



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 24 • Março 2013

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Ensaio Clínicos – Contextualização abreviada e alguns desafios

Alexandre Quintanilha

Universidade do Porto

Stephen Toulmin publicou, em 1982, um artigo ambicioso com o título provocatório *How Medicine Saved the Life of Ethics*. Um dos objetivos principais deste artigo era o de ilustrar de que forma a ética biomédica tinha conseguido voltar a dar relevância às discussões frequentemente abstratas da ética analítica e aos debates, por vezes demasiado teóricos, entre as várias escolas do pensamento ético.

Se recuarmos umas décadas, torna-se claro que foram acontecimentos que tiveram lugar durante as décadas de 30 e 40 do século passado, que sensibilizaram os governos e as sociedades para a necessidade de protocolos muito mais rigorosos sobre diversos domínios da investigação, e das suas aplicações, que tivessem impacto direto e crescente sobre os seres vivos e sobre o planeta. Não só em relação ao enorme sucesso do Projeto Manhattan nos EUA e as preocupantes previsões do perigo nuclear que daí resultaram, como também em relação à informação emergente sobre o tipo de experiências “biomédicas” que tinham sido feitas na Alemanha durante a segunda guerra mundial. Em certos casos essas experiências tinham sido iniciadas no princípio dos anos 30 e continuaram muito para além de 1945.

Foi sobretudo através do “Julgamento dos Médicos” em Nuremberga¹, na Alemanha, que se tornou público o que tinha sido feito nos campos de concentração. Experiências feitas em “indesejáveis” envolvendo, por exemplo, hipotermia para descobrir mecanismos de proteção dos soldados alemães na frente russa durante o inverno. Ou em câmaras de descompressão para medir os efeitos sobre pilotos de voos em

elevadas altitudes, ou ainda a utilização de níveis de radiação elevados ou injeção vaginal de substâncias tóxicas como métodos rápidos e eficientes de esterilização ou da interrupção da gravidez em mulheres consideradas “inferiores”. E ainda as infeções forçadas e as disseções cirúrgicas em gémeos para analisar as diferenças e as semelhanças daí resultantes. Estes relatos e a informação que se vinha a acumular sobre o que se passava em outros locais no Japão e na União Soviética, chocaram de tal maneira o mundo civilizado que levaram à publicação, em 1947, de um memorando sobre o que se considerava serem experiências médicas permissíveis, e que veio a ser conhecido como o “Código de Nuremberga”. Questões cruciais como o consentimento voluntário dos pacientes, o evitar o seu sofrimento desnecessário e a convicção razoável de que a experimentação não resultasse na sua morte ou invalidez, constituíam parte integrante desse documento. Apesar de nunca ter sido integrado nem na legislação europeia nem na americana, esse documento teve um impacto importante. A “Declaração Universal dos Direitos Humanos” adotada um ano mais tarde, em 1948, faz referência explícita a muitos dos pontos já incluídos no Código de Nuremberga.

No mesmo ano de 1948 surge a “Declaração de Genebra” aprovada pela Associação Médica Mundial que, um ano mais tarde, em 1949, aprova o “Código Internacional de Ética Médica”. Foram, no entanto, necessários mais quinze anos para que, em 1964, surgissem as primeiras recomendações claras sobre investigação biomédica envolvendo seres humanos, na primeira formulação da “Declaração de Helsínquia”.



Várias revisões significativas deste documento surgiram em 1975 em 2000 e a última em 2008. A de 1975 reforça a noção de consentimento livre e informado do paciente, introduz preocupações ambientais, assim como a do bem-estar animal (em estudos pré-clínicos) e da importância da existência de um comitê independente de monitorização.

A revisão de 2000 foi muito mais controversa, particularmente no que diz respeito a ensaios clínicos nos países em vias de desenvolvimento, insistindo de forma inequívoca sobre a necessidade dos benefícios, riscos e eficácia dos novos métodos serem sempre testados em comparação com os melhores métodos profiláticos, de diagnóstico ou de tratamento existentes na altura. E da necessidade de assegurar que todos os pacientes que tenham participado em ensaios clínicos possam vir a ter a garantia de acesso aos melhores métodos identificados no estudo. O resultado destas revisões foi o de a *U.S. Food and Drug Administration* retirar das suas orientações qualquer referência à Declaração de Helsínquia enquanto que a Diretiva Europeia sobre Ensaios Clínicos passou a fazer referência na sua revisão de 2008.

Em grande parte porque se assumia que, no mundo ocidental, e em particular nos EUA, era impossível imaginar situações semelhantes às da Alemanha, do Japão e da União Soviética dos anos 30 e 40. Só no início dos anos 70 é que o governo americano resolveu estabelecer um painel para analisar o escandaloso estudo sobre a sífilis iniciada em 1932 em Tuskegee, no Alabama. Este estudo foi denunciado em 1972 (tendo já sido denunciado no seio dos serviços de saúde seis anos antes) por Peter Buxtun, um jovem assistente social contratado pelo *US Public Health Service*. Espantosamente, as revelações, em publicações com grande visibilidade no mundo médico, de Henry Beecher (1966) e de D. Pappworth (1968) sobre a situação nos EUA e no Reino Unido no que se refere a ensaios biomédicos altamente questionáveis, tanto do ponto de vista ético como científico, tiveram um impacto relativamente reduzido. O “Final Report of the Tuskegee Syphilis Study” foi publicado em Abril de 1973; as suas conclusões eram devastadoras não só

para a classe médica em geral mas também para a visão da sociedade americana sobre si própria. Recorde-se que este mal-afamado estudo tinha como objetivo observar a progressão natural da sífilis não-tratada em 399 afro-americanos, e que foi só em 1974, quarenta e dois anos depois do seu início, que o estudo foi terminado. Não só os participantes não tinham sido informados da sua inclusão no estudo, como mesmo depois da descoberta, nos anos 40, de que a penicilina poderia curar a doença, nenhum deles foi tratado. Em numerosos casos, antes de morrerem, infetaram as suas mulheres e os filhos que entretanto nasceram. E foram necessários mais vinte e tal anos para que o presidente Bill Clinton emitisse, em 1997, um pedido formal de desculpa, em nome do governo, às vítimas.

Uma das consequências diretas da publicação desse relatório foi a criação da *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research*, comissão essa que nos quatro anos da sua existência publicou perto de uma dúzia de relatórios, o mais significativo dos quais (o último), publicado em Abril de 1979, ficou conhecido como o “Relatório Belmont”. Reconhecendo explicitamente a imoralidade do estudo sobre a sífilis de Tuskegee e fazendo múltiplas referências ao Código de Nuremberga e à Declaração de Helsínquia, este Relatório identifica os princípios éticos básicos de respeito pelas pessoas, da beneficência e da justiça que devem basear todas as deliberações éticas futuras sobre investigação que envolva pessoas. Sem fazer recomendações específicas, limita-se a salientar que o respeito pelas pessoas significa consentimento livre e informado, beneficência implica análise de benefício/risco e justiça requer equidade e imparcialidade na seleção dos participantes.

Antes do advento da internet e do mundo digital em toda a sua multiplicidade, não nos deve surpreender, que no fim dos anos 70, as questões de privacidade e de confidencialidade não tenham sido preocupações do Relatório Belmont.

Atualmente a investigação em humanos cobre uma vasta área de domínios que vão desde estudos biológicos (incluindo genéticos), psicológicos, pedagógi-



cos e sociais¹. Mas são os ensaios no domínio da bio-medicina que, pela sua diversidade e complexidade crescentes, levantam a maioria das questões éticas. A experimentação clínica, por seu lado, inclui ensaios relacionados com o tratamento, com a prevenção, com o diagnóstico e rastreio e com a qualidade e “suporte/apoio” de vida. Os ensaios para o tratamento são, no entanto, os mais frequentes.

A descoberta e subsequente pedido de concessão de patente de qualquer novo fármaco envolve estudos pré-clínicos feitos *in vitro*, ou em culturas celulares e *in vivo*, feitos em animais. O detentor da patente terá de desenvolver e comercializar o novo fármaco rapidamente de modo a poder tirar o maior proveito económico possível do seu investimento, geralmente avultado, nessa descoberta. Esse desenvolvimento envolve a resolução de várias questões. Entre elas podemos considerar as seguintes: i) formulação do veículo (que normalmente envolve a sua combinação com outros compostos, supostamente não-ativos); ii) dosagem (quantificação das doses e da duração do tratamento); iii) método de aplicação (injeção, pílula, inalação...); e segurança (identificação de efeitos secundários, riscos, contra-indicações...).

Ensaio clínico em humanos, que demonstrem inequivocamente a sua segurança e eficácia, são exigidos pelos governos antes do fármaco ser aprovado para comercialização. Estes ensaios envolvem normalmente cinco fases distintas¹.

Uma Fase 0 (zero), questionada por alguns, e que consiste em testar o novo fármaco pela-primeira-vez-em-humanos (fazendo um *by-pass* aos estudos em animais) usando doses sub-terapêuticas com o objetivo de verificar e confirmar os efeitos sobre o alvo principal, mas tentando garantir riscos mínimos para os participantes no estudo. O número de participantes nesta fase é bastante reduzido. Apesar de haver ainda pouca experiência os participantes só raramente são negativamente afetados nesta fase dos estudos.

A Fase I, normalmente envolve um grupo pequeno (várias dezenas) de voluntários saudáveis sendo que o estudo deverá ser realizado num local onde os participantes possam ser acompanhados e observados em

regime de *full-time*. O objetivo é testar não só a segurança e a tolerabilidade, mas também a farmacodinâmica (nomeadamente quais as múltiplas formas do corpo reagir ao fármaco) e a farmacocinética (a forma como o corpo metaboliza o fármaco) do novo composto. O principal obstáculo, nesta fase do estudo, é conseguir recrutar um número suficiente de voluntários saudáveis (particularmente nos países “desenvolvidos”).

A Fase II envolve um número maior de participantes (algumas centenas) e prolonga a análise da segurança iniciada na Fase I ao mesmo tempo que analisa de forma mais robusta a eficácia do novo fármaco. É durante esta fase que frequentemente o desenvolvimento de novos compostos falha, por variadíssimas razões: ou porque não atua da forma prevista, ou por demonstrar simultaneamente efeitos secundários graves.

A Fase III consiste no estudo randomizado e controlado em grupos bastante maiores (normalmente na ordem dos milhares e em vários países) de pacientes para determinar de forma estatisticamente robusta a segurança e a eficácia do composto. Nesta fase, de entre os vários grupos de participantes, a um deles é administrado um placebo (ou o tratamento correntemente aprovado, se existir). Dado o grande número de participantes envolvidos, a complexidade da análise e, em geral, a sua longa duração, esta fase envolve investimentos significativos. A utilização de placebo é também um assunto que continua a levantar grandes discussões precisamente na interface entre a ciência e a ética.

A Fase IV é normalmente a de acompanhamento e vigilância pós-comercialização do composto. Sofre muitas vezes de falta de transparência e de alguma dificuldade na interpretação dos resultados.

Como não nos deve surpreender, é longa a lista de preocupações que, na interdependência entre a ciência e a ética, determinam a autorização de ensaios clínicos na Europa. Desde questões relacionadas com a competência técnica e ética dos investigadores médicos envolvidos, a confidencialidade dos dados pessoais dos participantes e dos resultados obtidos, até à certificação dos centros onde os estudos são conduzidos, a Comissão de Ética para Ensaio Clínicos (CEIC) é o



órgão que, em Portugal, analisa em pormenor os pedidos que são apresentados pelos vários promotores. A Europa tem também vindo a atualizar regularmente as suas diretivas sobre ensaios clínicos (estando em curso uma dessas atualizações) que subsequentemente são transcritas para as legislações nacionais.

Os temas das “Boas Práticas Clínicas e/ou Científicas” ou da “Investigação Responsável”, assim como o da “Fraude, Falsificação e Plágio” poderiam certamente ser alvo de uma longa análise, e por isso não me irei alongar sobre esse aspeto importantíssimo dos ensaios.

Dois questões preocupam-me particularmente.

Uma delas tem a ver com o documento denotado como “consentimento livre e informado” que os participantes devem subscrever antes da sua inclusão em qualquer ensaio. É minha convicção, cada vez mais forte, de que, no seu formato atual, e dada a extensão e complexidade do texto, a assinatura deste documento não garante, num numero muito significativo de casos, nem uma decisão “livre” nem particularmente “informada”. Apesar dos enormes avanços no acesso a informação médica (detalhada e complexa) na Internet e no Ciber-espço, e da mais que evidente busca dessa informação pelo público em geral, muitos são certamente aqueles que preferem confiar na explicação e opinião do seu médico para decidirem se participam ou não num ensaio clínico. Esta confiança é essencial e pode ser extremamente válida, mas não ultrapassa completamente a suspeita da possibilidade da existência de interesses, mais ou menos claros, vindos dos mais variados sectores. No caso de participantes crianças ou incapazes, estas questões tornam-se ainda mais complexas. Seria extremamente bem-vindo um modelo simples, curto e conciso desse “consentimento”.

Outra questão preocupante e que também não é nova, surge na sequência de afirmações muito recentes² de Janine Clayton, diretora do *Office of Research on Women's Health at the National Institute of Health* nos EUA. Ela confirma o acumular de evidência relativamente a diferenças significativas de género no que diz respeito aos efeitos e à duração dos mesmos em relação a um número crescente de fármacos. As diferenças de género não são consistentes, e podem ir em direções opostas; o efeito de algumas, como o Verapamil (contra a pressão arterial alta) e o antibiótico eritromicina, pode ser maior nas mulheres, enquanto que elas saem de anestésias mais rapidamente (e com efeitos secundários mais frequentes) do que os homens. Outras investigadoras (Wesley Lindsay) sugerem² que estas diferenças possam estar associadas às flutuações hormonais mensais, a diferenças entre mecanismos metabólicos no fígado, no funcionamento renal ou até na concentração de enzimas gástricas. Certos compostos, por serem mais lipofílicos, permanecem no corpo das mulheres (onde os níveis de tecido gordo em geral são mais altos) durante mais tempo. Preocupante é também o facto de que a maioria dos investigadores (perto de 90%, na opinião de Kathleen Sandberg², diretora do *Centre for the Study of Sex Differences in Health, Aging and Disease at Georgetown University* em Washington DC) continuam a estudar modelos animais masculinos de doença nos estudos pré-clínicos.

Uma parte significativa do material incluído neste artigo foi condensada do excelente texto de Briggie e Mitcham¹, que recomendo pela clareza e pela forma isenta e concisa como trata do tema.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Briggie, A. e Mitcham, C. (2012) *Ethics and Science, an Introduction*, Cambridge University Press
2. Rabin, Roni Caryn (January 30, 2013) *Gender gap in drugs and drug trials*. International Herald Tribune.

Correspondência:

ALEXANDRE QUINTANILHA
e-mail: alexq@ibmc.up.pt



Alexandre Quintanilha

