

A GRAVIDEZ, A CRIANÇA, OS ESTUDOS CLÍNICOS E A INFECÇÃO PELO VIH

Limitações éticas e implicações terapêuticas

LUÍS GOUVEIA-ANDRADE

Associação Portuguesa para o Estudo Clínico da SIDA. Lisboa.

RESUMO/SUMMARY

No contexto da infecção pelo VIH de mulheres e crianças, as questões éticas relacionadas com a investigação clínica são um tópico incontornável e, simultaneamente, extremamente controverso, em que todas as partes envolvidas esgrimem argumentos, defendem posições, legislam, escrevem e actuam, aparentemente sempre em nome das mulheres e das crianças que, na prática, continuam a sofrer os efeitos de tanta controvérsia, de tanta protecção, de tanta regulamentação. De facto, a Medicina baseada na evidência tem colocado novos e exigentes desafios e a mesma ética que hoje, e cada vez mais, exige a utilização de novos medicamentos apenas perante provas irrefutáveis da sua eficácia e segurança, tende a proteger as crianças, as mulheres grávidas e outros grupos considerados mais vulneráveis da exposição a medicamentos em fase de investigação. Como consequência, é precisamente para as crianças e as mulheres grávidas que, actualmente, existem menos soluções terapêuticas bem fundamentadas para controlar uma infecção que as tem dizimado.

Assim, ironia das ironias, na era da Medicina baseada na evidência, é o empirismo que rege o tratamento destes dois grupos, órfãos de uma Medicina que os quer proteger e, ao fazê-lo, deixa caminho livre para uma das mais temíveis infecções da História da Humanidade.

Sobre um tema tão penoso quanto obrigatório, os dilemas éticos, os princípios filosóficos, o enquadramento epidemiológico e as diferentes posições serão apresentadas.

PREGNANCY, CHILDREN, CLINICAL TRIALS AND HIV INFECTION

Ethical limitations and therapeutical implications

In what concerns women and children infected with HIV, clinical investigation related ethical issues are both unavoidable and controversial. Different arguments are presented by different partners, and policies and laws are made in order to protect women and children, who, in spite of all that, keep suffering the effects of all this controversy, protection and legislation.

Evidence based Medicine is responsible for new and demanding challenges and the same ethics that requires that new drugs are used only after unquestionable safety and efficacy are presented, tends to protect children, pregnant women and other vulnerable groups from being exposed to investigational drugs.

This is why there are so few therapeutical options for HIV-infected children and pregnant women. So, ironically, in times of evidence based Medicine, these two special populations are treated in an empirical way, because the same Medicine that wants to protect them, offers wide-open doors to the most terrible infections that Mankind has ever faced.

In this article, ethical dilemmas, philosophical principles, epidemiological context and different perspectives concerning this painful, yet extremely important, subject will be presented.

The purposes will be to broaden horizons, to stimulate discussion and to provide some light into a

O objectivo será alargar horizontes sobre um assunto tão restrito, estimular a reflexão sobre algo que deveria ser mais discutido e iluminar, ainda que debilmente, uma área que, embora envolvendo todas as nossas vidas, teima em permanecer na obscuridade dos grandes debates científicos, na sombra da investigação clínica, na penumbra daquilo a que, mesmo assim, chamamos Moderna Medicina.

Palavras-Chave: Ética; VIH, Investigação Clínica; Gravidez; Mulheres; Crianças

MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

O conceito da medicina baseada na evidência não é novo. De acordo com alguns, terá tido a sua origem em meados do século XIX, em França. Mas só recentemente tem tomado conta das formas de entender e praticar a Medicina.

Um dos seus postulados, central para toda a discussão que se segue, é que nenhum medicamento deverá ser utilizado sem antes ter passado por um conjunto exaustivo de estudos clínicos. Semelhante exigência é perfeitamente legítima e não merece qualquer tipo de contestação.

Como regra, esses estudos duram cerca de 10 a 12 anos e, naturalmente, visam garantir a eficácia e segurança de cada fármaco para a doença ou doenças para as quais está indicado. Ao longo desse período de tempo, as moléculas candidatas passam por um conjunto extremamente exigente de testes que culminam no processo de aprovação de um novo medicamento (Figura 1).

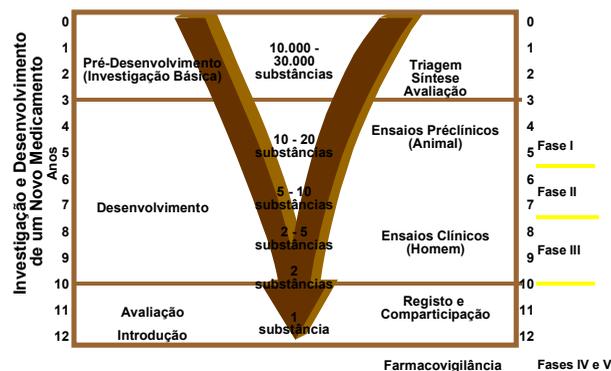


Fig. 1 - Investigação e desenvolvimento de um novo medicamento²

subject still so restrict, still so unspoken, still so left in the shadows of something that we like to describe as Modern Medicine.

Key-words: Ethics; HIV; Clinical Investigation; Pregnancy; Women; Children

A medicina baseada na evidência procura dar um maior ênfase aos resultados derivados da investigação clínica, reduzindo o peso tradicional da intuição, da experiência e do raciocínio no processo da decisão clínica. Ou seja, pretende-se que o médico, para além de se apoiar no seu saber e no dos seus pares e mestres, se documente sobre o que de melhor tiver sido publicado sobre cada caso em apreço.

Semelhante forma de fazer medicina, integrando experiência individual e evidência externa, tem vindo a ser lentamente implementada. Ela exige, por um lado, todo um conjunto de aptidões que os médicos classicamente não desenvolvem, tais como a pesquisa bibliográfica e a análise crítica de um trabalho científico e, por outro, a concepção de estudos clínicos mais abrangentes que permitam extrapolar os seus resultados para o mundo real.

Será fácil de entender que, se os estudos clínicos seleccionarem fortemente as populações a incluir, conduzirão a resultados não aplicáveis a todas as populações e, como tal, serão um obstáculo à instituição de uma medicina baseada na evidência.

A medicina baseada na evidência, não deixando de ser um conceito interessante e um caminho a explorar, encerra em si mesma inúmeras questões que, por si só, permitiriam dissertar e reflectir durante algumas horas. Qual o peso da intuição, do raciocínio, da experiência clínica, dos resultados dos estudos numa decisão médica, para um determinado doente?

Como resolver essa equação? Ela dependerá, naturalmente, do médico, do doente e do volume de informação disponível sobre determinada condição clínica. Se, em alguns casos, a evidência é excelente e abundante, noutros escasseia ou é de má qualidade e a experiência individual

deverá prevalecer.

Significa isto que a medicina continuará a ser uma arte, cada vez mais apoiada na ciência e na tecnologia, mas sempre centrada no binómio médico/doente que, no fundo, a define e é a sua razão última de ser.

Mas esta é uma discussão que terá de ter outra hora e outro local.

INFECÇÃO PELO VIH E DILEMAS ÉTICOS

True science teach us to doubt and, in ignorance, to refrain. Esta frase de Claude Bernard, penso, é bastante conhecida. Na altura que foi proferida tinha todo o cabimento. No final do século passado, Claude Bernard foi um dos pais da medicina experimental, estabelecendo todos os princípios da pesquisa científica e, como tal, esta prudência era altamente recomendável.

Ainda hoje, o bom-senso e a humildade do médico face ao vazio enorme de conhecimento ainda por preencher recomendam que se pare e se reflecta antes de se avançar.

Contudo, a investigação clínica tem o papel ingrato de ter de avançar mesmo perante o desconhecido como único modo de o trazer para o domínio da ciência.

Naturalmente, esta exploração é feita com a máxima cautela, com a máxima sabedoria, com o máximo rigor, mas não deixa de ser, na sua essência, uma actividade extremamente delicada em que, em nome da criação de mais saber se gera uma dose inevitável de risco.

A aceitação do risco inerente à investigação clínica fez, desde sempre, que as populações consideradas mais vulneráveis, não fossem submetidas a actividades de investigação clínica. Nessas populações se tem incluído as crianças, as mulheres, sobretudo as mulheres grávidas ou a amamentar, os idosos, os portadores de doença crónica ou grave que impeça uma colaboração consciente ou a obtenção de resultados extrapoláveis e reprodutíveis.

É fácil de entender e de aceitar que as mulheres grávidas não sejam incluídas em estudos clínicos. Contudo, no caso da infecção pelo VIH, o tratamento da mulher passa a ter uma dupla finalidade: tratar a mulher e prevenir a transmissão do vírus. Nesse contexto, torna-se importante realizar investigação clínica em mulheres grávidas.

Existe, portanto, uma dupla ordem de razões para não incluir as mulheres e as crianças nos estudos clínicos: a razão da ética, que as quer proteger de quaisquer riscos e receia que o consentimento não seja devidamente esclarecido, e a razão da prática que exige a estes estudos resultados matematicamente rigorosos e que, na criança ou na mulher, mercê de condicionantes hormonais, metabólicas ou outras, não são possíveis de garantir.

Para além dos argumentos de natureza científica e ética, existem ainda razões de ordem administrativa e política, dependentes da lei e da cultura locais que influenciam significativamente os critérios de inclusão nos estudos clínicos e que regulamentam todos os seus passos. Pela sua especificidade, estes aspectos não serão aqui abordados, embora deva concordar com Janice Bush quando afirma que, no que se diz respeito à investigação clínica, deve ser a ciência e não a política a liderar todo o processo (Figura 2).

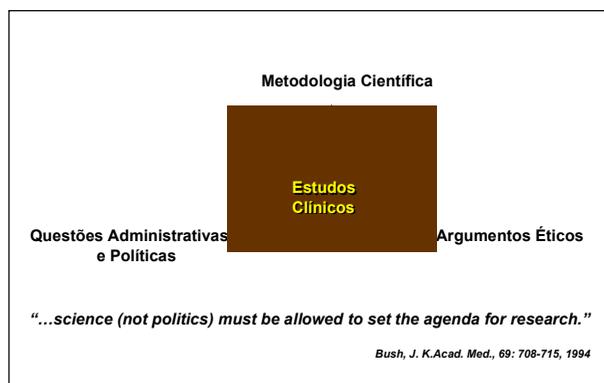


Fig. 2 - Factores intervenientes na investigação clínica

Os dilemas éticos são os mais inquietantes, os mais difíceis e, por isso mesmo, aqueles sobre os quais mais interessa reflectir para tentar compreendê-los e, se possível, ultrapassá-los.

Falar em ética é, só por si, delicado. A definição de ética assenta sobre um conjunto de valores centrais para a humanidade mas quase impossíveis de definir ou de estabelecer consenso. Quando vemos que a ética procura distinguir o bem e o mal, apercebemo-nos imediatamente das dificuldades que ela diariamente encontra...

Por outro lado, ética e moral parecem ser um mesmo valor... E, de novo, definir moral é uma tarefa quase impossível. Nela se encerra grande parte da essência daquilo que nós somos, as nossas condutas, as nossas opiniões, a nossa alma.

Como legislar sobre isto? Como decidir com base na ética e na moral?

Ética e moral são valores absolutos. Nunca poderá haver ética a mais ou ética a menos. Ela está presente ou não. O difícil será sempre defini-la e reconhecê-la...

Vejamos alguns dos dilemas éticos que se relacionam com a mulher, a criança e a infecção pelo VIH.

1. Por um lado, estamos perante uma infecção totalmente descontrolada. A infecção pelo VIH já dizimou 16 milhões de pessoas e actualmente infecta 34 milhões de

indivíduos. Ela tem vindo a alastrar de um modo quase exponencial sobretudo nos continentes Africano e Asiático. Semelhante comportamento tem justificado os mais variados tipos de intervenções terapêuticas que, à luz do que é praticado no Mundo Ocidental nos parecem eticamente inconcebíveis mas que, provavelmente, têm minimizado a chacina que todos testemunhamos.

2. De facto, a infecção pelo VIH tem-nos obrigado a repensar muitos dos nossos valores enquanto mulheres e homens e muita da nossa forma de actuar enquanto cientistas e médicos...

3. Depois, vem a difícil questão de administrar ou não medicamentos a uma mulher grávida, na ausência de estudos que excluam a teratogenicidade dos fármacos empregues.

4. E a difícil questão do feto? Como equilibrar o risco de toxicidade pelos medicamentos e o risco de transmissão de uma doença fatal?...

5. Se queremos avaliar a eficácia e segurança dos medicamentos anti-retrovíricos na gravidez, temos de testá-los em mulheres grávidas. Naturalmente, eles serão primeiro testados em animais, depois em adultos do sexo masculino e em mulheres não grávidas, mas isso não exclui o risco em caso de gravidez. As mulheres que seleccionarmos serão expostas a esse risco. Devemos fazê-lo?... As mulheres não seleccionadas nada beneficiam. É justo?...

6. Está a mulher grávida e infectada pelo VIH capaz de dar um consentimento informado? Porque não estará?... Estará realmente?... Quem decide se está ou não?... Deverá ser só ela a dar esse consentimento? E o pai?

7. Optando-se pelo estudo em mulheres grávidas, quais os efeitos a longo prazo para o feto? Seguramente que ainda não os conhecemos...

Que fazer perante tudo isto?...

PRINCÍPIOS ÉTICOS

Perante tanta questão, tanta dúvida, tem-se procurado regulamentar a prática da investigação clínica, de modo a proteger todos os indivíduos nela envolvidos, salvaguardando os seus interesses e não permitindo que a eles se sobreponha aquilo que é vulgarmente designado como o bem comum.

O **Relatório de Belmont** data de 1976 e encerra os três princípios que devem reger a investigação clínica em seres humanos.

O respeito pela autonomia do indivíduo diz-nos que cada indivíduo deve ser tratado como um agente autónomo e que os indivíduos com menor autonomia merecem protecções adicionais.

O segundo ponto refere-se à obrigação de não fazer mal, de maximizar os benefícios e de minimizar os malefícios que possam resultar de um estudo clínico.

O último ponto encerra inúmeras questões. Entre outras, ele refere-se à distribuição justa dos benefícios e riscos e à necessidade de implementar estudos apenas em populações que possam vir a beneficiar deles.

Face à autonomia, aos benefícios/malefícios e à justiça como se posicionam a mulher grávida e a criança?...

A **Declaração de Helsínquia** data de 1964 e nela também se encontra a tónica no respeito pela segurança da saúde dos participantes em estudos clínicos e a responsabilidade do médico em actuar apenas no interesse dos seus doentes.

Como se pode ver, todas estas declarações de princípios são muito recentes e, em grande parte, foram desencadeadas pelas atrocidades cometidas durante a II Guerra Mundial. O **Código de Nuremberga**, redigido em 1949, na sequência dos julgamentos de Nuremberga, foi, talvez, o primeiro esboço de um esforço para proteger os indivíduos da experimentação criminosa, abusiva e não científica.

Um pouco por tudo aquilo que já foi dito, a mulher grávida tem sido excluída dos estudos clínicos. Não sendo a teratogenicidade previamente estudada em animais de laboratório, o risco de malformações fetais é grande. Mesmo se os estudos no animal são tranquilizadores, nada nos garante que eles sejam reprodutíveis no Ser Humano. Como tal, pensando no segundo princípio do relatório de Belmont, existem razões de segurança que justificam a sua exclusão.

Mas, e os outros dois princípios? Se a mulher grávida nunca é incluída, também nunca irá beneficiar dos resultados dessa investigação. Quanto muito, será tratada empiricamente, com fármacos e doses não testadas. Onde está o respeito pela sua autonomia? Onde está a justa distribuição dos benefícios da investigação clínica?

O mesmo se aplica às crianças que, na expressão apropriada de Pratt, se tornam órfãs terapêuticas de uma Medicina que, por tanto as querer proteger, se vê desprovida de soluções eficazes, seguras e bem testadas para combater a infecção pelo VIH.

É, de facto, paradoxal: os melhores protocolos, as melhores combinações terapêuticas para a infecção associada ao VIH são claramente reconhecidas para os adultos, sobretudo do sexo masculino. Para as crianças, existem poucos estudos, de curta duração e com combinações testadas a medo, já ultrapassadas e consideradas inadequadas para o tratamento do adulto.

É estranho constatar como o excesso de zelo pode magoar aqueles que mais queremos proteger...

ESTUDOS CLÍNICOS *VERSUS* PLACEBO. ÉTICOS?... NÃO ÉTICOS?...

Como aspecto marginal desta discussão, também ele suficiente para algumas horas de reflexão, não se pode deixar de referir os estudos clínicos na área da infecção pelo VIH realizados utilizando um grupo de controlo tratado com placebo. Estes estudos têm sido realizados fundamentalmente no continente Africano e a polémica tem sido fortíssima, com dezenas de artigos e autores a esgrimirem argumentos pró e contra.

Em causa está nada menos do que a utilização deliberada em alguns dos participantes infectados pelo VIH, uma infecção letal, de um medicamento inerte, sem qualquer acção terapêutica.

É ética esta ausência deliberada de tratamento, mesmo que a ausência de tratamento seja o padrão nesses países?

E se compararmos os novos tratamentos com o padrão instituído no Mundo Ocidental? E se esses regimes mais baratos, os únicos realmente possíveis, forem, como será de esperar, inferiores ao regime mais activo? Então, eles nunca poderão ser implementados. Se forem comparados com placebo, eles serão, em princípio melhores e serão aprovados para essas populações.

Então o que será mais correcto?... De novo, não é fácil...

Coloca-se aqui um terrível dilema: estará o bem estar dos doentes tratados com placebo a ser colocado em segundo plano perante o potencial benefício dos resultados do estudo para milhões de doentes infectados pelo VIH?

Haverá realmente um dilema? Será que esta questão se pode colocar? Sem estudo os doentes nunca seriam tratados, mas no estudo estão a ser deliberadamente não tratados enquanto que outros recebem terapêutica anti-retrovírico.

Onde está a autonomia? Onde estão os benefícios? Onde está a justiça?

Quem conta mais? São esses doentes ou a comunidade em que se inserem?

A única forma de resolver o dilema é mediante um consentimento inequivocamente esclarecido. Será que esses doentes deram um consentimento informado? Será que têm condições para o dar? Mais uma questão sem resposta...

EPIDEMIOLOGIA

Vejam alguns números:

Observando a situação na Europa, tem-se verificado uma diminuição do número de casos de SIDA em crianças por transmissão vertical do VIH a partir de 1995. O mesmo

aconteceu com a transmissão associada à hemofilia ou às transfusões.

Já a infecção nosocomial, ou seja, adquirida em ambiente hospitalar, tem curiosa e preocupantemente aumentado, sendo complicado entender as razões para semelhante facto.

Analisando especificamente a União Europeia, da qual fazemos parte, verifica-se algo idêntico: uma redução a partir de 1995 da transmissão vertical e das formas transfusionais.

Em Portugal os dados publicados pela Eurosurveillance revelam 48 casos de transmissão vertical entre 1995 e 1999 e 63 casos no total de todas as formas de transmissão no mesmo período de tempo.

A prevalência da infecção pelo VIH na mulher grávida está muito menos documentada, sendo os dados escassos e, com frequência, fragmentados.

Em Portugal, qual a situação?. Ainda não temos respostas concretas...

A nível mundial, o panorama é desolador (Figura 3).

Novos casos de infecção em 1999	Total Adultos Mulheres Crianças <15 anos	5.6 milhões 5 milhões 2.3 milhões 570 000
Número de pessoas infectadas por VIH	Total Adultos Mulheres Crianças <15 anos	33.6 milhões 32.4 milhões 14.8 milhões 1.2 milhões
Mortes por SIDA em 1999	Total Adultos Mulheres Crianças <15 anos	2.6 milhões 2.1 milhões 1.1 milhões 470 000
Número total de mortes por SIDA desde o início da epidemia	Total Adultos Mulheres Crianças <15 anos	16.3 milhões 12.7 milhões 6.2 milhões 3.6 milhões

Fig. 3 - Resumo global da epidemia VIH/SIDA, Dezembro de 1999¹³

Estes números significam que, durante 1999, foram infectadas cerca de 1600 crianças por dia.

Estima-se que até ao final da próxima década, tenham sido infectadas por transmissão vertical cerca de 5 a 10 milhões de crianças. A grande *fatia* será, inevitavelmente, oriunda dos países mais pobres onde tudo se conjuga para conferir à infecção pelo VIH um carácter particularmente explosivo e incontrolável, onde o único travão parece ser o extermínio das populações.

É, pois, natural e previsível que nesses países se encontre uma taxa elevadíssima de mulheres grávidas infectadas. Tudo neles se conjuga para esse cenário. De acordo com Lurie, esse número rondará os seis milhões na Ásia e África sub-sahariana.

Até ao final do ano 2000, dez milhões de crianças estão infectadas pelo VIH... São números realmente esmagadores...

É este o cenário de um jogo macabro, um jogo onde a vitória não parece ser possível, um jogo de azar onde os dados estão, desde o início, viciados.

A investigação clínica na área da infecção pelo VIH vê-se, necessariamente envolta em todo o dramatismo que esta doença encerra. Os frutos dessa investigação são acessíveis a uma parcela ínfima de doentes e de países, deixando de fora os mais pobres, aqueles cujo sistema de saúde, mesmo na posse do tratamento apropriado, nunca seria capaz de diagnosticar a infecção, de monitorizar o tratamento, de acompanhar os doentes e, portanto, seria, por si só, fonte de falência terapêutica e, novamente, de descontrolo epidemiológico.

Em todo este processo, as crianças são, como sempre, as principais vítimas, pela sua inocência, pela sua total ausência de culpa ou responsabilidade face à situação actual, pela promessa de futuro que encerram, pelo amor que em nós despertam.

Compaixão e progresso científico deveriam estar sempre associados. A ciência deve servir o Homem e procurar o seu bem-estar.

Face à investigação clínica, à importância de estudar novos medicamentos em indivíduos doentes, face à necessidade de realizar estudos comparativos em que, inevitavelmente, alguém irá ser menos bem tratado, o progresso científico coloca a necessidade de uma moral, de uma ética, de um sentido de humanidade numa fasquia quase impensável, mas necessária, quase inatingível, mas imprescindível.

Perante a trilogia VIH, crianças e mulher grávida tudo isto se agudiza muito mais...

A forma veloz e feroz como o VIH se instala no sistema imunitário do hospedeiro não permite compassos de espera, contemplações ou hesitações.

Um tratamento mal começado ou adiado acompanha-se de uma factura elevadíssima que, em última análise, é debitada ao doente.

É um vírus que não admite passos em falso e que, portanto, nos exige, a todos nós uma responsabilidade acrescida, talvez nunca antes vista na História da Medicina. Nas palavras de Levine, existe uma *pequena janela de oportunidade* que não temos o direito de deixar fechar-se.

O VIH, de alguma forma, conseguiu colocar o enorme edifício da ciência, penosamente construído ao longo de décadas, numa situação muito delicada.

Muito trabalho teve de ser feito, muitos conceitos foram revistos, muitos preconceitos tiveram de ser

repensados.

Demos connosco num poço sem fundo, perdidos, desorientados, sem respostas, ensurdecidos pelo eco dos nossos pedidos de socorro.

A CRIANÇA

Vejamos o que se passa com as crianças. Como se posiciona a investigação clínica perante elas? Como se comporta o VIH perante elas? Que soluções terapêuticas temos para elas?

Importa recordar que a investigação clínica em Pediatria tem sido extremamente bem sucedida. Muito do que se avançou no desenvolvimento de vacinas, de novas terapêuticas oncológicas e no âmbito dos cuidados intensivos cardio-respiratórios resultou da concepção e implementação de estudos clínicos em crianças.

Essa investigação é inevitável por inúmeras razões. É impossível extrapolar para a criança os resultados obtidos no adulto. As diferenças anatómicas, metabólicas, as formas de reagir e a postura face à inclusão nos próprios protocolos determinam, inevitavelmente, diferenças nos resultados, e, como tal, na eficácia, segurança e nos regimes posológicas dos fármacos em estudo.

Numa perspectiva de justiça e direito à autonomia, a não inclusão das crianças viola esses princípios previamente enunciados e coloca, para além de dificuldades científicas acrescidas, dilemas éticos extremamente delicados.

Também as avaliações farmacocinéticas, essenciais para entender a dinâmica dos medicamentos após a sua entrada no organismo, deveriam ser realizados na população pediátrica. Este tipo de estudos é, com frequência subestimado e, para além disso, poderão existir diversas razões com diversas origens para a escassa inclusão de crianças neste tipo especial de estudos.

Curiosamente, alguns autores têm referido um conceito muito curioso: os *benefícios da inclusão*, significando com isto que as crianças incluídas em estudos clínicos apresentam melhor prognóstico que crianças afectadas pelas mesmas condições clínicas mas submetidas a padrões de acompanhamento convencionais. É, realmente, fácil de entender que durante um estudo clínico a monitorização é particularmente exigente, os exames complementares aumentam em quantidade e qualidade e, por tudo isso, os cuidados clínicos são globalmente melhores e possibilitam uma melhoria do prognóstico.

Sendo isto verdade, as reticências éticas poderiam deixar de existir ou, pelo menos, esbaterem-se, abrindo as portas à investigação clínica pediátrica, naturalmente sem-

pre devidamente controlada e regulamentada. Tudo depende, de novo e sempre, da tal ética, da tal moral que terão de estar, a cada momento, bem presentes.

A INFECÇÃO PELO VIH NA CRIANÇA

Recordemos as particularidades da infecção pelo VIH na criança.

Por um lado, as crianças infectadas pelo VIH exibem CV mais elevadas e a doença tende a progredir mais rapidamente. Enquanto que, no adulto a evolução para SIDA, na ausência de tratamento, ocorre em média após dez anos da infecção, na criança esse tempo médio é de cerca de 4,8 anos, metade do medido no adulto.

As crianças apresentam um sistema imune *naïve*, praticamente virgem do contacto com outros estímulos antigénicos e, como tal, os efeitos do VIH nesse sistema vão-se sobrepor às alterações relacionadas com a idade que ocorrem na sua imunidade.

Como consequência, uma contagem de células CD4 tranquilizadora num adulto pode ser extremamente preocupante numa criança.

Vale ainda a pena referir que, quando a terapêutica anti-retrovírica é instituída, o tempo necessário para a obtenção de uma carga viral indetectável é superior para as crianças.

É, portanto, este o panorama para a criança. O vírus, cobardemente, aproveita o terreno imune favorável para se impor, para se instalar, para mais depressa progredir, dominar e matar...

Para fazer face a uma infecção mais agressiva e mais complexa do que no adulto, de que dispomos?

Os estudos clínicos são, inevitavelmente, reduzidos no tempo e na dimensão das amostras.

As combinações terapêuticas estudadas e comparadas são, com frequência, aquelas que, há já muito tempo, entendemos como insuficientes para o adulto.

Existem ainda poucos fármacos anti-retrovíricos com indicação para utilização pediátrica. Mesmo para esses, as doses recomendadas e as citadas por diversos autores não são consensuais, dada a variabilidade dos parâmetros farmacocinéticos na criança. Para crianças com menos de dois anos de idade, a experiência é ainda menor.

As orientações terapêuticas mais recentes indicam a terapêutica tripla, incluindo um inibidor da protease, como a mais adequada à infecção da criança.

Contudo, continuam a decorrer estudos envolvendo apenas combinações de dois inibidores da transcriptase reversa ou mesmo monoterapia.

São escassas e pouco uniformes as recomendações relativas a regimes alternativos em caso de falência da

primeira opção.

Estudos pediátricos sobre combinações que incluam um inibidor da protease são, também raros.

Na ausência de toda essa informação, muitos médicos recorrem à utilização de inibidores da protease de uma forma empírica, assim negando os postulados da Medicina baseada na evidência. Este procedimento é apoiado e, às vezes, pressionado pelos próprios pais e, com frequência, obtêm-se bons resultados.

A Medicina baseada na evidência, que tanto tem contribuído para a determinação das melhores combinações terapêuticas para o adulto, dificilmente poderá ser aplicada à criança.

Mas, se a infecção pelo VIH é mais agressiva nas crianças, são elas as que mais têm a ganhar com uma estratégia de intervenção terapêutica precoce e são necessárias combinações de fármacos altamente eficazes, capazes de uma supressão sustida da replicação viral.

Independentemente da experiência existente e documentada, são, por vezes, os próprios pais que apelam para a utilização das melhores combinações terapêuticas disponíveis.

Cada vez mais, os inibidores da protease são apontados como fundamentais para o tratamento da infecção pelo VIH na criança.

A utilização de zidovudina durante a gravidez tornou-se uma referência para a prevenção da transmissão vertical do VIH, dados os resultados do protocolo ACTG 076 em 1994.

Contudo, e como seria previsível, a probabilidade de evolução para formas graves de doença é francamente superior nas crianças cujas mães foram tratadas apenas com zidovudina em comparação com aquelas cujas mães receberam tratamento triplo, reconhecido como muito superior no controlo da replicação viral.

Vale, por isso, a pena reflectir sobre qual a melhor estratégia terapêutica para uma mulher grávida e conduzir quer um diagnóstico rápido quer uma terapêutica altamente activa nas crianças filhas de mães que receberam monoterapia com zidovudina durante a gravidez.

O resultado de tudo isto é, como já se referiu, a impossibilidade de aplicar as regras da Medicina baseada na evidência à criança, com todas as consequências daí resultantes.

Veja-se como as próprias orientações terapêuticas do Instituto da Saúde Norte-Americano, emitidas há quatro meses, recomendam a utilização dos medicamentos anti-retrovíricos na criança, independentemente da ausência de estudos pediátricos e independentemente dessa indicação estar ou não aprovada (Figura 4).

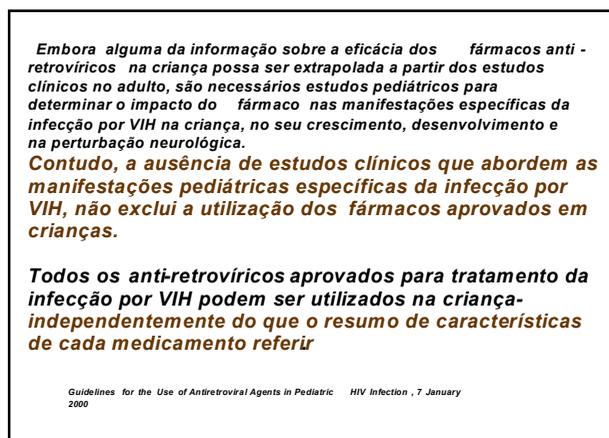


Fig. 4 - Ausência de estudos clínicos pediátricos sobre o tratamento da infecção pelo VIH

É quase um grito de revolta vindo de uma instituição que, na ausência de elementos, não pode deixar de oferecer soluções a quem delas tanto precisa.

Para a mulher grávida e para os seus filhos, a experiência clínica é muito limitada. O AZT, o 3TC e a nevirapina foram avaliados, embora mediante programas de investigação clínica muito reduzidos. Para os inibidores da protease ainda não existe informação disponível.

Semelhante estado de coisas só poderá ser mudado mediante uma investigação clínica mais activa, que procure respostas objectivas a todas estas questões e que permita estabelecer quais as opções terapêuticas mais apropriadas para o tratamento da infecção pelo VIH nas crianças.

A ausência de estudos clínicos será sempre substituída pela prescrição não controlada, diária, de medicamentos que, na sua maioria, não estão aprovados para a criança.

Ninguém poderá entender esta prática de experimentação não controlada como preferível à investigação clínica devidamente desenhada e conduzida.

A INFECCÃO PELO VIH NA MULHER GRÁVIDA

Para as mulheres já percebemos que o cenário, por razões idênticas, não é muito diferente. De cerca de 60.000 medicamentos em uso apenas 3% foram estudados na gravidez. Desses, metade revelaram-se teratogénicos nos estudos em animais e somente 50 são reconhecidamente teratogénicos para o Ser Humano.

Portanto, o nosso conhecimento sobre os efeitos dos medicamentos na gravidez é imensamente reduzido, mercê de todos os condicionalismos que impedem a sua avaliação na gravidez e que limitam a sua utilização mesmo após a sua aprovação.

E, de novo, este cenário de absoluta ignorância não parece ser melhor do que a obtenção de conhecimento à luz das normas da investigação clínica actual. Não pode ser melhor...

Como consequências deste desconhecimento temos: falta de informação, alarmismo ou displicência inadequados e, fundamentalmente, a carência de soluções terapêuticas válidas quando a doença ocorre na gravidez e algo deve ser feito.

Por outro lado, utilizando somente indivíduos do sexo masculino nos estudos clínicos, ficamos sem conhecer as diferenças relacionadas com o sexo no metabolismo dos medicamentos.

E de novo o empirismo. Para a mulher grávida, ausência de dados, ausência de dados, ausência de dados (Figura 5)

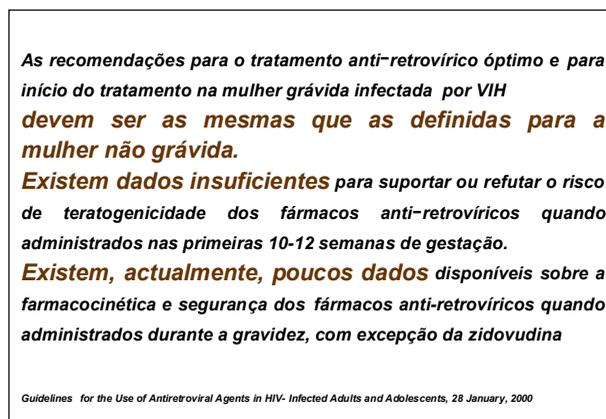


Fig. 5 - Ausência de dados sobre o tratamento da infecção VIH na mulher grávida

Na falta de tanto dado, acaba por se recomendar as mesmas opções terapêuticas para a mulher grávida disponíveis para mulheres não grávidas. Onde está a Medicina baseada na evidência?...

Actualmente, nenhum anti-retrovírico é considerado pela FDA como adequado para utilização na gravidez. Todos eles, ou não apresentam estudos bem controlados, ou os estudos em animais revelaram um risco potencial pelo que não devem ser utilizados durante a gravidez.

Qual o futuro das crianças que escaparam à infecção durante a gravidez?

Serão os benefícios do AZT perdidos pela amamentação?

Qual o impacto em futuras gravidezes da utilização de AZT?

Desenvolver-se-á resistência ao AZT?

Quem quer responder a estas e tantas outras questões?

Infelizmente, algumas delas, como a resistência ao AZT, têm já resposta.

Qual será, realmente, o futuro das mulheres grávidas e de seus filhos infectados pelos VIH? Que lhes poderemos oferecer?

Deverão ser elas a decidir a sua intervenção em estudos clínicos?

Será o seu consentimento esclarecido perfeitamente esclarecido?

Poderão elas decidir em nome de seus filhos?

Sentindo os seus filhos ameaçados, entrarão nos estudos com a sua autonomia perfeitamente isenta?³²

CONCLUSÕES (??...)

Às limitações na investigação contrapõe-se a liberdade de prescrição.

É frequente os médicos prescreverem medicamentos para indicações não aprovadas, com base na sua experiência, em pequenos estudos apresentados ou publicados ou, simplesmente, pela ausência de opções alternativas. É, naturalmente, uma prática que poderia, ela própria, ser encarada e discutida de diferentes perspectivas mas não é essa a intenção neste momento.

Refiro apenas, como motivo de reflexão, que a prática clínica diária não é, nunca será, isenta de riscos. A atribuição de riscos potenciais para os doentes envolvidos em actividades de investigação clínica e esquecer que eles também existem em todos os actos médicos não será a atitude mais apropriada e só aumenta as dificuldades para o desenvolvimento de estudos que ajudem números crescentes de indivíduos.

Não gostaria de terminar de um modo pessimista mas a verdade é que, face ao VIH, estamos ainda nos primórdios do seu entendimento e do seu controlo. Conhecemos toda a anatomia do VIH, sabemos como ele actua, criámos inúmeros medicamentos anti-retrovíricos, mas muito há ainda por fazer.

Mulheres e crianças, no que se refere aos estudos clínicos, continuam muito sós, fruto de uma ética que nos leva a protegê-las dos potenciais malefícios da investigação clínica, mesmo sabendo que, assim agindo, também lhes retiramos o acesso aos seus inúmeros benefícios...

É uma solidão especial porque intencional, mas igualmente dolorosa e que necessita de ser rapidamente repensada.

Alguns passos têm sido dados. Veja-se, por exemplo,

a mudança de atitude da FDA face a estas questões.

Em 1977, proíbe a inclusão de mulheres grávidas em estudos de Fase I, o que gera da parte da comunidade científica, uma inevitável tendência para alargar essa cautela a todas as fases da investigação clínica.

Mais recentemente, são dados incentivos às companhias farmacêuticas que, no plano de desenvolvimento de um fármaco, incluem estudos com crianças.

Que saibamos, pois, caminhar na direcção mais correcta, mais justa, mais responsável.

Caminhemos sempre, se necessário recuemos ocasionalmente, mas que nada nos demova das nossas responsabilidades enquanto profissionais da saúde ou cidadãos.

Trabalhando sempre, não perdendo de vista os nossos propósitos, sei que seremos capazes de ultrapassar mais este desafio.

Até lá, mulheres e crianças continuarão à espera ... à nossa espera...

BIBLIOGRAFIA SELECIONADA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA, 1992; 268: (17): 2420-2425
2. DURÃO V: dados pessoais; 1998
3. SACKETT, D.L. et al: British Med J, 1996; 312: 71-72
4. BUSH, JK: Acad. Med., 1994; 69: 708-715
5. LEVINE C: Hastings Center Report 1998; 28, 6:43-48
6. PETER CLARK: The J. Clinical Ethics, Summer: 1998; 156-166
7. The Belmont Report: Office of the Secretary, Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1979, April 18
8. Recommendations Guiding Medical Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects. Adopted by the 18th World Medical Assembly Helsinki, Finland, June 1964 and amended by the 29th World Medical Assembly Tokyo, Japan, October 1975, 35th World Medical Assembly Venice, Italy, October 1983, and the 41st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989 and the 48th General Assembly, Somerset West, Republic of South Africa, October 1996.
9. Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, 1949; 2(10):181-182
10. VARMUS H et al: New Eng J Med 1997; 337 (14): 1003-1005
11. PRATT CB: Med Ped Oncol 1991; 19: 304-309
12. HIV/AIDS Surveillance in Europe, 1999; No. 61, June
13. UNAIDS - JOINT UNITED NATIONS PROGRAMME ON HIV/AIDS. AIDS epidemic update: December 1999
14. PETER CLARK: J Clinical Ethics 1998; Summer: 156-166
15. LURIE P et al: New Eng J Med, 1997; 337 (12): 853-56
16. LEVINE C: Hastings Center Report, 1998; 28, (6): 43-48
17. GRODIN MA et al: The Pediatr Clin North Amer 1988; 35 (6): 1389-1401
18. KODISH ED et al: Cancer 1998; 82 (12): 2467-81
19. KAUFFMAN RE et al: Clin Pharmacokinetic; 1992; 23 (1): 10-29

20. LANTOS JDJ: *Pediatr* 1999; 134 (2):130-1
21. JS LILLEYMAN: *Ped Hematol and Oncol* 1995; 12 (6): xiii-xvi
22. MELVIN AJ et al: HIV-1 Dynamics in Children. *J. Acqu. Immunodef. Synd. and Hum. Retrovirol* 1999; 20: 468-73
23. WALKER AR: HIV infections in children. *Emerg Med In North America* 1995; 13 (3): 147-62
24. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 7 January 2000
25. HORNEFF G et al: Pilot study of zidovudine-lamivudine combination therapy in vertically HIV-infected antiretroviral-naïve children. *AIDS* 1998; 12: 489-94
26. ENGLUND JA et al: Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *T N Engl J Med* 1997; 336 (24): 1704-12
27. RUTSTEIN RM et al. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 1997; 11: F107-11
28. The Italian Register for HIV infection in children. Rapid disease progression in HIV-1 perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. *AIDS*; 1999; 13: F927-33
29. BERGLUND CA: *Child:care, heath and development* 1995; 21 (2): 149-59
30. WALSON DW: *Pediatrics* 1999; 104 (3): 619-622
31. MCELHATTON PR: Management Forum Lecture, 1995
32. CHAVKIN W, FOX H: *JAMA* 1990, 264 (8): 973-74
33. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents, 28 January, 2000
34. MCCARTHY CR: *Acad. Med* 1994; 69: 695-698