

Investigação médica

A ética e a ciência precisam de dar as mãos.

Richard Cabot

Introdução

A investigação em seres humanos é uma necessidade inultrapassável no nosso estágio de conhecimento. A investigação envolve muitos aspectos, dos quais o que suscita mais problemas éticos é, sem dúvida, o relacionado com a investigação farmacológica. É pela investigação que se podem testar, por exemplo, a utilidade de certos medicamentos nunca antes utilizados em humanos ou novas aplicações para medicamentos já conhecidos. Os ensaios realizados nos animais são também indispensáveis porque permitem obter dados sobre os efeitos terapêuticos e os efeitos tóxicos dos novos fármacos, mas não são suficientes, visto que há diferenças importantes e muitas vezes ignoradas entre as espécies, não permitindo transpor directamente para as pessoas os resultados da experimentação animal. Como exemplo deste facto, menciono o caso da talidomida que não mostrou ser teratogénica nos animais, mas que provocou o desastre conhecido no fim dos anos 50 e início dos anos 60 do século XX.

A investigação médica é, porém, uma aquisição relativamente recente. Como todas as actividades, foi-se desenvolvendo progressivamente sem que houvesse qualquer regulamentação. Neste trajecto, foram detectados vários problemas relacionados com metodologias que implicavam a segurança das pessoas submetidas à investigação. Esta questão pôs-se de modo particularmente dramático quando as práticas nazis foram conhecidas. Deve dizer-se, contudo, que mesmo em países ditos democráticos, se fizeram investigações inacreditáveis, quer pelos padrões actuais, quer pelo óbvio dano que deliberadamente provocavam nos envolvidos (ver também “Limites ao princípio do respeito pela autonomia”, neste blog).

Cada ser humano deve ser considerado um fim em si mesmo e não um meio, seja qual for a circunstância. Por isso, os interesses da maioria, da comunidade ou colectivo não podem ser invocados para justificar o sacrifício de uma pessoa. Surgiram, então, os primeiros códigos que estabeleciam as regras a que deviam obedecer os ensaios clínicos e que têm vindo a evoluir adaptando-se às circunstâncias e aos novos problemas que vão surgindo.

História

A medicina surgiu provavelmente muito cedo na evolução da humanidade. Procurar ajudar um membro do grupo que ficou ferido ou doente foi uma atitude talvez desde sempre presente.

Durante milénios apareceu ligada à religião e à magia. A doença era explicada pela influência de espíritos maléficos ou como punição por um pecado cometido [1]. Esta concepção, embora afastada do pensamento médico actual, influencia ainda muitas pessoas que nela continuam a acreditar e a recorrer a práticas a ela ligadas.

No século V, AEC (Antes da Era Comum, antes e ainda hoje referida como Antes de Cristo), inserido no grande desenvolvimento do pensamento humano que se observou na Grécia e que constituiu os fundamentos da civilização ocidental, Hipócrates de Cós introduziu o conceito de que as doenças tinham causas naturais e não sobrenaturais e que por isso se podiam compreender e alterar. A observação era fundamental para Hipócrates. No entanto, a observação baseava-se apenas nos sentidos e o seu resultado era muitas vezes aceite sem crítica [2]. Por outro lado, a teoria que explicaria a origem das doenças, a teoria dos humores, adoptada mas não criada por Hipócrates, tem pouco a ver com os factos observados [2]. Esta alteração de conceitos não se traduziu num aumento significativo de eficácia dos médicos. No entanto, a teoria dos humores durou até ao fim do século XVIII.

A partir do século XVII a concepção hipocrática começou a ser posta em causa. Foi a fase em que os cadáveres começaram a ser dissecados para estudar a anatomia e depois a patologia, o que permitiu relacionar os sinais e sintomas dos doentes com as alterações orgânicas, de que

veio a resultar o método anatomoclínico de Bichat e Laenec [1]. Esta actividade era proibida, desenvolvendo-se clandestinamente durante muito tempo com o roubo de cadáveres enterrados recentemente nos cemitérios.

Além da estrutura tornou-se necessário olhar também para a função e, neste campo, Claude Bernard teve um papel fundador. Ao ter um papel fundador no campo da fisiologia, teve um papel fundador na medicina experimental. Muitas outras pedras basilares se foram colocando na estrutura do conhecimento médico neste percurso de libertação da concepção clássica que foi paralelo à evolução do pensamento científico em geral. Esta evolução tornou finalmente possível intervir eficazmente na história natural das doenças.

Hoje a medicina, embora ainda imbuída de empirismo e de práticas sem fundamento científico, é cada vez mais baseada em provas científicas, pretendendo-se atingir o que se tem designado por medicina baseada na evidência.

A ética médica

A actividade médica, pela sua natureza, cedo começou a ser objecto de reflexão ética. O “Juramento de Hipócrates”, que condensa a ética hipocrática, é o código de ética mais antigo. Na realidade, este juramento provavelmente não se deve a Hipócrates nem foi no seu tempo que foi escrito, foi-o certamente nos séculos seguintes, mas não deixa por isso de reflectir o pensamento da escola médica hipocrática [3].

A escola hipocrática não era a única existente na antiguidade, nem mesmo na Grécia. No entanto, foi a que prevaleceu e chegou até nós. O “Juramento de Hipócrates” faz ainda parte das cerimónias do final dos cursos de medicina. Das explicações avançadas para predomínio histórico do código de ética hipocrático sobre os outros está a da “compatibilidade”. Segundo esta teoria este código era o mais compatível com o cristianismo que floresceu no Império Romano e através dele se difundiu [3].

Não foi antes de 1803 que surgiu um novo código de ética escrito por Thomas Percival, *Medical Ethics: a Code of Institutes and Precepts adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons*. No entanto, este código era essencialmente hipocrático. O princípio primário é a beneficência. As acções do médico têm como objectivo o bem do doente ou o que ele entende como o bem do doente, o que traduz uma atitude paternalista.

Só depois da segunda guerra mundial e da constatação dos crimes cometidos pelos médicos nazis em nome da ciência [4], começaram a aparecer nos códigos de ética, normas que reflectiam a preocupação com os direitos individuais. O primeiro desses códigos foi o “Código de Nuremberga” de 1947. Neste código tornava-se obrigatório o “consentimento voluntário”, após informação adequada, das pessoas envolvidas em investigação científica [5]. Depois muitos outros códigos se seguiram, internacionais ou produzidos pelas associações médicas nacionais, que incluíam os direitos dos doentes, abandonando o primado do princípio da beneficência. O mais importante dos códigos internacionais é, certamente, a Declaração de Helsínquia de 1964 adoptado na 18ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial [6] e sucessivamente aperfeiçoada. A última versão da Declaração de Helsínquia foi adoptada em 2013 na 64ª Assembleia Geral da Associação Médica Mundial ocorrida em Fortaleza no Brasil [7].

A evolução dos códigos de ética, descrita atrás em traços muito largos, tem acompanhado a evolução do pensamento humano e consequentemente da medicina e da ética. Assim as preocupações com os problemas levantados pela investigação só apareceram recentemente quando a investigação científica se tornou uma realidade, tendo a descoberta das acções dos médicos nazis precipitado brutalmente a questão.

A investigação em medicina

A investigação em medicina pode ter múltiplas finalidades, sendo a investigação envolvendo fármacos apenas um aspecto. A investigação pode visar a avaliação de métodos de diagnóstico, incidir sobre métodos de prevenção das doenças, validar instrumentos de medida de certos

parâmetros biológicos, etc. Cada projecto de investigação tem como finalidade responder a uma pergunta científica. A pergunta que motiva o estudo é determinante e condiciona tudo o resto. São muito importantes também as questões éticas, o desenho do estudo, o controlo estatístico dos erros e a utilização racional dos recursos.

Os estudos podem ser realizados num só centro ou serem multicêntricos. Existem mesmo organizações que organizam e centralizam os dados de estudos multicêntricos, como a European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Estes estudos têm vantagens como a de se poderem recrutar doentes mais facilmente o que pode encurtar a duração do estudo e aumentar o tamanho da amostra; podem também permitir estudar problemas menos comuns [8]. Por outro lado, estes estudos são mais difíceis de organizar, o controlo de qualidade é também mais difícil assim como a comunicação entre os investigadores.

Algumas notas sobre o processo da investigação médica

O desenho dos estudos pode variar muito, devendo, obviamente, ser adequados à obtenção da resposta à pergunta científica formulada. Não é aqui o lugar adequado para abordar em detalhe o desenho dos ensaios clínicos. No entanto, referirei alguns elementos básicos sobre o processo de investigação por os considerar indispensáveis à compreensão das implicações éticas dos ensaios clínicos.

Nos estudos que envolvem fármacos há a questão da aleatorização, isto é, a distribuição aleatória dos doentes em dois ou mais grupos: ex., um que faz o medicamento em estudo e o tratamento padrão ou um placebo. A distribuição aleatória dos doentes é indispensável para se repartirem uniformemente eventuais factores desconhecidos que possam ter influência no resultado. Se a distribuição for feita em dupla ocultação, nem o doente nem os investigadores têm conhecimento sobre se está a tomar o fármaco em estudo ou não. A ocultação é tanto mais importante, quanto mais os resultados tiverem carácter subjectivo, como alguns efeitos tóxicos

ou a qualidade de vida. O uso de um placebo (produto inactivo) só se justifica quando não há qualquer medicamento comprovadamente eficaz para a doença em causa.

O processo por que passa um fármaco antes de ser introduzido no mercado envolve uma primeira fase em que são feitas experiências em animais, verificando-se a sua segurança, efeitos laterais e efeitos terapêuticos (a questão das experiências em animais também tem implicações éticas muito importantes que não serão abordadas aqui). Depois, se o fármaco se mostrou seguro e eficaz passa a ser estudado em humanos. Os métodos de ensaio básicos em seres humanos por que têm de passar os fármacos são os seguintes [8]:

- Estudos de Fase I – destinam-se a estudar as doses seguras e a dose máxima tolerada para o novo fármaco e determinar os locais, a extensão e a duração da toxicidade.
- Estudos de Fase II – nestes estudos pretende-se determinar se é suficientemente eficaz para passar à fase seguinte.
- Estudos de Fase III – nesta fase o fármaco, isoladamente ou integrado num grupo de fármacos, como sucede quase sempre em oncologia, é comparado com o tratamento padrão ou com um placebo. Nesta fase a aleatorização é indispensável.

Consentimento

O consentimento livre e esclarecido é uma exigência para qualquer intervenção no domínio da saúde. No entanto, neste texto apenas me referirei aos aspectos que dizem respeito à investigação.

Como foi dito acima, o Código de Nuremberga estabeleceu pela primeira vez a obrigatoriedade do consentimento informado na investigação em seres humanos. Nele se declarava que “o consentimento voluntário do sujeito é absolutamente essencial” [5]. A Declaração de Helsínquia de 1964, da Associação Médica Mundial, afirma que a investigação “sem fins terapêuticos” não pode fazer-se se a pessoa não der o seu consentimento livre após ter sido informada; mas quanto à investigação clínica com um fim terapêutico, refere que o médico deve obter o

consentimento, após informação completa, “se isso for de todo possível, consistente com a psicologia do doente” [6]. Isto deixa uma grande margem de manobra ao médico, revelando ainda uma atitude paternalista. Esta restrição à informação foi largamente utilizada pelos investigadores para recrutar doentes para os seus projectos de investigação. Foram cometidos muitos abusos e nos Estados Unidos foram mesmo denunciados vários casos, no final dos anos 60, o que levou a uma mudança de atitude por parte dos médicos que começaram a utilizar o consentimento escrito na investigação médica [9]. Progressivamente, os códigos de ética foram-se tornando mais rigorosos na defesa dos direitos dos doentes envolvidos em investigação. Os códigos estabelecem também as condições em que a investigação em pessoas se deve fazer, não bastando o consentimento do doente para tornar legítima a investigação.

Em Portugal está em vigor a “Convenção para a Protecção dos Direitos do Homem da Dignidade do Ser Humano Face às Aplicações da Biologia e da Medicina: Convenção sobre os Direitos do Homem e a Biomedicina”. Esta convenção foi assinada pelos Estados membros do Conselho da Europa, a Comunidade Europeia e outros Estados e o seu texto foi publicado no Diário da República – I Série –A, nº 2 de 03 de Janeiro de 2001. No seu artigo 16º afirma-se que uma investigação sobre uma pessoa só pode realizar-se se não houver um método alternativo à investigação sobre seres humanos, de eficácia comprovada, se os riscos em que a pessoa possa incorrer não forem desproporcionados em relação aos potenciais benefícios da investigação e se o projecto de investigação tiver sido aprovado, após análise independente, sobre a sua pertinência científica e a sua aceitabilidade no plano ético. Só depois é que o processo pode passar a outra fase em que se põe a questão da informação e do consentimento do doente.

O consentimento informado exige, obviamente, que o doente disponha de informação suficiente para decidir. Assim, o investigador deve fornecer ao candidato à participação no ensaio uma informação, por escrito, normalizada que contenha as seguintes informações [10]:

- Finalidade do ensaio – qual o seu interesse científico e o interesse terapêutico, se existir, em comparação com os tratamentos existentes.
- Riscos – Os riscos que o doente corre e os efeitos laterais conhecidos do novo medicamento, assim como os riscos do tratamento alternativo. Só aplicável se houver fármacos envolvidos.
- Metodologia – o método utilizado no ensaio deve ser explicado ao doente. Por exemplo, se o ensaio for aleatorizado e com dupla ocultação o doente deve compreender que não pode saber que toma o medicamento a ser ensaiado ou o tratamento alternativo; ou, se o ensaio envolver um placebo, deve saber que pode estar a usar um produto inactivo.
- Questões práticas – a duração do ensaio, os exames a realizar, as deslocações ao hospital, as hospitalizações, etc.
- Possibilidade de recusa – o doente deve ser informado que tem o direito de não querer participar na investigação sem que isso acarrete qualquer prejuízo no modo como será tratado pelos profissionais de saúde, sendo tratado do modo padrão. Deve também saber que mesmo que aceite participar pode sair em qualquer altura sem ter de dar qualquer explicação, sem que isso afecte os seus direitos como doente.

Além do processo normalizado e escrito de informação aos doentes, os investigadores devem estar à disposição dos doentes para prestarem todos os esclarecimentos adicionais que estes solicitem para que o consentimento seja efectivamente informado, livre e esclarecido.

Quando se trata de investigar em pessoas sem capacidade para consentir, o artigo 17º da Convenção referida estabelece, além das condições gerais já indicadas, que:

- É necessário que o resultado da investigação comporte um benefício real e directo para a sua saúde e que a investigação não possa ser efectuada com eficácia comparável em pessoas capazes de nela consentirem;

- O indivíduo não tenha, de qualquer modo, manifestado a sua oposição;
- A autorização tem de ser dada pelo seu representante, por uma autoridade ou de uma pessoa ou instância designada pela lei.

Só excepcionalmente se admite que não haja um benefício directo para um doente nesta situação, como quando a finalidade da investigação seja contribuir para a obtenção de resultados que possam permitir um benefício para outros doentes com características semelhantes, desde que represente um risco mínimo e um esforço mínimo para o doente.

Conflito de interesses

A evolução da prática médica depende em grande parte do desenvolvimento de novos fármacos pela indústria farmacêutica. Essas moléculas para poderem vir a ser utilizadas como medicamentos têm de percorrer o percurso já descrito acima. Quando nesse processo se passa à fase dos ensaios humanos é necessário que os médicos participem. Assim, os médicos investigadores são solicitados pelos “laboratórios” para testarem as suas moléculas. Estes podem ser pagos para realizarem esse trabalho, o que é perfeitamente legal (Lei n.º 21/2014, de 16 de abril – artigo 13º). Exige-se-lhes, porém, que mantenham uma atitude isenta e que, portanto, na condução do estudo não introduzam desvios que de qualquer modo conduzam a resultados que favoreçam os interesses do “laboratório”. Se os desvios acontecerem, automaticamente, os doentes que possam vir a usar o medicamento com base em resultados enviesados serão prejudicados e a sociedade em geral, que terá de pagar por um mau serviço. O conflito de interesses, neste caso, é relativo aos interesses da empresa que patrocina o estudo e os interesses da ciência e da população.

Como está expresso na versão da Declaração de Helsínquia de 2000 [7] a informação que diz respeito a financiamento, patrocínio, filiação institucional, outros conflitos de interesse potenciais

e incentivos devem ser submetidos à consideração da comissão de ética. Muitas revistas internacionais, sobretudo americanas, exigem que sejam declarados eventuais conflitos de interesses que possam existir.

Comissões de ética

As comissões de ética têm funções muito diversas, mas aqui só serão referidos os aspectos ligados à investigação. As comissões de ética de investigação nasceram nos Estados Unidos como resposta a uma série de escândalos devidos a experiências que colocaram em grave risco os doentes. Assim, em 1966 o National Institute of Health propôs a revisão dos protocolos de investigação por uma comissão [11]. Actualmente, não é possível publicar um trabalho de investigação numa revista internacional se não se declarar que o estudo foi aprovado por uma comissão de ética. Portanto, a revisão de um projecto de investigação por uma comissão de ética é indispensável para que o referido projecto se realize.

A composição das comissões de ética é muito variável, mas o seu denominador comum é a multidisciplinaridade. Estas comissões são compostas por médicos, enfermeiros, juristas, teólogos, psicólogos, etc., e por vezes também por membros da comunidade sem qualquer qualificação específica. Em Portugal o Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro, estabelece que a composição das comissões de ética para a saúde deve ser de um número ímpar de membros, que não pode ser inferior a cinco nem superior a onze. Pelo menos, dois elementos devem ser externos à instituição em que a comissão de ética se integra, sendo um destes membros recrutado da comunidade, de forma a garantir os valores culturais e morais da comunidade.

As funções das comissões de ética no que se refere aos protocolos de investigação estão também definidas na lei portuguesa pela Lei n.º 21/2014, de 16 de abril e pelo Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de Outubro.

A investigação em cuidados paliativos como exemplo de uma população com problemas particulares

Em algumas populações há questões particulares que se levantam, algumas delas reais outras com fundamentos frágeis. Um exemplo de uma população com problemas particulares é a dos doentes com doenças crónicas avançadas.

As questões éticas mais importantes são as relacionadas com a finalidade da investigação, a vulnerabilidade da população objecto de investigação, a competência dos doentes para decidir, o consentimento informado numa situação de instabilidade e a eventual idade avançada e estado de fragilidade física [12]:

- Finalidade. Como se disse atrás, a investigação pode ter finalidades diversas, não se limitando à investigação envolvendo fármacos. A investigação sobre questões relacionadas com a qualidade de vida, por exemplo, tem pouca probabilidade de causar qualquer dano. Mas mesmo quando envolvem fármacos podem ser aceitáveis desde que as boas regras se cumpram. No entanto, participar em estudos de fase I, será difícil de justificar nesta população (ver “Ensaio clínico de fase 1 e os cuidados paliativos” neste blog).
- Vulnerabilidade. Os doentes envolvidos em cuidados paliativos estão, sem dúvida, numa situação vulnerável. Podem sentir-se particularmente dependentes dos profissionais de saúde. No entanto, estes doentes estão vivos e, como tal, deve-lhes ser dada a oportunidade de tomar decisões e de participar em actividades que podem até dar sentido à sua vida, numa situação em que por vezes se sentem inúteis e questionam o sentido da sua existência. Excluir liminarmente estes doentes da possibilidade de participarem em investigação é uma atitude paternalista que colide com a autonomia dos doentes.
- Competência. As alterações cognitivas são frequentes nestes doentes, sobretudo nas fases mais avançadas [13]. Muitas vezes essas alterações não são detectadas pelos profissionais de saúde [14]. Por isso, é necessário avaliar formalmente a função cognitiva dos doentes

para que o consentimento informado tenha significado. Para este fim, existem muitos instrumentos de avaliação validados que é essencial usar no início do estudo e, dada a instabilidade clínica destes doentes, durante o estudo.

- Consentimento. A instabilidade clínica dos doentes em cuidados paliativos justifica também que o consentimento inicial deva ser re-equacionado à medida que o estudo se desenvolve.
- A idade avançada e a debilidade física. Estes aspectos levam muitas vezes a não considerar alguns doentes para incluir em protocolos de investigação. No entanto, estes doentes têm problemas específicos que não podem ser estudados doutro modo.

Assim, muitos doentes em cuidados paliativos podem e devem ser considerados para investigação, embora com atenção à sua situação particular e aos condicionalismos específicos do seu estado.

Conclusão

A actual medicina, que se quer cada vez mais científica, exige investigação envolvendo pessoas. No entanto, os direitos dos doentes e a sua autonomia devem ser respeitados de acordo com a lei e as convenções nacionais e internacionais. A revisão independente dos projectos de investigação, nomeadamente, pelas comissões de ética, o rigor e a clareza dos textos explicativos para o consentimento, a revelação de eventuais conflitos de interesses, resultam da evolução do pensamento médico e da consciencialização pela sociedade dos direitos dos doentes e da constatação dos abusos cometidos. Todos esses elementos são importantes, mas nada pode substituir a consciência do investigador, porque sempre será possível exercer influência sobre as decisões dos doentes visto que muitos se sentem numa situação de dependência.

Referências

1. Tubiana M. História da medicina e do pensamento médico. Lisboa. Editorial Teorema, Lda. 1995:7-17.
2. Tubiana M. História da medicina e do pensamento médico. Lisboa. Editorial Teorema, Lda. 1995:21-62.
3. Neves MP. Repensar a ética hipocrática. Cadernos de Bioética 2001;AnoXI,nº26:5-20.
4. Caplan AL. Quando a medicina enlouqueceu: a bioética e o holocausto. Lisboa. Instituto Piaget 1997.
5. Nuremberg Code. <http://www.nihtraining.com/ohsrsite/guidelines/nuremberg.html>
6. Declaration of Helsinki: recommendations guiding doctors in clinical research. Adopted by the 18th World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964.
7. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (consultado em 10/07/2021).
8. Piantadosi S. Principles of clinical trial design. Semin Oncol 1988;15:423-433.
9. Fagot-Largeault A. Experimentação no Homem. Em Hottois G, Parizeau MH (eds): Dicionário de bioética. Lisboa, Instituto Piaget, 1998;247-256.
10. Parizeau MH. Consentimento. Em Hottois G, Parizeau MH (eds): Dicionário de bioética. Lisboa, Instituto Piaget, 1998;88-96.
11. Parizeau MH. Comissões de ética. Em Hottois G, Parizeau MH (eds): Dicionário de bioética. Lisboa, Instituto Piaget, 1998;81-88.
12. Roy DJ, MacDonald N. Ethical issues in palliative care. In Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (eds): Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford, Oxford University Press, 2nd ed, 1998, pp. 97-138.
13. Ferraz Gonçalves J, Alvarenga M, Silva A. The last 48 hours of life in a Portuguese Palliative Care Unit: does it differ from elsewhere? J Palliat Med 2003 (in press).

14. Bruera E, Spachynski K, MacEachern T, Hanson J. Cognitive failure in cancer patients in clinical trials. *Lancet* 1993;341:247-248.