

## PRINCÍPIO RESPONSABILIDADE E ENSAIOS CLÍNICOS THE PRINCIPLE OF RESPONSIBILITY AND CLINICAL TRIALS

Liliane Lins<sup>1</sup>

*Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Bahia, Brasil*

O progresso da medicina moderna proporcionou grande desenvolvimento nas possibilidades terapêuticas, no entanto o avanço científico nesta área não seria possível sem a experimentação humana. A história da experimentação com seres humanos no século XX evidencia a exploração dos sujeitos da pesquisa, na maioria dos casos vulneráveis. As considerações expostas neste artigo, sobre experimentação humana e ensaios clínicos, nos remetem às reflexões de Hans Jonas sobre o Princípio Responsabilidade, conclamando os detentores de poder, sejam pesquisadores, instituições de pesquisa ou Estado, a assumirem uma nova ética onde a consciência traduzida no saber previdente assume a Responsabilidade que instrui o autocontrole necessário diante do desenvolvimento tecnológico e da necessidade de proteção do sujeito da pesquisa. Assim como a esfera tecnológica invadiu o espaço das ações, a moralidade é chamada a invadir a esfera do progresso tecnológico, desde o privado ao âmbito das políticas públicas. Neste sentido, as ações individuais e coletivas devem assumir este novo modo de agir, traduzido na Ética de Responsabilidade, proporcional a amplitude do poder. Este exercício exige humildade, resultando em prudência e sabedoria aplicadas à ciência. **Palavras-chaves:** Bioética. Responsabilidade. Ensaios clínicos. Experimentação humana.

*The progress of modern medicine allowed great development in therapeutic possibilities; however, scientific advancement would not be possible without human experimentation. The history of human experimentation in the twentieth century demonstrates the exploitation of the research subjects, most of them vulnerable. The considerations presented in this article, on human experimentation and clinical trials, refer to Hans Jonas's reflections on the Principle of Responsibility, urging the power holders, whether being researchers, research institutions or Government, to adopt a new ethic where awareness, reflected in knowledge, assumes the Responsibility that instructs the necessary self-control in the face of technological development and the necessity to protect research subjects. As technology has invaded the space of actions, morality is called upon to invade the sphere of technology from the private to the public policy level. In this sense, the individual and collective actions must take up this new way of acting, translated in the Ethics of Responsibility, proportional to the amplitude of power. This exercise requires humility, resulting in prudence and wisdom applied to the science.*

**Key words:** Bioethics. Responsibility. Clinical trials. Human experimentation.

Ao se elaborar esta reflexão sobre Princípio Responsabilidade e Ensaios Clínicos, houve uma preocupação da autora em realizar um exame introspectivo de si mesma como pesquisadora em clínica e cidadã brasileira, tendo nestas duas ópticas tanto interesses pessoais, quanto, coletivos. O fato da autora não ser pesquisadora, especificamente na área de ensaios clínicos, poderá trazer-lhe algumas limitações nas reflexões que aqui serão expostas. No entanto, um dos conflitos éticos mais abordados, nesta modalidade de pesquisa, é a pressão que a indústria exerce sobre o pesquisador profissional de saúde, condição dimensionada pela autora no exercício da Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial. De certo modo, tal influência da indústria poderia promover um nível de obstáculo ético ao profissional de saúde. De fato, o conflito ético é uma realidade natural, visto que a própria escolha do tema envolve na desconstrução do mito da neutralidade axiológica. Não obstante, tais questões podem ser

enfrentadas de modo profícuo por uma reflexão ética no momento em que o pesquisador se compromete com princípios claros, por exemplo, reconhecer-se como ser humano e cidadão antes de ser considerado somente como pesquisador. Reconhecer esta situação é primordial ao empreendimento científico e necessário ao trabalho laboratorial. Deste modo, recorrer às ferramentas conceituais do discurso de Hans Jonas é impor-se a condição de pesquisador responsável com o produto de sua ciência. Assim ao utilizar o Princípio Responsabilidade<sup>(19)</sup> e as Reflexões Filosóficas na Experimentação com Seres Humanos<sup>(20)</sup> deste filósofo, espera-se convidar o pesquisador à reflexão introspectiva que não delimita espaço público deste agente da ciência e do cidadão privado, mas sim que expõe que o produto da ciência tem um custo e uma moralidade a ser atingida.

### O progresso da medicina moderna e a experimentação humana

A ciência moderna ocidental no seu contexto histórico foi gerada com o desenvolvimento da burguesia, ligando-se à sua ideologia de dominação do mundo e controle do meio ambiente. Este instrumento intelectual, que teve como fulcro a ideologia de progresso, proporcionou a burguesia suplantar a aristocracia, dominar econômica, política, colonial e militarmente o planeta. Não obstante, na sociedade atual, observa-se uma inquietação diante da atitude técnico-científica na evidenciação

Recebido em 12.2.2011

Aceito em 24.5.2011

<sup>1</sup> Endereço para correspondência: Profa. Liliane Elze Falcão Lins Kusterer, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Rua Frei Henrique, 8, bairro Nazaré, 40050-420 Salvador, Bahia, Brazil. C-elo: liliane@linsreabilitacao.com.br

**Gazeta Médica da Bahia** 2011;81:1(Jan-Jun):20-27  
© 2011 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

da incapacidade do progresso em resolver os problemas sociais do mundo e, em particular, a incapacidade de evitar as dominações humanas, principalmente as dominações geradas pela indústria e pela exploração dos países em desenvolvimento (p. 163-5)<sup>(14)</sup>.

Entender a evolução das ciências é fundamental para inserir o leitor no contexto do pensamento científico ocidental, tendo como foco o progresso da medicina moderna. Graças a este progresso, houve grande desenvolvimento das possibilidades terapêuticas, no entanto o avanço científico na área jamais seria possível sem a experimentação humana. No que tange a experimentação com seres humanos no século XX, a história evidencia casos de exploração, especialmente de doentes e vulneráveis. Neste cenário, a ciência avançou tendo como fulcro moral o utilitarismo, o maior bem-estar ao maior número possível de pessoas (p. 24-5)<sup>(33)</sup>. A realização de pesquisa eticamente inaceitável com seres humanos é anterior a segunda guerra mundial. A ausência de consentimento informado e a participação de indivíduos sadios vulneráveis foram características comuns nos experimentos do passado com a anuência da comunidade acadêmica da época (p. 257-61)<sup>(12)</sup>.

Somente em 1947, estabeleceram-se as primeiras regras éticas aplicadas a pesquisas com seres humanos quando do julgamento das experimentações nazistas caracterizadas como crimes contra a humanidade. O Código de Nuremberg estabeleceu a necessidade do termo de consentimento, da experimentação prévia em animais de laboratório, da análise de riscos e benefícios, da qualificação científica do pesquisador e da liberdade do sujeito em se retirar do experimento<sup>(32)</sup>.

Mesmo na existência do Código de Nuremberg, os avanços da ética na experimentação foram poucos. Tal fato é evidenciado quando em 1966 um conceituado professor da Harvard publica um estudo com a análise de 100 pesquisas publicadas, em 1964, em uma revista científica de alto impacto, onde 12 destas eram eticamente inaceitáveis<sup>(4)</sup>. Neste cenário onde a ciência serviu a ciência, ressaltam-se os anos de estudo sobre a sífilis em Tuskegee, Alabama, realizado por investigadores do serviço de saúde pública dos Estados Unidos. Nesta pesquisa, 400 homens negros foram deixados sem tratamento com a finalidade de se estudar a evolução natural da doença, sendo a maioria dos sujeitos economicamente menos abastada e com pouco grau de instrução. Na referida pesquisa, foram oferecidos transporte, alimentação gratuita, medicamento para tratamento de qualquer doença que não a sífilis e o funeral, depois de realizada a autópsia (p. 108)<sup>(21)</sup>.

### **A Ética de Responsabilidade na experimentação clínica**

Pelo explícito nas linhas anteriores, é que colocamos em foco as reflexões de Hans Jonas sobre a ética da Responsabilidade na experimentação clínica. A proposta de Jonas é de uma nova ética onde a consciência traduzida no saber previdente assume a Responsabilidade que instrui o autocontrole necessário diante do excesso de poder da humanidade (p. 33)<sup>(19)</sup>. Para Jonas, assim como a esfera tecnológica invadiu o

espaço das ações, a moralidade necessita invadir a esfera do progresso tecnológico, principalmente no âmbito das políticas públicas (p. 35-6)<sup>(19)</sup>. Neste sentido, as ações individuais e coletivas devem assumir um novo modo de agir que exige uma Ética de Responsabilidade na integridade do ser humano, sendo esta Responsabilidade proporcional a amplitude do poder, assim como exige humildade que resulta na prudência e sabedoria aplicadas à ciência (p. 57-9)<sup>(19)</sup>.

Na abordagem de Jonas sobre experimentação humana, o filósofo defende que o pesquisador perde a inocência pela busca do conhecimento quando seu objeto de estudo é o ser humano, surgindo as reflexões sobre questões fundamentais como a dignidade do ser humano e a sacrossantidade da vida<sup>(20)</sup>. Os episódios desastrosos da experimentação humana, pré e pós-segunda guerra mundial, ensinam por alto preço essa perda de inocência e devem possibilitar reflexões que operem mudanças por parte dos pesquisadores, gestores institucionais e Estado no sentido de construir uma ciência fruto do exercício da Responsabilidade, ensinando, as futuras gerações, as lições aprendidas com os erros do passado. O grande desafio atual da academia, dos gestores institucionais e do Estado é repensar constantemente a ética, no âmbito da microsfera social à macrosfera, na mesma velocidade que a do avanço das ciências e, desenvolver políticas éticas de Responsabilidade na proteção ao sujeito da pesquisa, sem diminuir o progresso científico e tecnológico.

Uma questão fundamental em relação ao exercício da Responsabilidade nos ensaios clínicos no contexto brasileiro é a consciência dos aspectos de vulnerabilidade dos sujeitos da pesquisa. Em uma dessas abordagens, Jonas defende necessidade de esclarecimento do sujeito da pesquisa, sobre os riscos e os benefícios, como elemento fundamental para validação moral do termo de consentimento<sup>(20)</sup>. Nesta óptica, a transparência do pesquisador profissional de saúde é um dever determinante para o pleno exercício da autonomia, do sujeito da pesquisa, na maioria das vezes reduzida. Este dever moral de Responsabilidade ao esclarecer o sujeito da pesquisa sobre os riscos e benefícios, adequando com sensibilidade cultural o vocabulário deste esclarecimento aos menos instruídos, deve ser anterior aos objetivos de se somar mais um número à amostra do estudo e de se obter a assinatura to termo de consentimento<sup>(20)</sup>.

A capacidade de exercício moral nas ações é que distingue os seres humanos de outros seres vivos. Esta capacidade de decisões e reflexões, juntamente com a detenção de poder do conhecimento tecnológico, imputa ao pesquisador um dever de Responsabilidade para consigo e com os demais seres humanos, objeto em questão (p. 57-9)<sup>(19)</sup>. Transportando esta lógica para a assistência em saúde vinculada à academia e pesquisa, o pesquisador sujeito detentor do poder, é alvo de tensões entre o desejo gerador de beneficência e os benefícios, seja econômico ou de prestígios curriculares ao se realizar uma experimentação bem sucedida. Como interesses do pesquisador têm-se o tratamento do paciente sujeito da pesquisa, o ganho científico através de um estudo

metodologicamente bem desenhado, o prestígio conferido ao mesmo pela sua habilidade e conhecimento<sup>(36)</sup>. Nesta abordagem, ressaltamos os pensamentos de Jonas (p. 57-9)<sup>(19)</sup> sobre o dever do sujeito, neste caso o pesquisador, cuja Ética de Responsabilidade por ele exercida deve ser diretamente proporcional a amplitude do seu poder, sendo imanente a esta a prudência. Neste prisma, o sujeito da pesquisa assume a prioridade no exercício moral do pesquisador, sendo este ato praticado através de uma livre decisão consequente ao pleno conhecimento de sua finalidade, caracterizando os frutos da Responsabilidade a ele atribuída.

É evidente que na pesquisa clínica todos os envolvidos possuem diferentes interesses não somente o pesquisador, mas todos participantes no processo, seja paciente, indústria, instituição de realização da pesquisa ou sociedade. As reflexões sobre esses interesses são fundamentais para o exercício da Responsabilidade de cada uma das partes (p. 57-9)<sup>(19)</sup>. Com relação ao paciente, é de interesse do mesmo o tratamento de sua enfermidade, a proteção de seus interesses por parte do pesquisador e a minimização de riscos durante a execução do ensaio clínico. No que tange a sociedade, almeja-se métodos diagnósticos e tratamentos efetivos, de baixo custo e eficientes, além de confiança na comunidade científica no exercício do controle social<sup>(36)</sup>.

Antes de prosseguir nossa análise, torna-se necessário refletir sobre as relações entre o indivíduo e a sociedade na experimentação humana. Para Jonas, nesta relação existe uma polaridade entre indivíduo e sociedade e não obstante, tensões entre o bem individual e o bem comum, o bem-estar privado e o bem-estar público<sup>(20)</sup>. Jonas reforça o interesse social na experimentação humana, utilizando a seguinte linha de pensamento<sup>(20)</sup>: a ciência representa um instrumento de progresso; a pesquisa um instrumento necessário da ciência; a experimentação clínica com seres humanos um instrumento necessário da pesquisa, consequentemente, a experimentação humana é um interesse social. No entanto, estabelece uma crítica à legitimidade do direito da sociedade sobre os seres humanos e questiona a legitimidade moral do consentimento e do voluntariado, indicando a necessidade de informação que possibilite não somente a autonomia do indivíduo voluntário, mas evoque seu comprometimento pessoal com a pesquisa.

Na argumentação de Jonas, no caso de indivíduos doentes, o voluntariado surge naturalmente como um reflexo do interesse primário do sujeito da pesquisa no tratamento de sua doença. No que se refere à experimentação de voluntários saudáveis, Jonas questiona a não existência de benefícios diretos dos sujeitos. É neste aspecto que o filósofo<sup>(20)</sup> se opõe ao apelo moral de que a sociedade tem o dever do voluntariado em pesquisas clínicas, qualificando este apelo como uma forma de pressionar o indivíduo ao consentimento, colocando em risco a moralidade do ato. Para Jonas a liberdade de escolha e a reciprocidade na Responsabilidade social são fundamentais para o voluntariado, estando acima dos direitos da sociedade. O filósofo diferencia o apelo moral de uma causa

que desencadeia o voluntariado e um direito que exige o cumprimento do ato. Sob esta óptica, uma alegação moral não pode ser alcançada sem o consentimento, no entanto o direito não necessita do mesmo. Portanto, o voluntariado é uma forma de sacrifício que transcende o direito coletivo ou contrato social<sup>(20)</sup>.

### **Casos emblemáticos: reflexão sobre Responsabilidade aplicada aos ensaios clínicos**

Como facilitador das reflexões sobre a experimentação em seres humanos, trazemos à memória a pesquisa de terapia gênica iniciada em 1997 na Universidade da Pensilvânia, Estados Unidos, que consistia em injetar quantidades crescentes de vírus engenheirados com o objetivo de introduzir determinado gene no interior de células hepáticas de voluntários<sup>(11)</sup>. A pesquisa se encontrava na fase I, tendo ocorridos efeitos adversos em cinco voluntários anteriores a Jesse Gelsinger, de 18 anos, que era portador assintomático da deficiência da enzima ornitina transcarbamilase. Durante os casos que antecederam o óbito, houve violação do protocolo que regulava o experimento, assim como o registro de efeitos de toxicidade sem interrupção da pesquisa e a permissão de participação de voluntários em risco que não preenchiam os critérios de segurança. Cabe salientar que o pesquisador principal James Wilson, que produziu o vírus engenheirado, era dono de 30 por cento das ações da companhia que financiou a pesquisa desde a experimentação laboratorial até a experimentação humana. São casos como esse que nos remetem a condição de humildade e consequente prudência descrita por Jonas no exercício da Responsabilidade. Por esta razão no exercício da Responsabilidade os conflitos de interesse devem ser explicitamente declarados no sentido de proteger os sujeitos da pesquisa e consolidar as relações entre pesquisadores e os mesmos, devendo esta relação ser alicerçada na informação e confiança recíproca. Outros aspectos eticamente inadequados foram: a violação do protocolo e a notificação de efeitos adversos sem suspensão da pesquisa.

Os deveres do patrocinador são abrangentes e requerem um sistema eficaz de acompanhamento das experimentações para, se necessário, realizar a interrupção da mesma no caso de reação adversa ou de comprovação de superioridade de uma terapêutica em relação à outra. O sistema de rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEP) regulado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) é responsável por este acompanhamento, particularmente os CEPs devem fiscalizar rigorosamente os relatórios semestrais. Uma das justificativas de Jonas para o estabelecimento de uma nova Ética de Responsabilidade seria a provável incapacidade do Estado e órgãos regulatórios em atender as demandas e exigências éticas do progresso tecnológico (p. 57-9)<sup>(19)</sup>. Desta forma, torna-se necessário um programa de educação continuada em bioética desde a formação acadêmica do pesquisador, assim como um programa de capacitação dos membros dos CEPs, possibilitando o conhecimento sobre os aspectos éticos, metodológicos e regulatórios envolvidos em ensaios clínicos.

Outro caso emblemático ocorreu em 2001<sup>(29)</sup>. Hellen Roche de 24 anos evoluiu a óbito por insuficiência respiratória e renal ao ser voluntária em um ensaio clínico. Ellen era funcionária do laboratório da instituição, onde foi realizada a pesquisa vinculada à Universidade Johns Hopkins, Estados Unidos. Nesse caso, houve omissão de efeitos adversos anteriores ao episódio sem a interrupção do experimento, houve modificação do protocolo sem notificação do Comitê de Ética de Pesquisa e a revisão de literatura não foi suficientemente ampla. Os artigos que relatavam toxicidade pulmonar no uso do fármaco pesquisado, o Hexametônio, foram publicados antes dos anos cinquenta, não sendo incluídos no projeto original, deixando evidente que o exame rigoroso da literatura é imanente ao exercício da Responsabilidade por parte dos pesquisadores clínicos<sup>(25, 29)</sup>.

O fato de indivíduos sadios serem testados com medicamento sem segurança comprovada em humanos levanta questões éticas a respeito do voluntariado e do recrutamento<sup>(20)</sup>. Normalmente nesta fase, os sujeitos participantes submetidos a risco recebem uma ajuda de custo pela participação na pesquisa, o que representa um dilema em países onde as situações de vulnerabilidade podem induzir a participação do sujeito. Neste aspecto a palavra voluntariado perde o sentido, assim como o valor moral do consentimento informado.

Os conflitos éticos a respeito do voluntariado no contexto brasileiro envolvem a vulnerabilidade do sujeito em circunstâncias de pobreza e pouco acesso a educação. Em uma realidade onde muitos são privados dos seus direitos básicos de sobrevivência, principalmente saúde, alimentação e educação, qual o valor moral do exercício da autonomia na obtenção do consentimento informado<sup>(3)</sup>? Esta restrição extrema de autonomia implica no aumento do poder a que se refere Hans Jonas (p. 182-3)<sup>(19)</sup>, por parte do pesquisador, e consequentemente lhe imputa o dever moral do exercício da Responsabilidade diretamente proporcional a vulnerabilidade do sujeito. Nesta realidade, o desafio de pesquisadores e profissionais de saúde é perceber com sensibilidade cultural quais são os atos que realmente implicariam em beneficência, não-maleficência e justiça na realidade dos menos abastados<sup>(3)</sup>.

No Brasil, a regulação de ensaios clínicos está vinculada a atuação de vários órgãos governamentais e institucionais, o que de certa forma nos traz esperança na condução de pesquisas eticamente adequadas, no entanto o acompanhamento dos projetos pelos CEPs é tarefa difícil e depende da Responsabilidade dos pesquisadores e instituições envolvidas na realização correta dos protocolos, na elaboração dos relatórios e notificações de efeitos adversos. Adequando este contexto ao pensamento de Jonas, esta fiscalização e responsabilidade múltipla são necessárias, pois na experimentação biológica, na maioria dos casos, mesmo havendo estudos pré-clínicos, não existe a substituição efetiva e, consequentemente, a segurança do experimento não é totalmente previsível. Neste plano, o ser humano passa a ser objeto de experimentação seja no uso de um novo fármaco, equi-

pamento ou técnica e em se tratando de um país com população vulnerável em vários aspectos, quanto maior o exercício da Responsabilidade de todas as partes envolvidas, melhor<sup>(20)</sup>.

### Responsabilidade e acesso expandido ao fármaco

No que diz respeito ao sujeito da pesquisa em ensaios clínicos, seu interesse primário se encontra no tratamento, segurança e garantia do mesmo. Nestes casos, os documentos éticos e sanitários declaram ser primariamente dever do patrocinador, e em seguida do responsável pela pesquisa ou instituição em assegurar o acesso expandido ao novo fármaco se comprovada sua eficácia, devendo este item ser previsto no projeto, no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e condicionado à sua aprovação pelo CEP/CONEP<sup>(28)</sup>.

No caso dos patrocinadores negarem o fornecimento do fármaco, considerado efetivo após a conclusão do estudo, os sujeitos da pesquisa têm obtido acesso ao mesmo através de liminares judiciais. Nestas circunstâncias, as esferas judiciais têm responsabilizado os gestores estaduais da saúde para aquisição do medicamento, muitos ainda não comercializados, ou inexistentes no Brasil, onerando expressivamente os orçamentos estaduais de saúde pública, o que representa outra questão polêmica quanto a Responsabilidade da indústria farmacêutica e a necessidade de todos envolvidos no processo protegerem os interesses dos pacientes<sup>(28)</sup>.

Apesar da complexidade do sistema operacional no acompanhamento dos ensaios clínicos e dos desafios éticos desta modalidade de pesquisa, o acesso expandido aos novos fármacos ainda em fase experimental tem sido relevante na assistência a saúde. Os órgãos regulatórios têm a Responsabilidade de adequar os projetos às necessidades da população, garantindo a proteção dos sujeitos e defesa de seus direitos, assim como analisar as justificativas que objetivem o bem-estar individual e coletivo<sup>(15, 28)</sup>.

### Responsabilidade e confiança na comunidade científica

No que diz respeito à confiança dos sujeitos da pesquisa, um estudo realizado com participantes de pesquisas clínicas em diferentes áreas dos Estados Unidos demonstrou que a maioria almeja ter conhecimento da existência de vínculo dos pesquisadores com a indústria patrocinadora das mesmas. No entanto, o mesmo estudo afirma que o conhecimento dessa informação tem pouca influencia na decisão de participar ou não da pesquisa, pois como consequência da doença a participação no estudo é vista de forma benéfica e muitas vezes representa a única opção de tratamento<sup>(16)</sup>. Os participantes de pesquisas experimentais com seres humanos afirmam que confiam no monitoramento institucional sobre os conflitos de interesse no sentido de preservar o sujeito da pesquisa e os protocolos de estudo<sup>(16, 17)</sup>.

Os conflitos de interesses requerem políticas institucionais e públicas no sentido de prevenir o domínio real ou aparente dos interesses secundários sobre os primários na tomada de decisão de médicos, pesquisadores e insti-

tições envolvidas. Tratar com transparência a existência desses conflitos, na consciência de que os mesmos são inerentes ao processo, é um caminho prudente a seguir no exercício de Responsabilidade para a identificação de possíveis danos ao sujeito da pesquisa. Debates públicos, entre os envolvidos, são fundamentais para a transparência no tratamento dos possíveis conflitos<sup>(36)</sup>.

### **Responsabilidade e a influência da indústria farmacêutica**

Com relação à indústria farmacêutica, o pesquisador no exercício da Responsabilidade deve ter consciência sobre a influência da mesma e dos seus interesses primários. Sabe-se que as empresas farmacêuticas e de novos equipamentos aplicados a saúde se movem pela busca de lucros e desejam que a experimentação seja voltada para a necessidade do mercado, com tempo e custos minimizados. O compromisso e a responsabilidade dessas empresas são para com os acionistas que almejam o retorno de seus investimentos<sup>(36)</sup>. Para Jonas, aqueles que são detentores da exploração capital sofrem uma deformação da moral, tornando-se insensíveis e possuidores de uma consciência enganosa, caso contrário, não poderiam continuar exercendo essa função (p. 318-20)<sup>(19)</sup>.

Como exemplo da influência da indústria, destacamos o caso ocorrido em Toronto com Nancy Olivieri hematologista responsável por uma pesquisa com quelante oral para ferro em crianças portadoras de talassemia. A companhia Apotex financiadora do estudo tentou impedir que a pesquisadora publicasse resultados a respeito da segurança do medicamento que associava a medicação à fibrose e risco de câncer hepático. Com a publicação dos dados, a pesquisadora foi demitida das funções que exercia nas instituições que recebiam fundos da indústria farmacêutica envolvida, além de enfrentar processos e ser difamada entre colegas de trabalho<sup>(27)</sup>. A exposição destes fatos evidencia a força da indústria sobre as instituições e a necessidade do comprometimento das mesmas no exercício da Ética de Responsabilidade.

É importante salientar que os países de terceiro mundo acumulam doenças negligenciadas como malária, leishmaniose visceral, doença de chagas e doença do sono sobre as quais a indústria farmacêutica não demonstra interesse econômico. Neste caminho tenebroso, essas doenças afetam as populações mais empobrecidas e causam um grande número de óbitos no mundo, no entanto menos de 1% dos recursos aplicados ao desenvolvimento de novos fármacos é destinado para a descoberta de medicamentos que possibilitem o tratamento das mesmas. No âmbito da Ética de Responsabilidade, os dados evidenciam as falhas das políticas públicas na solução destas questões, pois apesar dos avanços no conhecimento das bases moleculares e celulares das doenças negligenciadas, o desenvolvimento de fármacos para tratamento das mesmas é irrelevante em número<sup>(31)</sup>. As ações governamentais na Ética da Responsabilidade devem assegurar o atendimento aos reclames das necessidades básicas de saúde da população, principalmente dos economicamente menos favorecidos (p. 207-8)<sup>(19)</sup>.

### **A Responsabilidade na proteção do sujeito da pesquisa**

Esta reflexão sobre o Princípio Responsabilidade e ensaios clínicos evidencia o pesquisador como agente Responsável determinante para a boa condução da pesquisa. Cabe a ele o exercício da análise das justificativas, alicerçado em seu axiograma moral, em todo o processo do estudo, tendo como interesse primário a proteção do participante da pesquisa. No entanto, a Ética de Responsabilidade deve ser exercida não somente no âmbito privado, mas as instituições de pesquisa e os órgãos regulatórios, assim como o Estado devem assumir o seu papel de agente detentor do poder reunindo esforços para que as pesquisas possam ser eticamente adequadas.

No Princípio Responsabilidade Jonas agrega à Responsabilidade do novo agir a esperança e o temor. A Responsabilidade em questão é representada pelo dever do poder responsável por aquele que lhe foi confiado: o sujeito da pesquisa. A esperança surge no sentido de que podemos creditar ao ser humano ações responsáveis por si, pelo próximo e por futuras gerações no exercício da moralidade e nas exigências da justiça. Sob este prisma, o temor é imanente da responsabilidade que se traduz no dever em relação a outro ser a ponto deste representar uma preocupação quando o mesmo se torna vulnerável (p. 182-3)<sup>(19)</sup>. Na ordenança de valores se encontra primeiramente o dever ser do objeto; secundariamente o dever agir do indivíduo conclamado ao cuidar do objeto. Neste sentido, a vulnerabilidade do sujeito da pesquisa reivindica da consciência de poder do pesquisador e demais envolvidos o exercício da Responsabilidade. Este respeito e temor certamente significam uma proteção contra os perigos de desvios de virtude no exercício do poder na experimentação humana.

Nesta óptica de proteção é que se questiona a moralidade do uso de placebo quando já existe tratamento efetivo para a enfermidade<sup>(30)</sup>. A concepção de proteção do ser humano do uso de placebo nas reflexões bioéticas é alicerçada na ineficácia do mesmo no tratamento da doença, contrariando a exigência de que a participação em um ensaio clínico não traga dano ao paciente no caso de já haver terapêutica estabelecida.

### **Responsabilidade e as Resoluções brasileiras**

No Brasil, a Resolução nº 251/1997 do Conselho Nacional de Saúde (CNS)<sup>(8)</sup> estabelece as normas para pesquisas com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos envolvendo seres humanos, incorporando as normas da Resolução nº 196/1996<sup>(7)</sup>, sendo parte complementar da mesma na área específica e, também, reportando-se as boas práticas de pesquisa clínica da Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC) nº 129/1996<sup>(6)</sup>. A referida Resolução assegura a obrigatoriedade de estudos experimentais pré-clínicos com três espécies de mamíferos, assim como o relato das informações necessárias para justificar a fase do projeto a ser executado, apresentando uma discussão sobre a relevância dos achados experimentais, conexão com os efeitos terapêuticos esperados e possíveis efeitos adversos em seres humanos. Neste contexto, as pesquisas clínicas só devem ser iniciadas

após aferir-se através dos resultados experimentais que os riscos para a saúde das pessoas envolvidas sejam previsíveis e não significativos<sup>(6,7,8)</sup>. No entanto, salientamos novamente as colocações de Jonas sobre a imprevisibilidade da resposta humana a um fármaco quanto a sua eficácia e toxicidade, mesmo havendo sido feitos testes com animais<sup>(20)</sup>.

Nos estudos patrocinados por agências nacionais ou internacionais de fomento a pesquisa, assim como de organizações não governamentais e entidades filantrópicas, os investigadores assumem juntamente a ANVISA o papel representante de patrocinador, caso não haja a contratação de uma Organização Representativa para Pesquisa Clínica (ORPC). As ORPCs são regulamentadas pela ANVISA e podem assumir parcialmente ou totalmente as responsabilidades do patrocinador. Nos casos em que os patrocinadores não se encontram legalmente estabelecidos em território nacional a responsabilidade é assumida integralmente<sup>(1)</sup>.

Ainda com relação à participação estrangeira, a Resolução CNS n° 292/1999<sup>(9)</sup> regulamenta as pesquisas coordenadas no exterior ou que tem colaboração de outros países, assim como o envio de material biológico para o exterior. Esta resolução exige a comprovação de participação brasileira com a devida identificação dos pesquisadores e instituições nacionais co-responsáveis como uma forma de assegurar o exercício de Responsabilidade pelos mesmos. A referida resolução responsabiliza os patrocinadores e pesquisadores pela comunicação aos CEPs de informações relevantes de interesse público, independente dos relatórios periódicos, e exige o detalhamento dos recursos financeiros envolvidos, nacionais e estrangeiros, zelando pela transparência do estudo e dificultando a possibilidade de interesses secundários serem anteriores aos interesses primários.

Com relação à proteção de povos indígenas, a Resolução CNS n° 304/2000<sup>(10)</sup> assegura que os benefícios de pesquisas realizadas com estes grupos atendam aos seus interesses e necessidades, levando em conta suas condições de vulnerabilidades. As normas desta Resolução prevêm que estas pesquisas devem respeitar com sensibilidade cultural os costumes, as crenças religiosas e a estrutura política destes povos, garantindo a integridade dos sujeitos da pesquisa.

### **Responsabilidade e o registro obrigatório de ensaios clínicos**

Um dos avanços na contenção da ação da indústria farmacêutica foi o registro obrigatório de ensaios clínicos. Apesar do registro de pesquisas clínicas ter sido proposto há mais de 30 anos, somente em 2004, após uma pesquisa clínica realizada pela GalxoSmithKline, omitindo resultados negativos sobre testes clínicos com uso de Paroxetina para tratamento de depressão em crianças e adolescentes, foi que criou-se uma discussão internacional a respeito da necessidade de registros clínicos nacionais e internacionais<sup>(26)</sup>. Em uma revisão de literatura realizada posteriormente com dados publicados e não publicados foi estabelecida a possibilidade dos riscos serem maiores que os benefícios na utilização desse medicamento<sup>(34)</sup>.

Em setembro de 2004, a comunidade científica, representada pelo Comitê Internacional de Editores de Jornais de Medicina (ICMJE) composto por 11 revistas da área de Medicina, com grande influência mundial, no exercício de sua Responsabilidade anunciou a obrigatoriedade do registro de ensaios clínicos para a publicação<sup>(13,23)</sup>. Até essa data, o registro de ensaios clínicos era voluntário e muito pouco utilizado. Em seguida, surgiu a Declaração de Ottawa em 2005<sup>(22)</sup>, assinada por vários cientistas e organizações vinculadas a medicina baseada em evidências, convocando a introdução do registro obrigatório legal de todos os ensaios clínicos.

O registro obrigatório de testes clínicos representa um exercício de Responsabilidade da comunidade científica, trazendo muitos benefícios para a mesma, assim como para os participantes do estudo, pois os acontecimentos com relação à integridade da pesquisa têm levado a desconfiança de pacientes em relação à indústria farmacêutica e órgão de saúde público-privado. Além do estabelecimento da confiança pública, os benefícios desta Responsabilidade se aplicam a utilização dos recursos públicos e fomento a pesquisa, evitando-se gastos desnecessários com pesquisas repetidas. A Organização Mundial de Saúde (OMS), através da plataforma Internacional de Registro (ICTRP), normatiza os registros de ensaios clínicos para que os mesmos sejam feita de forma ética e científica, indicando os produtores de registro primários filiados à rede da OMS ou aprovados pelo ICMJE. Os estudos que devem ser registrados seguem a definição de ensaio clínico da OMS definido por qualquer estudo prospectivo que tenha a participação de seres humanos submetidos a intervenções com a utilização de medicamentos ou de aparelhos, ou submetidos a procedimentos cirúrgicos, a terapias comportamentais, dietas ou modificações relacionadas aos cuidados à saúde, tendo a finalidade de avaliar os efeitos dessas intervenções<sup>(18,23,35)</sup>. No Brasil, foi desenvolvida uma plataforma de registro de ensaios clínicos, iniciando a fase de testes em 2010, através da cooperação entre o Ministério da Saúde e do Departamento de Ciência e Tecnologia da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, junto à Organização Pan-Americana da Saúde e ao Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciência da Saúde<sup>(5)</sup>.

Ao concluírem-se estas reflexões, não se almejou ter esgotado a discussão sobre Princípio Responsabilidade e ensaios clínicos. No entanto, as considerações aqui expostas objetivam o estímulo ao debate sobre o tema desde a microesfera social aos âmbitos da macroesfera no sentido de conclamar a todos envolvidos no processo da experimentação humana, detentores do Poder, que exerçam o Dever alicerçado na Ética de Responsabilidade em proteger o sujeito da pesquisa. O presente trabalho identifica o sujeito pesquisador como protetor principal no âmbito da microsfera, seja na elaboração de protocolos, assim como na percepção das condições de vulnerabilidade e dos interesses das populações pesquisadas ou no reconhecimento de suas limitações como ser humano e dos conflitos de interesses envolvidos no processo. No âmbito da mesosfera, o Estado e a comuni-

dade científica são fundamentais para a elaboração de Resoluções que identifiquem as condições de vulnerabilidade brasileira, assim como os conflitos de interesses frequentes neste cenário, possibilitando a proteção dos sujeitos da pesquisa. Os exemplos internacionais da realização de ensaios clínicos eticamente inaceitáveis com pacientes portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida<sup>(2,24)</sup>, no continente africano, evidenciam a necessidade dessa proteção, nos países em desenvolvimento, contra os abusos de poder da indústria, de instituições de pesquisas e de pesquisadores não comprometidos com a Ética de Responsabilidade.

Finaliza-se esta abordagem com as palavras de Eva Mozes Kor, sobrevivente das experiências nazistas na Segunda Guerra Mundial, que realizou o seguinte apelo aos cientistas e médicos sobre a experimentação humana (p. 19-20)<sup>(12)</sup>: 1-Que possam assumir um compromisso moral de nunca violar os direitos humanos e a dignidade humana de qualquer pessoa; 2- Que promovam a seguinte idéia universal: *“trate as pessoas que submete a experiência assim como gostaria de ser tratado se estivesse no lugar delas”*; 3- Progredir com o trabalho científico, mas por favor nunca deixando de ser um ser humano. No momento em que o fizer, está a ser um cientista apenas em nome da ciência.

#### Agradecimentos

Ao Núcleo de Pesquisa e Educação Transdisciplinar em Bioética da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia pela contribuição na formação da autora na área de Bioética e à distinta Profa. Dra. Eliane Elisa de Souza e Azevêdo pela cuidadosa leitura e revisão do mesmo.

#### Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ministério da Saúde: [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/legis.htm>
2. Angel M. The ethics of clinical research in the third world. *N Engl J Med* 337:847-49, 1997.
3. Azevêdo ES, Cerqueira EMM. Decisions in circumstances of poverty. *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 12: 105-7, 2002.
4. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 337: 853-56, 1966.
5. Biblioteca Virtual em Saúde. Newsletter, 2010. [acesso em 02 nov 2010]. Disponível em: <http://espacio.bvsalud.org/boletim.php?newsletter=20100721&newsLang=pt&newsName=Newsletter%20BVS%20101%2021/julho/2010&articleId=07081545201027>
6. Boas Práticas Clínicas. Grupo Mercado Comum (MERCOSUL). Resolução n° 129/96: [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: [http://220.214.130.44/mercosulsaude/scripts/resolucao.asp?co\\_legislacao=55](http://220.214.130.44/mercosulsaude/scripts/resolucao.asp?co_legislacao=55)
7. Brasil. Resolução CNS n° 196/1996 - Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. 1996.
8. Brasil. Resolução CNS n° 251/1997 - Normas de Pesquisa com Novos Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Envolvendo Seres Humanos. 1997.
9. Brasil. Resolução CNS n° 292/1999 - Pesquisas Coordenadas do Exterior ou com Participação Estrangeira. 1999.
10. Brasil. Resolução CNS n° 304/2000 - Pesquisas Envolvendo Seres Humanos – Área de Povos Indígenas. 2000.
11. Camargo EP, Texeira M. A indústria dos ensaios clínicos e sua repercussão sobre a prática médica contemporânea. *Rev. Latinoam. Psicopat* 4: 125-136, 2001.
12. Caplan AL. Quando a medicina enlouqueceu. A bioética e o holocausto. Lisboa: Instituto Piaget, 365p., 1992.
13. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJPM, Schroeder TV, Sox HC, Weyden MBVD. Clinical Trial Registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med* 351: 1251-2, 2004. [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: [www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe048225](http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe048225)
14. Fourez G. A construção das ciências. Introdução a filosofia e a ética das ciências. São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 319p., 1995.
15. Goldim JR. O uso de drogas ainda experimentais em assistência: extensão de pesquisa, uso compassivo e acesso expandido. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 23: 198-206, 2008.
16. Grady C, Horstmann E, Sussman JS, Hull SC. The Limits of disclosure: what research subjects want to know about investigator financial interests. *J Law Med Ethics* 34:592-9, 2006.
17. Hampson LA, Agrawal M, Joffe S, Gross CP, Verter J, Emanuel EJ. Patients' views on financial conflicts of interest in cancer research trials. *N Engl J Med* 355:2365-7, 2006.
18. International Committee of Medical Journal Editors. [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: <http://www.icmje.org/>
19. Jonas H. Le principe responsabilité. Une éthique pour la civilisation technologique. Trad. Jean Greisch. Paris: Flammarion, 470p., 1990.
20. Jonas H. Philosophical reflections on experimenting with humans subjects. *Daedalus, The Journal of the American Academy of Arts and Sciences* 98: 219-247, 1969.
21. Jonsen A. A short History of Medical Ethics. Oxford University. Press, New York, 2000.
22. Krleza-Jeric K, Chan A, Dickersin K, Sim I, Grimshaw J, Gluud C. Principles for international registration of protocol information and results from human trials on health related interventions: Ottawa Statement (part 1). *BMJ* 330: 956-8, 2005.
23. Lemmens T, Bouchard RA. Registro obrigatório de teste clínico: reconstruindo a confiança pública na pesquisa médica. *Revista Bioética* 15: 49-64, 2007.
24. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *N Engl J Med* 337:853-56, 1997.
25. Perkins E. Johns Hopkins' Tragedy: Could Librarians Have Prevented a Death? Information Today Inc, 2001 [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: <http://newsbreaks.infotoday.com/nbreader.asp?ArticleID=17534>
26. Rennie D. Trial registration: a great Idea switches from ignored to irresistible. *JAMA* 292: 1359-62, 2004. [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/292/11/1359>
27. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis- learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics* 30: 8-24, 2004.
28. Schlemper Junior BR. Acesso as drogas na pesquisa clínica. *Revista Bioética* 15: 248-66, 2007.
29. Steinbrook R. Protecting Research Subjects — The Crisis at Johns Hopkins. *N Engl J Med* 346:716-20, 2002.
30. Texeira M. Placebo, um mal estar para a medicina: notícias recentes. *Rev. Latinoam. Psicopat. Fund.*, São Paulo 11: 653-660, 2008.
31. Trouiller P, Torrelee E, Olliaro P, White N, Foster S, Wirth D, Pécout B. Drugs for neglected diseases: a failure of the market and a public health failure? *Trop Med Int Health* 6: 945-951, 2001.
32. United States Holocaust Memorial Museum. Documents: The transcriptions of documents come from the official trial record: Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No. 10. Nuremberg, October 1946 -

- April 1949. Washington D.C.: U.S. G.P.O, 1949-1953. Testimony excerpts come from National Archives Record Group 238, M887: [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: [http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg\\_Code.htm](http://www.ushmm.org/research/doctors/Nuremberg_Code.htm)
- 33). Vargas AC. Problemas de bioética. Porto Alegre: Unisinos, 298p., 1998.
- 34). Whittington CJ, Kendal T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363:1341-45, 2004.
- 35). World Health Organization. Disponível: [acesso em 01 nov. 2010]. Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>
- 36). Zoboli E, Oselka G. Conflito de interesse na pesquisa clínica. *Revista Bioética* 15: 65-76, 2007.