

ENSAIOS CLÍNICOS

Vulnerabilidade e Relativismo Ético

CRISTINA LIMA

Serviço do Medicina I. Hospital de Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

A pesquisa em seres humanos constitui um capítulo importante da ética médica. Nos últimos anos, a investigação passou a ser dirigida por empresas que, trabalhando em função do lucro têm que garantir a aplicação e comercialização dos resultados. Este novo modelo de investigação, tem gerado conflitos de interesses nas relações médico-doente, pesquisador-pesquisado. A inevitável polémica e reacção mediática, têm levado ao desvio destes ensaios de desenho polémico para regiões do globo onde a vulnerabilidade das populações continua a permitir a sua realização.

Neste artigo é dada uma perspectiva histórica da experimentação em seres humanos e das condições que levaram à sua regulamentação, desde o *Código de Nuremberga*, seguindo-se a *Declaração de Helsínquia* nas suas diferentes versões e o *Belmont Report*, que regulam e defendem o experimentado de acordo com a ética principalista em vigor na medicina ocidental.

Em seguida são revistas as tentativas de alteração da regulamentação internacional em vigor, de forma a permitir a reintrodução de ensaios clínicos com placebo – que desde 1996 só é permitido em estudos onde métodos diagnósticos ou terapêuticos não existem – em populações que à partida não têm acesso a tratamento, conduzindo à recente questão conhecida como a questão do *duplo padrão*, posição defendida por várias entidades oficiais e investigadores.

Conclui-se que será prudente permitir às comissões de ética locais aprovar desvios às normas pré estabelecidas se tal for necessário para resolver questões de saúde urgentes do país, mas que é inaceitável que esta urgência seja usada como razão para diminuir os requisitos éticos na condução de ensaios clínicos. Conclui-se ainda que a verdadeira urgência é na realidade disponibilizar os produtos eficazes que já existem, a todos os que dela necessitam, e que a aceitação de um relativismo ético pode resultar na exploração das populações vulneráveis do terceiro mundo para programas de pesquisa que não podem ser realizados nos países patrocinadores por restrições de carácter ético impostas pelas normas vigentes internacionalmente e nos países de origem.

Palavras-chave: Ética médica; Ensaaios clínicos; Investigação médica

SUMMARY

CLINICAL TRIALS

VULNERABILITY AND ETHICAL RELATIVISM

Research in human beings is an important chapter of medical ethics. In recent years, investigation has been taken over by profit driven corporations that must guarantee the medical and commercial application of results.

This new model of investigation has generated conflicts of interest in doctor-patient, researcher-subject relationship. The inevitable debate and media reaction has led.

These trials of controversial design to regions of the globe where the vulnerability of the populations continues to allow their undertaking.

This article includes a historical perspective on experimentation in human beings and the conditions that led to its regulation: the *Nuremberg CODE*, followed by the *Helsinki Declaration* in its different versions, and the *Belmont Report*, that defend the subject according to the ethic of principles used in western medicine.

There is then a review of the attempts to change international regulation to reintroduce clinical trials with placebo – which since 1996 is only permitted where there are no therapeutic or diagnostic methods - on populations that would otherwise have no access to treatment. This then leads on to the issue of *double standards* in medical investigation defended by many investigators and some official entities.

The article concludes that it may be prudent to allow local ethical commissions to approve deviation from the established norm if such is necessary to resolve urgent questions of health in the country, but it is unacceptable that any such emergency is used as a reason to reduce the ethical prerequisites, in clinical trials. It also concludes that true urgency is in making available to all who need it the effective products already in existence. Furthermore, that the acceptance of ethical relativism can result in the exploitation of vulnerable third world populations for research programmes that cannot be undertaken in their sponsoring countries due to the ethical restrictions in place.

Key-words: Medical Ethics; Clinical Trials; Clinical Research

INTRODUÇÃO

A pesquisa em seres humanos que foi uma das causas desencadeantes da bioética como actividade autónoma, continua a constituir um capítulo importante da ética médica, com recrudescimento nos últimos anos, provocado por ensaios clínicos de desenho polémico com consequente reacção pública e mediática.

A causa parece estar na transformação do modelo de investigação, que já não pertence ao cientista isolado, que investiga pelo prazer do próprio conhecimento, mas que exige agora grandes equipas, grandes laboratórios e grandes subsídios. Há extraordinária competição financeira com formação de empresas específicas que pretendem garantir um lugar prioritário na aplicação e comercialização dos resultados. As empresas trabalhando em função do lucro, orientam desde logo o que se vai investigar e em função disso, a quem vai servir a investigação, com a multiplicação de ensaios a tornar difícil o seu controlo.

É consensual que o cerne da questão é a gestão industrial da pesquisa científica, que dita as regras aos investigadores gerando conflitos de interesses nas relações médico – doente, pesquisador – sujeito da pesquisa.

A polémica desencadeada provocou um controlo mais apertado com desvio dos ensaios para regiões onde a elevada vulnerabilidade das populações tem permitido a realização destes.

Perspectiva histórica

A história da experimentação em seres humanos pode ser dividida em duas pela segunda guerra mundial.

Antes de 1933, há numerosos relatórios publicados descrevendo por exemplo a inoculação de *gonococcus* na uretra de mulheres saudáveis, ou a inoculação de *gonococcus* e *micobacterium tuberculosis* nos olhos de recém nascidos para estudar a história natural destas doenças¹. As justificações dadas pelos diferentes experimentadores para o reconhecido mal causado às vítimas da experimentação variavam desde, ser a experimentação um mal menor do indivíduo face ao benefício da humanidade², até à dificuldade económica para sustentar animais de laboratório para experimentar vacinas de varíola, sendo preferível para isso utilizar crianças³.

Durante a segunda grande guerra na Alemanha nazi de forma disseminada, mas em particular nos campos de concentração, a investigação em seres humanos atingiu o pico em maldade e quantidade.

Em resposta à experimentação nazi, surgiu o *Código de Nuremberg*⁴ em 1947, que regulamenta a experimentação em seres humanos. A primeira frase do seu primeiro item diz que *O consentimento voluntário do ser humano é absolutamente essencial*. Seguem-se nove itens, que fundamentalmente protegem o experimentado do sofrimento e do risco desnecessário.

Em 1964 foi aprovada pela Associação Médica

Mundial a *Declaração de Helsínquia*⁵ (DH) que sucedeu ao *Código de Nuremberga*. Sem estatuto jurídico, é considerada e reconhecida como código de conduta para toda a investigação médica e têm exercido extraordinária influência na prática médica e científica em todo o mundo. Nela são consagrados o princípio do consentimento informado por parte dos doentes e participantes em ensaios clínicos e a prevalência da beneficência do indivíduo sobre o bem comum ou da ciência. Também passa a ser obrigatório a execução do projecto de investigação que deverá ser aprovado por uma comissão de ética *independente*.

Contudo a experimentação continuou a violar os princípios éticos já definidos sendo frequentemente citados os casos da inoculação cirúrgica de tecido de neoplasia da mama em mulheres sadias, em 1963 no Jewish Chronic Disease Hospital, em Brooklyn, ou o estudo da sífilis de Tuskegee Institute de Alabama, que se iniciou em 1932 e só terminou por ordem judicial em 1972. Neste estudo, quatrocentos homens negros com sífilis foram deixados sem tratamento para estudar a história natural da doença. Os participantes pensavam que estavam a receber tratamento do serviço de saúde pública, e, quando em 1940 a penicilina começou a ser usada com eficácia no tratamento da sífilis, os indivíduos do estudo continuaram a não receber tratamento. Estes homens foram isentados do serviço militar obrigatório para que não se corresse o risco de receberem tratamento dado por outros médicos ao serviço do exército⁶.

Depois de Tuskegee foi criada nos EUA a *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research* que em 1979 finalizou o *Belmont Report*⁷, compatível com a DH, enunciando os princípios éticos básicos – autonomia, beneficência e justiça distributiva – que deveriam nortear a conduta na pesquisa com seres humanos. As aplicações dos princípios enunciados correspondem na prática ao consentimento informado do sujeito, à avaliação da relação risco benefício para o sujeito e à justiça na selecção dos indivíduos objecto do estudo.

Estes novos padrões estenderam-se da experimentação à prática clínica, consagrando oficialmente nos Estados Unidos da América a doutrina bioética principalista.

Na versão da *Declaração de Helsínquia* revista em 1996, era *garantido a todos os doentes participando num estudo médico, o melhor método comprovado de diagnóstico e terapêutica – incluindo os*

*doentes do grupo de controlo, se houvesse. O uso de placebo era permitido apenas em estudos onde métodos diagnósticos ou terapêuticos não existiam*⁸.

Convém aqui referir que desde o primeiro ensaio com placebo em 1931, em que se comparava a sanocrisina à água destilada para o tratamento da tuberculose, que a sua utilização é contestada. Os apologistas do uso de placebo argumentam que o seu efeito é muitas vezes superior ao efeito de um medicamento que se pensava eficaz. Contra o uso de placebo, estão os que argumentam com o sofrimento dos participantes e com a possibilidade de consequências adversas, permanentes ou não. Argumentam ainda que o objectivo dum ensaio quando já existe tratamento eficaz, é encontrar um tratamento superior e por isso o grupo controlo deverá ser o do tratamento activo.

Se até recentemente os objectos de pesquisa, eram fundamentalmente as doenças que afligem o mundo desenvolvido como a obesidade e a hipercolesterolemia, actualmente, a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), sendo uma pandemia veio alterar a panorâmica internacional no que respeita às possibilidades de investigação. Desde então que a Associação Médica Mundial (AMM) tem sido pressionada para alterar a DH com vista a permitir a reintrodução de ensaios clínicos com placebo em populações que à partida não têm acesso a tratamento, conduzindo à recente questão conhecida como a questão do *duplo padrão*⁹.

Declaração de Helsínquia e o duplo padrão

Em 1994 foram publicados no *New England Journal of Medicine* os resultados do estudo *AIDS Clinical Trial Group Study 076 (ACTG 076)*¹⁰, o primeiro estudo randomizado, realizado nos Estados Unidos e França que provou que, a administração a grávidas infectadas com VIH, de zidovudina via oral durante a gravidez e via intra venosa durante o parto, reduzia a incidência de nascidos infectados para dois terços. Ou seja, este regime terapêutico permitia salvar a vida a uma em cada sete crianças nascidas de mães VIH positivas. Por causa dos resultados o estudo foi terminado ao fim de dois meses aquando da primeira análise e o regime terapêutico recomendado a todas as grávidas não expostas previamente à zidovudina. Esta redução da transmissão perinatal de VIH mostrou ser superior a cinquenta por cento após o início da sua aplicação generalizada¹¹⁻¹³.

Os elevados custos do ACTG 076 tornavam-no inaplicável nos países pobres da Ásia e África Aus-

tral, sendo desejável um regime de eficácia comparada, mas mais barato para todos os países. Por isso, entre 1994 e 1997, dezoito estudos foram iniciados para testar a prevenção da transmissão perinatal de VIH. Em dois deles feitos nos EU, todas as mulheres envolvidas no estudo tiveram acesso a terapêutica antiretroviral. Os restantes dezasseis estudos foram realizados na Costa do Marfim, Uganda, Tanzânia, África do Sul, Malawi, Tailândia, Etiópia, Burkina Faso, Zimbábwe, Kénia e República Dominicana. Nove deles foram financiados pelo governo dos Estados Unidos através do *Center of Disease Control* (CDC) ou do *National Institute of Health* (NIH), quatro por outros governos e um pelo programa de SIDA das Nações Unidas. Em quinze, parte ou a totalidade dos doentes não recebeu tratamento antiretroviral. Todos eles violaram as recentes recomendações a respeito dos estudos realizados em países em desenvolvimento, que dizem que os padrões éticos a aplicar deverão ser iguais aos utilizados se a pesquisa se realizasse no país patrocinador¹⁴. O décimo sexto estudo realizado na Tailândia comparou três regimes curtos de zidovudina com um regime igual ao usado no estudo ACTG 076. O NHI, patrocinador do estudo pressionou repetidamente o investigador para que este fosse redesenhado com um braço placebo¹⁵.

Estão publicados vários estudos realizados em países em vias de desenvolvimento que não poderiam nunca ter sido realizados no país de origem dos investigadores por não cumprirem as normas legais derivadas dos princípios éticos da DH, a saber, um ensaio realizado no Uganda comparando vários regimes de profilaxia da tuberculose em indivíduos infectados com o VIH, com teste da tuberculina positivo¹⁶ com grupo placebo, contrariando as recomendações existentes à data nos EU para tratar profilacticamente todos os VIH positivos com teste de tuberculina positivo.

À semelhança de Tuskegee, num estudo realizado no Uganda e, desenhado para determinar se as doenças sexualmente transmissíveis tais como a sífilis e a gonorreia aumentavam a infecção a VIH¹⁷, durante cerca de trinta meses, várias centenas de pessoas foram observadas e não tratadas para o VIH. E ainda, dos doentes com outras doenças sexualmente transmissíveis, metade deles foi tratada com antibioterapia enquanto que a outra metade, findo o estudo foi referenciada aos serviços de saúde locais para eventual tratamento, contrariamente ao que se passaria nos países desenvolvidos onde todos os doentes teriam recebido tratamento, enunciando claramente padrões éti-

cos diferentes dos usados nos países desenvolvidos.

O argumento usado para o desvio das normas internacionalmente aceites relativamente ao tratamento dos doentes que participaram no estudo foi que *as drogas antiretrovirais não estão disponíveis no Uganda rural. Consequentemente os níveis de HIV RNA, não foram influenciados pelo uso de drogas antiretrovirais*¹⁸.

Muitos acreditam que diferentes padrões de ética se justificam não só pelas condições económicas locais, mas pela especial relevância que os estudos têm para as regiões onde são conduzidos. Assim a pesquisa relacionada com a infecção VIH pode ser justificada pela extraordinária devastação causada pela epidemia na África Austral. Mas, nesse caso, que interesse terá para essa população saber que o risco de infecção se correlaciona com a carga viral, se não há possibilidade de a diminuir na ausência de tratamento? Ou seja, a condição que justificou a realização deste estudo no Uganda – a falta de tratamento – invalida a necessidade do estudo. Mais uma vez, os resultados do estudo serão úteis e aplicáveis no mundo desenvolvido.

Em 2001, foi apresentado à Food and Drug Administration (FDA) um projecto para um novo estudo multicêntrico a realizar na América Latina, para testar um novo *surfactant*, droga usada em recém nascidos com síndrome de distress respiratório, situação frequentemente fatal quando não tratada. No desenho do estudo, havia três braços: um com *surfactant* existente no mercado, um braço com a nova droga e outro com placebo¹⁹. O braço placebo teve que ser retirado do estudo por não ser admissível numa situação potencialmente mortal.

Não estando acessível aos recém nascidos desses países o *surfactant* usado nos EU, a existência de um grupo placebo não diminuiria os cuidados de saúde habitualmente disponíveis no país, mas por isso mesmo é de supor que a nova droga a testar não viesse a beneficiar os habitantes daquela região. Por outro lado, as crianças que iriam participar no estudo sem pertencerem ao grupo placebo iriam beneficiar com o tratamento a que de outra forma não teriam acesso.

Deverão os nossos padrões de ética em pesquisa depender do local onde ela é efectuada?

Várias entidades oficiais e investigadores defendem o uso de placebo nos países em desenvolvimento, alegando que *os indivíduos são tratados de acordo com o padrão de cuidado do seu país, ou seja nada*. A aceitação de um padrão de tratamento diferente do usado no país patrocinador de um estudo

resulta num *duplo padrão ético em pesquisa*.

Esta é a base da proposta de alteração da DH apresentada oficialmente à AMM em 1999. Relativamente ao acesso a cuidados médicos, propunha-se a seguinte redacção: ***Em qualquer protocolo biomédico de pesquisa, a todo o participante, incluindo os do grupo controlo, se houver, deverá ser assegurado o acesso ao melhor método de diagnóstico profilático ou terapêutico que em qualquer outra situação teria ao seu dispor***²⁰. Excluía-se portanto a necessidade de fornecer a terapêutica mais eficaz. Propunha-se ainda alterar o artigo referente à possibilidade de usar placebo, que até então só era permitido quando não havia tratamento provado eficaz, para: ***quando o resultado não for a morte ou a incapacidade, placebo ou outros controlos sem tratamento poderão ser usados***.

As alterações propostas não foram aceites. Alargou-se a discussão e em 2000 em Edimburgo nova versão foi aprovada, mantendo o acesso aos melhores métodos de terapêutica comprovados e também as restrições à utilização de placebo. Pela primeira vez, em 2000, se assegura que no final do estudo todos os doentes devem continuar a ter acesso aos melhores métodos de tratamento identificados pelo estudo.

Em 2003 em Helsínquia, a DH foi novamente discutida, mas manteve o texto de 2000²¹.

CONCLUSÃO

Desde Nuremberga, que a ética biomédica é principalista. Assiste-se agora a uma nítida tendência para uma ética utilitarista.

Nos países em vias de desenvolvimento, os hábitos culturais, a pobreza da população e a existência de regimes políticos autoritários são factores que concorrem para inviabilizar o cumprimento de todos os requisitos previstos na DH. Por outro lado sendo a preocupação ética fundamental nessas regiões o acesso aos cuidados de saúde, é apreciada a investigação vinda do exterior pelos magros recursos que trás. Ainda assim, as directivas de Helsínquia relativamente ao grupo controlo deverão ser o padrão usado para desenhar ensaios. Parece contudo prudente permitir às comissões de ética a aprovação de desvios a este padrão se for necessário para resolver questões de saúde urgentes do país.

Há sem dúvida uma necessidade urgente de medicamentos eficazes para controlar a pandemia de sida, mas é inaceitável que esta urgência tenha sido usada como razão para diminuir os requisitos éticos na condução de ensaios clínicos. A verdadeira urgência é na

realidade disponibilizar os produtos eficazes que já existem, a todos os que dela necessitem.

A aceitação de um relativismo ético pode resultar na exploração das populações vulneráveis do terceiro mundo para programas de pesquisa que não podem ser realizados nos países patrocinadores por restrições de carácter ético impostas pelas normas vigentes internacionalmente e nos países de origem.

Parafraseando Marcia Angell, ***os ensaios clínicos tornaram-se um grande negócio, e para sobreviver é preciso trabalhar depressa e com um mínimo de obstáculos. Parece que não estamos muito longe de Tuskegee***²². A resposta à inegável crise moral nos ensaios clínicos não pode ser senão a educação bioética de todos os envolvidos: patrocinadores, investigadores, doentes, público em geral, profissionais de saúde.

BIBLIOGRAFIA

1. VERESSEYEV V: *The Memoirs of a Physician* (Lindle S., trans.), Alfred A Knopf, Nova Iorque 1916;332-366, (citado por Arthur L. Caplan, *Quando a medicina enlouqueceu. A bioética e o Holocausto*. Lisboa - Ed. Instituto Piaget 1992; 260).
2. HUBBENET HV: Observations and experiments in syphilis, *Medical Military J.* 1968;.(part. 77): p.423 (citado por Arthur L Caplan, *Quando a medicina enlouqueceu. A bioética e o Holocausto* Lisboa Ed. Instituto Piaget 1992;261)
3. The American Humane Association: *Concerning Human Vivisection – A Controversy* 1901 (citado por Arthur L Caplan, *Quando a medicina enlouqueceu. A bioética e o Holocausto*. Lisboa, Ed. Instituto Piaget 1992;261).
4. SGRECCIA E: *Manual de Bioética. Fundamentos e ética biomédica*, Volume I. S. Paulo, Brasil. Ed. Loyola 1996;p. 563
5. NEVES MCP: *Comissões de ética. Das bases teóricas à actividade cotidiana*, 2ª ed. revista e aumentada, Coimbra s. d., p. 510
6. CAPLAN AL: *Quando a medicina enlouqueceu. A bioética e o Holocausto*, Lisboa Ed. Instituto Piaget, 1992; 272-273
7. <http://ohrp.osophs.dhhs.gov/humansubjects/guidance/belmont.htm#xethical>, (acedido em 5/7/2004).
8. GRECO DB: Poder e injustiça na pesquisa envolvendo seres humanos» in Volnei Garrafa, Leo Pessini, *Bioética Poder e Injustiça*. S. Paulo, Brasil. Ed. Loyola 2003;258-269
9. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Somerset West, South Africa, 1996; Edimburgh, Scotland, 2000. [www.wma.net], (acedido em 5/7/2004).
10. CONNOR EM, SPERLING RS, GELBER R et al: Reduction of maternal – infant transmission of human immunodeficiency virus tipe 1 with zidovudine treatment. *New Engl J Med* 1994; 331: 1173 – 1180.
11. COOPER E, DIAZ C, PITT J et al: Impact of ACTG 076: use of zidovudine during pregnancy and changes in the rate of HIV vertical transmission. *In program and abstracts of the*

Third Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington, D.C., January 28-February 1, 1996. Washington D.C.: Infectious diseases Society of America 1996;57

12. SIMONDS RJ, NESHEIM S, MATHESON P et al: Declining mother to child HIV transmission following perinatal ZDV recommendations. Presented at the 11th International Conference on AIDS. Vancouver, Canada. July 1996;7-12 (Abstract)
13. SCARLATTI G. Paediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348:863-868
14. World Health Organization. International ethical guidelines for biomedical research involving human subjects. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences 1993
15. LURIE P, WOLFE SM: Unethical trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. *N Engl J Med* 1997;337:853-856
16. WHALEN CC, JOHNSON JL, OKWERA A et al: A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Uganda adults infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 801-808
17. WAWER MJ, SEWANKAMBO NK, SERWADDA D et al: Control of sexually transmitted diseases for AIDS prevention in Uganda: a randomized community trial. *Lancet* 1999; 353: 525-535
18. QUINN TC, WARWER MJ, SEWANKAMBO N et al: Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 2000; 342: 921-929
19. FLAHERTY M, STEPHENS J: Pa. Firm asks FDA to experiment forbidden in U.S. *Washington Post* February 23, 2001; A3, citado por H. T. Shapiro and M. Neslin: Ethical Issues in the Design and Conduct of Clinical Trials in Developing Countries; *New Engl J Med* 2001;345:139-142
20. GRECO DB: Poder e injustiça na pesquisa envolvendo seres humanos» in Volnei Garrafa, Leo Pessini, *Bioética Poder e Injustiça*, S. Paulo, Brasil. Ed. Loyola 2003;258-269
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Edinburgh, Scotland, 2000. Helsinki, Finland 2003.[www.wma.net], (acedido em 5/7/2004).
22. ANGELL M: The Ethics of Clinical Research in the Third World: *New Engl J Med*, 1997; 337:847-849