram que apenas 4% dos estudos realizados no Brasil eram de fase I, que são estudos de alta complexidade, enquanto a maior parte das aprovações eram estudos de fase III (63%), seguidos por 22% de fase II e 11% de fase IV.

Esses dados sugerem que os estudos conduzidos no Brasil são de menor complexidade tecnológica, o que minimiza as possibilidades de aprimoramento técnico da equipe brasileira e/ou de transferência de tecnologia.

O patrocínio das pesquisas por indústrias farmacêuticas estrangeiras é importante para o desenvolvimento científico; porém o monopólio da área pode comprometer a credibilidade da pesquisa, considerando-se a existência de fortes conflitos de interesse, de difícil manejo.



4. Qualidade de seu desenho (método).

Estudos científicos bem propostos podem traduzir-se em benefícios diretos aos participantes de pesquisas e à comunidade científica.

processo de randomização dos PP é ferramenta metodológica importante sob a ótica da justiça, pois a atribuição aleatória de participantes para braços de tratamento promove igualdade de chances na distribuição das intervenções

A randomização é também importante para a segurança dos pacientes,. Estudos não randomizados superestimam ou podem mascarar os efeitos dos tratamentos afetando negativamente tanto os PP quanto a informação científica.



B-Equidade de acesso à saúde

“ausência de diferenças injustificáveis nas condições de saúde, acesso a serviços, contribuições financeiras, acesso a espaços saudáveis e atendimento recebido dos prestadores de serviços de saúde durante a prestação dos serviços”

Organização Pan-Americana da Saúde

Em PC é a distribuição das oportunidades de acesso a ensaios clínicos, que pode ser mensurada pela sua distribuição geográfica, ou pelos critérios de elegibilidade de participantes para inserção em estudos.



UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA

Centro de Medicina Reprodutiva Dr Carlos Isaia Filho Ltda.

Seria justo que países desenvolvidos, grandes propulsores de pesquisas, participassem equilibradamente dos estudos tanto quanto os países hospedeiros, comumente em desenvolvimento, evitando-se, assim, o duplo padrão e as injustiças com populações locais.

Cuidado para com estudos que possuem indicações clínicas restritas a populações com mutações específicas ou expressões genéticas particulares.



ampliação dos problemas de equidade e distribuição justa de medicamentos/tratamentos ao disponibilizar no mercado medicamentos específicos para subgrupo genético.



discriminação etária para participação em estudos clínicos



apesar da vulnerabilidade dessa população e da complexidade de alguns estudos, a inclusão desses sujeitos deveria ser encorajada quando o estudo for relevante para a condição clínica existente.

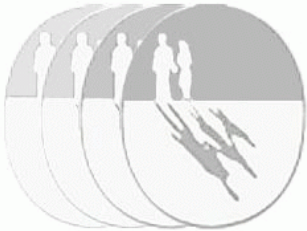


C-Distribuição equitativa de encargos e benefícios referentes à participação na pesquisa

1. Quando os resultados de um estudo são favoráveis à intervenção, o acesso posterior de participantes da pesquisa à terapêutica avaliada é visto como justo

2. O processo regulatório para registro de medicamentos e/ou produtos em saúde após as comprovações científicas necessárias, como efetividade e segurança, é etapa importante no contexto da justiça.

No Brasil, o processo e o prazo para registro de medicamentos, após a realização do estudo, têm sido considerados morosos, o que pode refletir em potenciais entraves para a participação do país no contexto das pesquisas clínicas internacionais.



A ANVISA visando agilizar o processo... :

adotou em 2013 medidas para agilizar e modernizar análise do registro de novos produtos, com a criação do Sistema de Registro Eletrônico de Medicamentos.

META: reduzir o prazo final de registro para até seis meses, no caso de produtos considerados estratégicos para o SUS ou que representem inovação tecnológica

RDC 9, afirmou que avaliará o Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) em até noventa dias corridos após seu recebimento.



Exceto estudos que envolvam desenvolvimento nacional com produtos biológicos e estudos de fase I ou II.



3. Uso de placebo

injustiças cometidas contra participantes por uso de placebo em momentos nos quais a terapia para a condição estudada já está provada.

obrigação moral dos pesquisadores de fornecer o tratamento adequado à população assistida no estudo, na tentativa de se evitar a exploração atendendo ao princípio da justiça.



Considerações finais

“as teorias de justiça distributiva devem especificar e tornar coerentes os diferentes princípios, regras e julgamentos que utilizam nessa distribuição.”

Beauchamp e Childress



Considerações finais

Não há discussão global sobre ética, justiça e pesquisa clínica

estudos empíricos devem ser realizados e discussões teóricas sobre a aplicação dos princípios na análise ética dos ensaios clínicos devem ser aprofundadas, bem como sobre a adequação e a efetividade desses princípios na redução das desigualdades e injustiças em saúde