

ETICA CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE ÎN PEDIATRIE

Prof. Dr. Voichița Hurgoiu

Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

REZUMAT

Articolul prezintă problemele etice și metodologice ale cercetării științifice la copii. Criteriile etice ale cercetării sunt: importanța pentru sănătate, validitatea științifică, selectarea cazurilor, relația favorabilă risc-beneficiu, controlul independent, consimțământul și respectul față de subiecți. Confidențialitatea este importantă în protecția subiecților. Cercetarea este avizată de Comitetul de etică.

Cuvinte cheie: Etică, norme, cercetare, copil

ABSTRACT

Research ethics in pediatrics

The paper presents the ethical and methodological issues of the scientific research in children. The ethic requirements for a scientific research are: its importance for health, scientific validity, subjects selection, favourable risk-benefit ratio, independent review, informed consent and respect for the enrolled subjects. Confidentiality is very important for subjects protection. The research Ethics Committees are the forum approving the research.

Key words: Ethic, norms, research, child

I. INTRODUCERE

Cercetările biomedicale datează din secolul XIX, inițial efectuându-se la animale și apoi au trecut la om. Primele cercetări umane s-au născut din nevoia stringentă de rezolvare a unor cazuri disperate de intoxicații sau boli infecțioase care trebuiau urgent tratate iar individul era concomitent pacient și subiect de cercetare. Cercetările științifice medicale au evoluat de la experimentarea unor vaccinuri la cercetările terapeutice, fiziopatologice și genetice, care au generat aprige controverse mergând până la prohibiția unor cercetări terapeutice. Astfel a devenit necesară stabilirea unor norme orientative de conduită etică pentru protecția subiecților cercetării (1,2).

II. GHIDURI DE CONDUITĂ ETICĂ ÎN CERCETAREA ȘTIINȚIFICĂ UMANĂ

Cercetarea științifică biomedicală implică asumarea unor obligații etice la baza cărora stau 3 principii: respectul față de subiecți, beneficiul și legalitatea (1). Delimitarea dintre cercetarea clinică și asistența medicală este uneori dificilă.

În ultimii 50 de ani s-au elaborat o serie de regulamente ale conduitei etice în cercetarea clinică

pentru protecția subiecților, care asigură și protecția cercetătorilor față de criticile și acuzațiile juridice.

Codul Nuremberg, stabilit în 1947, este primul document internațional de etică a cercetării științifice care prevede obligațiile obținerii consimțământului fiecărui participant în baza informării lui, fără a face referiri speciale la copil.

În 1964, Organizația Mondială a Sănătății a emis *Declarația de la Helsinki* ca o completare a lacunelor Codului Nuremberg în care interesul subiectului este superior interesului cercetării, insistând asupra relației risc – beneficiu. Ea face distincție între cercetarea terapeutică și neterapeutică. Declarația de la Helsinki este primul document care se adresează explicit cercetării la copil, permite unele roluri în cercetarea terapeutică și obligă menționarea în program a beneficiului.

Ulterior, utilizarea radioizotopilor în cercetare, a cerealelor îmbogățite cu Fe și Ca radioactiv sau a copiilor handicapați a determinat revizii ale Declarației de la Helsinki în anii 1975, 1983, 1989 și 1996 în baza semnalelor și propunerilor diferitelor instituții de cercetare. Aceste revizuirii au avut în vedere vulnerabilitatea copilului care nu poate aprecia riscul și beneficiul participării lui în cercetare, au precizat cine poate să-i dea consimțământul, permisiunea participării copilului în cercetările

neterapeutice fără risc și au interzis expunerea copiilor la radioizotopii cu potențial carcinogen (1,3).

Raportul Belmont din 1979 al Comisiei Naționale SUA de protecție a subiecților umani în cercetarea biomedicală se axează pe consimțământul informativ și proporția favorabilă dintre risc și beneficiu în cercetare (3).

Alte reglementări normative ale eticii cercetării clinice au fost stabilite de: *Codul Reglementărilor Federale al Departamentului de Sănătate* în 1981; *Ghidul Internațional de Etică a Cercetării Biomedicale* din 1982, revizuit în 1993; *Ghidul unei bune practici clinice a produselor farmaceutice* în 1995; *Convenția asupra drepturilor umane în biomedicină* din 1997; *Ghidul și Recomandările Comitetelor Europene de Etică* din 1997; ghiduri ale OMS (3).

III. CRITERIILE DE APRECIERE A ETICII CERCETĂRII

În vederea avizării implementării unei cercetări s-au delimitat 7 criterii care reprezintă standardele etice specifice pentru o cercetare clinică. Ele reflectă onestitatea și responsabilitatea cercetătorilor. Criteriile sunt universale iar aplicarea lor necesită adaptarea la particularitățile culturale și condițiile economice locale (3).

1. Importanța științifică sau socială

O cercetare medicală este etică dacă evaluarea diagnosticului, intervenției terapeutice sau a teoriei conduc la ameliorarea stării de sănătate a individului. Ea cuprinde studii etiologice, patogenetice, epidemiologice, testează ipoteze care elucidează morfologia sau fiziologia sistemelor biologice, chiar dacă nu au aplicabilitate imediată. Unele cercetări compară studii clinice diferite în aceleași condiții de investigare pentru a stabili dacă implementarea cercetării are valoare științifică, nu expune la pericole iar subiecții îi înțeleg necesitatea socială (3).

2. Validitatea științifică

Validitatea științifică este asigurată de numărul subiecților, de metodele de cercetare și de analiza statistică a rezultatelor. O cercetare medicală necesită un lot semnificativ de subiecți care să poată atesta valoarea rezultatelor și să fie comparabile în metaanalize cu alte studii. Un lot mic nu justifică expunerea subiecților, chiar dacă riscurile sunt minore. În cercetarea terapeutică se impune un lot nul cu placebo, echilibrat numeric iar alegerea subiecților să țină seamă de medicația primită anterior.

Metodele de investigație să fie neinvazive, fiabile, să recurgă la analize, teste și aparatură performantă care să nu expună subiecții la riscuri. Rezultatele cercetării sunt valide dacă sunt confirmate de analize statistice. În studiile epidemiologice, o exprimare procentuală a rezultatelor poate conduce la concluzii eronate dacă nu este confirmată de analize matematice. Diferența evidentă dintre valorile medii poate fi nesemnificativă statistic datorită deviației standard mari ca urmare a variațiilor individuale.

3. Selectarea cazurilor

Selectia cazurilor trebuie să fie satisfăcătoare, să răspundă strict obiectivelor cercetării pentru ca rezultatele să fie generalizabile. În protocolul de cercetare se specifică strategiile de recrutare, criteriile de înrolare, dar și criteriile de excludere. În selectarea cazurilor se are în vedere minimalizarea riscurilor și sporirea beneficiilor subiecților și societății. În principiu, loturile de studiu trebuie să fie egale numeric, similare în privința beneficiilor și inconvenientelor cooperării sociale. Cercetările terapeutice umane sunt precedate de cercetări la animale iar studiile la copil urmează după studiile la adult. Potrivit specificului terapiei, selectarea lotului ține seama de vârsta și sexul subiecților (3). Copilul este vulnerabil în cercetarea științifică, nu poate fi exclus de la beneficiile cercetării dar trebuie protejat de riscurile ei (1).

4. Relația favorabilă risc – beneficiu

Relația risc – beneficiu favorabilă presupune ca beneficiul să depășească riscul. Colegiul Regal de Pediatrie și Sănătate a Copilului din Marea Britanie (4) propune următoarele criterii de evaluare potențială a riscului: invazivitatea metodelor de investigare, incidența și severitatea prejudiciului adus de investigație, precum și existența posibilă a conflictului de interese.

Ei clasifică riscurile în cercetarea științifică ca:

- *minime*: observația, măsurătorile antropometrice, colectarea unei probe de urină sau sânge în cursul tratamentului;
- *mici*: emoțiile, punctiile venoase, administrările parenterale medicamentoase;
- *mari*: biopsiile hepatice, pulmonare, punctiile arteriale, cateterismul cardiac care se fac pentru stabilirea diagnosticului, iar cercetarea vizează tratamentul copilului (3,5).

Riscurile cercetării cuprind și excluderea pe parcurs a unor subiecți prin abandon, îmbolnăvire sau schimbarea domiciliului, care măresc costul și micșorează beneficiul.

Estimarea beneficiului potențial al cercetării are în vedere: importanța și nivelul cunoașterii problemei studiate, dacă cercetarea este în interesul subiecților și/sau al altor copii, precum și costul cercetării.

Cercetarea fundamentală neterapeutică, în care subiectul nu este beneficiarul direct ci alți copii, a fost tema unor mari controverse privind moralitatea și legalitatea ei. Ramsey a considerat „o barbarie” cercetarea la copilul normal sau bolnav care nu este în beneficiul lui. Person etichetează ilegală implicarea copilului într-o cercetare care nu interesează diagnosticul sau tratamentul său. McCornick consideră copilul ca un participant în realitatea socială, care este dator să contribuie la elucidarea unor ipoteze în cercetările cu riscuri minore (citați de 5).

O cercetare privind măsurarea dezvoltării normale a copilului, verificarea metodelor de diagnostic și martorii cu *placebo*, care nu aduce beneficii subiectului și nu prezintă riscuri este considerată etică pentru că este în beneficiul altor copii (3).

În estimarea *costului* se ține seama de numărul de persoane necesare pentru informarea, recoltarea și prelucrarea probelor, de corespondența cu familiile copiilor, de costul determinărilor de laborator și al altor mijloace de investigație, costul prelucrării statistice a rezultatelor și de costul medicației administrabile în cercetarea terapeutică (3).

Cercetarea științifică la copil este justificată dacă potențialele riscuri sunt minimalizate iar beneficiile individuale și ale societății sunt mărite. Diminuarea riscului se poate realiza prin informarea copilului pentru a-i reduce frica, aplicarea de unguente anestezice la recoltarea probelor de sânge, utilizarea metodelor moderne la determinările biochimice care necesită un volum mic de produse biologice și a aparatului performante. Aceste metode pot crește costul cercetării.

Mărirea beneficiului subiectului se realizează prin evaluarea stării de sănătate la înrolare, gratuitatea și accesibilitatea tratamentului în cercetare și accesul la unele servicii medicale conexe. Beneficiul social este de durată și apare după implementarea rezultatelor cercetării în practica pediatrică. Nu există formule de calcul a balanței risc – beneficiu deoarece riscurile și beneficiile morale nu se pot cuantifica (3,6). Balanța dintre risc și beneficiu este dinamică, necesită intervenții corectoare pe parcursul cercetării dar cu mare discernământ pentru a nu influența acuratețea rezultatelor, cum ar fi trecerea la investigații mai ieftine dar cu valoare științifică modestă sau reducerea lotului de studiu care poate modifica semnificația statistică a rezultatelor.

5. Controlul independent al cercetării

O cercetare științifică în pediatrie poate genera conflict de interese între subiecți și cercetători, între subiecți și părinții lor, între părinți și cercetători sau între membrii echipei de cercetare, care se repercutează asupra acuității cercetării. Un control spontan efectuat de specialiștii neafiliați la cercetare în situațiile cu risc precizează dacă s-a respectat protocolul privind selectarea cazurilor, investigarea și tratarea lor, dacă s-a abuzat de copii și concordanța dintre datele înregistrate în laborator și cele din fișele subiecților. Acest control poate fi efectuat de Comitetul de etică care a aprobat cercetarea și are dreptul s-o amendeze sau să o anuleze (3).

6. Consimțământul

Consimțământul sau permisiunea participării subiecților la cercetare este dat de părinți, tutori sau de copii. Obținerea consimțământului necesită o informare privind scopul studiului, metodele de investigare, riscurile și beneficiile copilului în cauză sau ale altor copii. Informarea poate fi verbală sau scrisă, necesită o adaptare a vocabularului la nivelul cultural al celui cărui i se adresează. Informarea se face cu maximă transparență privind potențialul discomfort în recoltarea probelor, descrierea procedurilor tehnice de investigare, superioritatea tratamentului și reacțiile adverse cu medicația anterioară (1,2,3,4,6).

Consimțământul se dă verbal în cercetările fără riscuri și în scris când sunt riscuri. Părinții își dau consimțământul pentru copiii sub 14 ani, care nu au maturitatea înțelegerii că studiul nu le este dăunător și pentru copiii cu dizabilități care nu pot da un consimțământ valid. Consimțământul copilului se obține când funcția lui cognitivă îi permite înțelegerea scopului cercetării și a procedurilor la care va fi supus iar înrolarea lui în lot se face voluntar (1,2,5). Copilul are dreptul de a participa activ într-o cercetare să-și expună experiența și părerile personale în deciziile care îi interesează sănătatea și viața (7). După vârsta de 7 ani copilul poate înțelege și accepta punția venoasă, chiar dacă îi produce durere, când este convins de utilitatea implicării lui în cercetare pentru a-i ameliora sănătatea. El trebuie încunoștințat asupra dreptului de a accepta, refuza sau abandona cercetarea. Asentimentul se obține prin modul de adresare, cointereseare și exclude forța sau șantajul. Copilul dacă este considerat partener în discuție prezintă interes pentru programul de cercetare și se simte flatat în postura de participant. Cercetătorul trebuie să se asigure dacă copiii au înțeles eventualele riscuri și

își asumă neplăcerile prin semnătura din consimțământ (1,2). O înrolare urmată pe parcurs de un refuz poate compromite cercetarea iar completarea lotului nu este ușoară. În programele de cercetare de durată, consimțământul părinților trebuie completat cu asentimentul copiilor ajunși la adolescență.

În cercetarea genetică studiul pornește de la un caz și se extinde la întreaga familie sau la mai multe familii, necesitând consimțământ atât de la adulți cât și de la copii (8).

Acordarea consimțământului poate genera conflict de interese între adulți și copii. În situațiile în care părinții sau tutorele legal își dau consimțământul iar copilul refuză, în funcție de situațiile individuale, se amplifică informarea copilului prin demonstrarea procedurilor tehnice. Copilul poate contesta validitatea asentimentului parental dacă argumentează cu interese pecuniare sau violență (1,7). Părinții refuză sau retrag acordarea consimțământului când paternitatea este incertă, când înțeleg greșit riscurile, nu au satisfacții materiale și dacă descoperă că în studiu s-a recurs la medicamente sau investigații dăunătoare copilului. Franck și colab. (9) consemnează drept cauze ale refuzului consimțământului părinților: insuficiența înțelegere a riscurilor datorită superficialității informării, neînțelegerii termenilor sau informațiilor contradictorii când sunt făcute de mai multe persoane. În aceste situații se impune amplificarea informațiilor.

Consimțământul cercetării științifice medicale are valoare etică și juridică.

7. Respectul față de subiecți

Cercetarea științifică necesită respect față de subiecți pe parcursul studiului care impune 5 cerințe.

Confidențialitatea protejează copilul în cursul cercetării dar și cercetarea față de concurență. Copilul are dreptul la confidențialitate și autonomie care sunt ocrotite de lege în majoritatea țărilor. În informarea necesară consimțământului trebuie să

noscute relațiile dintre părinți și copii sau dintre elevi și profesori. Unii copii doresc ca datele să nu fie divulgate părinților sau cadrelor didactice. În unele studii epidemiologice chestionarele sunt anonime (7). Identificarea unei predispoziții genetice sau psihiatrice poate stigmatiza copilul și familia. Copilul se va considera „diferit“ de colegi iar familia va mări vigilența și ocrotirea, perturbându-i ulterior calitatea vieții (8). Încunoștințarea unei predispoziții necesită moderație. Limitele confidențialității sunt relative, divulgarea completă a rezultatelor este dăunătoare la subiecții cu risc. Astfel confidențialitatea totală nu se poate garanta (10).

Permișiunea subiecților de a abandona cercetarea dacă și-au dat seama că nu prezintă interes, fără a fi penalizați.

Informarea subiecților privind apariția unor riscuri adiționale sau beneficii pe parcursul studiului.

Asigurarea tratamentului adecvat în situația apariției unor reacții adverse sau modificări ale stării clinice.

Recunoașterea contribuției subiecților la cercetarea clinică și informarea lor în acest sens (3).

IV. COMITETELE DE ETICĂ A CERCETĂRII

Protocolul de cercetare este supus aprobării Comitetului de etică din universitatea sau spitalul unde se desfășoară studiul. Membrii componenți ai acestor comitete sunt specialiști de prestigiu care au experiență în domeniul cercetării. Ei analizează protocolul de cercetare privind scopul, beneficiul și riscurile pentru ca subiecții să fie protejați, analizează cum vor fi monitorizate simptomele și cum se va interveni dacă apar evenimente nedorite. Cercetarea care angajează mai multe centre de cercetare se supune avizării comitetelor multicentrelor de cercetare care analizează toate protocoalele și se asigură că nu sunt obiecțiuni locale (4).

BIBLIOGRAFIE

1. **Diekema DS** – Conducting ethical research in pediatrics: a brief historical overview and review of pediatric regulations. *J Pediatr*, 2006, 149, S3-S11.
2. **Ungar D, Joffe S, Kodish E** – Children are not small adults: documentation of assent for research involving children. *J Pediatr*, 2006, 149, S31-S33.
3. **Emanuel EJ, Wendler D, Grady C** – What makes clinical research ethical? *JAMA*, 2000, 283, 2701-2711.
4. **Royal College of Pediatrics and Child Health** – Ethics advisory Committee. Guidelines for the ethical conduct of medical research involving children. *Arch Dis Child*, 2000, 82, 177-182.
5. **Jonsen AR** – Nontherapeutic research with children: the Ramsey versus McCormick debate. *J Pediatr*, 2006, 149, S12-S14.
6. **Tarnowski KJ, Allen DM, Mayhall C, Kelly PA** – Readability of pediatric biomedical research informed consent forms. *Pediatrics*, 1990, 85, 58-62.
7. **Cashmore J** – Ethical issues concerning consent in obtaining children's reports on their experience of violence. *Child Abuse & Neglect*, 2006, 30, 969-977.
8. **Burke W, Diekema DS** – Ethical issues arising from the participation of children in genetic research. *J Pediatr*, 2006, 149, S34-S38.
9. **Frank LS, Winter I, Oulton K** – The quality of parental consent for research with children: a prospective repeated measure self-report survey. *International Journal of Nursing Studies*, 2007, 44, 525-533.
10. **Kirk S** – Methodological and ethical issues in conducting qualitative research with children and young people: a literature review. *International Journal of Nursing Studies*, 2006, 43, 1253-1262.