

ENSAIOS CLÍNICOS

Algumas questões éticas gerais

JORGE A. S. MELO

Comissão de Ética para a Saúde.

Centro de Estudos de Filosofia da Medicina. Instituto Português de Oncologia. Lisboa.

RESUMO

A Medicina não pode hoje deixar de fazer investigação, de que um tipo particular são os ensaios clínicos. Revêem-se as características das diferentes fases dos ensaios e abordam-se, de uma forma genérica, as questões éticas que comportam, desde a escolha dos sujeitos a submeter ao estudo, às questões de conflitos de interesses. Alerta-se também para a necessidade de preparar as Comissões de ética para a Saúde (C.E.S.) para a complexidade do seu desempenho.

SUMMARY

Clinical Trials Some General Ethical Issues

This article provides an overview of the main problems that Ethics Committees deal with when analysing clinical trials. Some characteristics of the different phases are discussed as well as some particular problems of the Portuguese law.

A actividade médica distribui-se hoje por vários tipos de saberes e áreas científicas complementares mas esse facto não retira ao exercício da Medicina Clínica o seu objectivo último: o bem cuidar da pessoa que sofre.

Mercê do percurso mecanicista que tomou conta da Arte Médica, o saber ganhou foro científico que deu os frutos de que todos disfrutamos. Mesmo assim, o estatuto de *Ciência* quando usado como representante da totalidade do agir médico é, simultaneamente abusivo e reductor. Da Arte do Cuidar sobra, tem de sobrar, muito de não científico. Observar, pesquisar, aprender e tentar, são actos do quotidiano. Quem faz clínica sabe, com saber de experiência feito, que a pequena inovação pontual, quando já tudo foi tentado e falhou, é por vezes útil e necessária. Mas a eficácia desse gesto é limitada e não legitima a repetição, a transformação em norma. No armamentarium farmacológico só podem entrar em uso corrente, produtos testados, com largos períodos de ensaio que incluíram necessariamente o estudos dos seus efeitos em humanos.

Esta aprendizagem que passa por fases bem tipificadas e processos rigorosos, visa legitimar o uso dos fármacos,

nas indicações que se demonstre serem adequadas. Não são já as pequenas e desesperadas tentativas feitas no caso singular, quando tudo o que é prática aceite falhou, mas antes realização do ensaio clínico que estabelece o que é a prática aceitável.

Os ensaios clínicos são, como outras modalidades de actividade científica, uma procura. E se no aspecto formal o que se persegue é a aquisição de mais armas terapêuticas de validade testada para alívio de formas particulares de sofrimento humano, não é descabido interrogarmo-nos sobre as motivações profundas de quem investiga. Como explicita Fagot-Largeault¹, os ensaios comportam três perguntas para além das científicas: quem dá? o quê? a quem?. A legitimidade destas questões torna ainda mais premente que se torne clara a motivação de quem faz investigação.

Podem apresentar-se, em resumo, três tipos de motivações que não têm em si mesmas, nada de condenável no plano ético: valor do conhecimento científico puro, importância comunitária da informação que se adquire e benefício do investigador. Mas qualquer delas, isoladas ou em conjunto, pode sofrer graves distorções e foram invo-

cadáveres em casos julgados mais tarde, inadmissíveis. Bastará lembrar o *interesse científico* das atrozes experimentações dos campos de concentração nazis que reduziram os prisioneiros à condição última de *homo sacer*²; ou o “interesse comunitário” do conhecimento da história natural da sífilis, que levou investigadores a não tratarem uma população de doentes quando já se tinha tratamento disponível. Quanto ao predomínio do benefício do investigador, convém não esquecer, neste tempo de competitividade feroz, curricular e económica que a perversão pode revestir formas menos aparentes. Os conflitos de interesses que se geram podem ser importantes.

Resta ainda levantar a questão da validação social do conhecimento perseguido na investigação clínica. Será que o melhor juiz desse valor é o cientista? Ou posto de outra forma e como faz Anne Langlois³, estarão os cientistas mais aptos que o público em geral, para discutir o estatuto moral do desejo de conhecimento? Não conheço no nosso País, nenhum estudo que aborde a questão.

Como consequência dos erros cometidos, da necessidade de rigor no avanço do conhecimento e da imprescindibilidade de que se faça com respeito pela Humanidade, em cada um dos seus membros enquanto agente, sujeito ou beneficiário, dispomos hoje, na área da investigação dos ensaios clínicos, de um conjunto de textos, normativos e prescritivos. A Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, e as suas subsequentes versões; as International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, do Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS); a Convenção dos Direitos Humanos e Biomedicina do Conselho da Europa, de 1996 e ainda, para uso local, o Decreto Lei nº97/94 de 9 de Abril, são apenas alguns exemplos dos textos de maior relevância nesta área. Todos eles afirmam e tentam salvaguardar questões essenciais, como a supremacia do indivíduo na sua dignidade moral e física, a importância do seu sistema de valores, autonomia e sigilo. Todos eles têm para além de um conteúdo ético, um carácter prescritivo que nalguns casos é mesmo lei; mas não esgotam, nem o podiam fazer, a multiplicidade de problemas éticos que a prática revela. Muito menos o pensar filosófico que lhes está implícito^{4,5}. Todavia a existência de textos programáticos e orientadores não é suficiente para que o exercício da investigação clínica de fármacos seja isenta de reparos éticos, como a recente disputa sobre a legitimidade ética de comparar antiretrovirais com placebo, na avaliação da transmissão perinatal de HIV em África, vem provar⁶⁻⁹. As questões suscitadas por esse debate permitiram a Howe¹⁰ uma análise

inovadora da autonomia e equidade.

A observância dos princípios expostos leva a que seja obrigatório que a questão científica seja relevante, o desenho do estudo ajustado à pergunta formulada, o instrumento de análise, o correcto e que alguém acompanhe e verifique os resultados, garantindo um olhar crítico e isento que defenda os investigados de possíveis abusos.

INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO

O respeito pela dignidade da pessoa sujeita a investigação exige, desde logo que ela saiba que vai ser objecto de ensaio, e possa expressar a sua vontade quanto ao mesmo; o contrário é negar a autonomia. Ora informação é transmissão de dados de forma clara, compreensível e tão completa quanto o necessário. Falamos aqui da generalidade das situações em que o indivíduo é autónomo e não as excepções em que por razões etárias ou de estados particulares de saúde, a autonomia do sujeito à investigação está ou é, diminuída ou nula. Das informações, para além da explicação da essência do projecto, deve constar a possibilidade de em qualquer altura abdicar da participação no ensaio, sem que daí advenha qualquer menor atenção ou perda de qualidade na prestação dos cuidados considerados adequados. Da mesma forma se deve garantir que está assegurada a confidencialidade. Obriga a que o participante seja informado com verdade, clareza e sem omissões, mas também sem coações. Ora estas são muitas vezes subtis na forma e mesmo na origem; não são só do investigador; podem ser institucionais e mesmo familiares. Matéria delicada sob vários aspectos, do psicológico ao jurídico, o tema do consentimento informado tem autonomia como problema ético. Sem que aqui caiba fazer teoria ou revê-la, não se pode no entanto deixar de lembrar que autores como Beauchamps, Engelhart e Parizeau divergem no modo como o interpretam¹¹.

Na prática os ensaios só podem ser levados a cabo quando cumulativamente, se verificarem garantias de tipo técnico e garantias éticas. Um estudo que não obedeça a critérios de qualidade científica não cumpre os requisitos éticos.

Passemos em revista as fases por que passa um fármaco, depois de os indispensáveis ensaios em laboratório, *in vitro* e *in vivo*, em espécies animais adequadas, terem provado a legitimidade de confirmar em humanos, o antevisto potencial terapêutico.

ENSAIOS DE FASE I.

a) Tipificação:

Tem por objectivo a determinação da tolerância e to-

xicidade do produto. Não há portanto intuito terapêutico nesta fase. E há como é óbvio, risco que pode mesmo nalguns casos levar á morte do sujeito . Usa pessoas sãs, com excepção do casos de fármacos particularmente tóxicos como sejam os citotóxicos, recorrendo-se então a doentes para os quais não há qualquer espécie de terapêutica disponível.

b) Problemas:

As maiores questões dizem respeito à fundamentação e recrutamento dos sujeitos para a investigação. Em nenhuma das outras fases se põe, tanto como aqui, o problema da legitimação do ensaio, já que não se trata de pessoas doentes. Que benefício podem elas ter? Como as recrutar? Que devem os investigadores conhecer dos sujeitos de forma a aceitá-los no estudos?

Para aceitar esta fase é absolutamente necessário invocar argumentos de ordem moral que podem comportar conflitualidade interna. Por exemplo, a aceitação estrita da posição kantiana, de não fazer das pessoas meios mas sim fins, parece em clara contradição com o objectivo desta fase. Só o apelo à solidariedade, que é também um dever, permite contornar esta questão. Não o fazer e assumir que o conhecimento é por si só o importante, é adoptar uma óptica excessivamente utilitarista. Alguns autores chamam-lhe mesmo ética do conhecimento -que coloca o Homem ao serviço da ciência-, por oposição a uma ética humanista que põe a ciência ao serviço do Homem³. No que diz respeito à selecção de sujeitos, recorre-se a voluntários sãos. Este recurso pode gerar assimetrias que sejam indesejáveis no plano técnico e no plano ético. O recrutamento que muitas vezes se utilizou, de voluntários pagos, levou a distorsões graves, nomeadamente ao seleccionar, quando a quantia era pagamento, grupos de desprotegidos sociais- com todo o risco e distorsões que isso comporta. Se o fundamento para esta fase da investigação recorre ao altruísmo solidário, então é necessário no plano ético que o ónus recaia sobre a sociedade de uma forma harmónica e não sobre grupos minoritários que por razões económicas, raciais, culturais ou outras, por exemplo a condição de prisioneiros, são ou foram, o substrato para estes trabalhos. O pagamento tornou-se ilegítimo, a troca de benesses também. Isto obriga a separar pagamento, da compensação simbólica por incómodo, em princípio legítima.

Também aqui se impõe que a informação prestada a quem participa seja clara, isenta de omissões, e completamente compreendida, o que no caso dos doentes com doença incurável que são usados em ensaio, implica o esclarecimento obrigatório de que não há benefício terapêutico esperável. Mas as questões específicas dos

ensaios clínicos em oncologia estão fora do escopo deste artigo.

ENSAIOS DE FASE II

a) Tipificação:

Avalia a eficácia do produto em doentes com entidades que se pressupõe poderem vir a ser com ele tratadas.

b) Problemas:

É também com o consentimento informado que surgem aqui os mais delicados pontos para debate. É importante que se faça compreender a quem vai participar nos ensaios, que de facto não estamos ainda numa acção terapêutica. Só cerca de 30% dos participantes beneficiam realmente, sob o ponto de vista pessoal. Ora o consentimento que se exige é informado. Logo, não é eticamente aceitável estimular falsas esperanças, nem não fornecer a informação completa. Não é por isso aceitável que os doentes participem com a convicção de que vão ser tratados.

A outra questão que surge é então a da que o risco assumido na participação no ensaio não seja desproporcionado, i.e. que a razão risco/ benefício seja aceitável.

ENSAIOS DE FASE III

a) Tipificação:

Comprovada a eficácia do fármaco, há agora que testá-lo comparativamente com as medidas de tratamento tidas como a boa prática no momento. Esta avaliação é feita com criação de um ou mais braços terapêuticos onde os doentes são alocados, por vezes com recurso á distribuição aleatória. Raras vezes, a comparação é feita com controlos históricos. Noutras ocasiões recorre-se á comparação com placebo. Na comparação entre fármacos, por vezes fazem-se ensaios cegos ou mesmo duplamente cegos. Tal significa que o doente, ou o médico e o doente, não tem conhecimento de qual o produto, de entre os distribuídos, está a ser ministrado São incluídos grande número de doentes, muitas vezes em ensaios cooperativos multicêntricos. Há necessidade de análises intermédias de dados, para assegurar que se cumprem os critérios técnicos e éticos de interrupção de ensaios (stopping rules).

b) Problemas:

As questões suscitadas são dependentes da estrutura do ensaio. O consentimento informado tem aqui particularidades. Os doentes devem ser informados, como sempre, das peculiaridades: nos ensaios com distribuição aleatória, de que não podem optar; nos ensaios cegos, de que não sabem o que lhes é administrado; nos ensaios com placebo, de que podem ser sorteados para o braço de não

fármaco. Mas, anterior á exigência de um consentimento informado obtido de forma amplamente esclarecida, há que ter em conta que outros aspectos. Criar um ou mais braços num protocolo não pode significar que doentes do mesmo estudo, tenham tratamentos com antecipadas taxas de sucesso diferentes. Isto é, exige-se que no início do estudo as hipóteses teóricas de eficácia sejam iguais. Dito isto, torna-se claro que só em condições excepcionais, como quando não há terapêutica para a entidade em estudo, se torna legítimo usar placebo. Deve estar previsto um mecanismo de análise intermediária que permita, mal haja a mais pequena evidência de desequilíbrio a favor de um dos braços, a suspensão do que então se tornou num tratamento menos bom. A aleatorização (randomization) em si mesma tem sido objecto de forte controversia¹²⁻¹⁵.

ENSAIOS DE FASE IV

a) Tipificação:

São de facto ensaios de fármaco-vigilância. Recolhem e tratam a informação respeitante ao uso alargado dos produtos, recolhendo as informações de reacções raras ou tardias, não atingíveis de outra forma.

b) Problemas:

Não suscitam em si mesmo problemas específicos e para alguns autores não passam de pura fármaco-vigilância.

Comuns a todas as fases de ensaios clínicos estão outros tipos de problemas que não é frequente ver tratados quando se discutem, em artigos curtos, estes temas. E não porque sejam menores. Os potenciais conflitos de interesses que este tipo de ensaios suscita são vários e de abordagem complicada. Há potencialidade de conflito de interesse quer o investigador tenha motivações puramente científicas quer tenha também contrapartidas económicas. Quando o potencial lucro económico da participação ensaios existe, pode haver tendência a incluir doentes cujos critérios de inclusão são lidos de forma mais ligeira. E para alguns autores, o pagamento aos investigadores é éticamente ilegítimo (Royal College of Physicians 1990); e isto sem intenção de fraude, matéria de que não se trata aqui. Mas mesmo sem esse tipo de contrapartidas, um pressão muito grande curricular, pode levar a posições menos claras. Se do ensaio resultar a alocação, aos doentes incluídos, de recursos escassos, criando um ainda maior desfavorecimento nos outros utilizadores, o conflito existe e prosseguir no estudo é ilegítimo. A redução dos possíveis conflitos passa pela separação dos papeis de investigador principal, e de médico assistente, o que defendemos desde há anos mas

que a prática, pelo menos no nosso País, mostra não ser a realidade. Daqui decorre, pelo menos, que em muitos casos quem informa o doente a quem se propõe um ensaio é, muitas vezes o investigador principal. Se ninguém como ele deve ser capaz de explicar os problemas, não é menos verdade que ninguém como ele está tão exposto aos conflitos de interesses.

AS COMISSÕES DE ÉTICA E OS ENSAIOS CLÍNICOS

O decreto lei que regulamenta os ensaios clínicos de novos medicamentos em Portugal, remete muitas das funções de garantia para as Comissões de Ética Para a Saúde (CES). Às CES compete fiscalizar um vasto leque de questões, de algumas quase burocráticas- como o verificar se todos os documentos que devem constar de um processo de autorização estão presentes- , até ao avaliar a qualidade técnica e científica do projecto, e zelar pelos aspectos éticos do mesmo. São também as CES que tem por missão fiscalizar as reacções adversas registadas. Ora as CES são, por força de lei, e ainda bem, pluridisciplinares. Partilham funções de tipo assistencial com funções de ética de investigação, o que nalguns países está entregue aos Institutional Review Boards ou Research Ethics Committees. É difícil conceber que sem treino específico em ética e em ensaios clínicos, as CES possam dar cabal cumprimento às suas funções nesta área. É certo que o texto legal prevê o pedido de informação aos especialistas que se entenda necessário consultar, mas mesmo assim sobram lacunas importantes que é preciso serem colmatadas com treino específico, quer interno da própria CES, quer mais alargado, promovendo encontros entre diferentes CES e especialistas por exemplo em estatística. Algumas instituições tem no seu organigrama estruturas que podem colmatar estas carências. No IPOFG de Lisboa, onde o autor trabalha, existe um Conselho de Investigação Oncológico e um Gabinete de Ensaio Clínicos. A troca de opiniões entre estes sectores e a CES tem sido muito útil no colmatar das carências sentidas e pode representar uma forma de obviar as lacunas apontadas.

CONCLUSÕES

Tentou-se uma leitura panorâmica das questões éticas relacionadas com os ensaios clínicos. Apresentaram-se apenas questões gerais mas cobrindo da fundamentação e dos aspectos práticos de cada fase, até ao alerta para algumas questões locais. Tentou-se chamar a atenção para questões julgadas importantes e que são comuns a diferentes tipos de ensaios ,como por exemplo a existên-

cia de conflitos de interesse. Ficaram excluídos discussões aprofundadas e temas especiais que não eram objecto deste artigo. Considero importante que à Ética seja dado maior ênfase quer no treino pré quer no pós-graduado. E que às Comissões de Ética Para a Saúde, a quem se comete importantes funções, se dê, programadamente treino específico na área dos ensaios clínicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 ANNE FAGOT-LARGEAULT: L'Expérimentation Humaine et les Questions d'Autonomie, de Don et de Partage. In Les Fondements de la Bioéthique. De Boeck-Wesmael, Bruxelles, 1992.
- 2 GIORGO AGAMBEN: O Campo Como Paradigma Biopolítico Moderno. in O Poder Soberano e a Vida Nua. Homo Sacer. Edit Presença, Lisboa, 1998.
- 3 ANNE LANGLOIS: Éthique et Connaissance/ La Recherche à Visée Cognitive. In Les Fondements de la Bioéthique. De Boeck-Wesmael, Bruxelles, 1992.
- 4 HANS JONAS: Reflexões Filosóficas Sobre Experimentação em Seres Humanos. in Ética, Medicina e Técnica. Ed Vega, Lisboa, 1994.
- 5 BARUCH A BRODY: Philosophical Reflections. In The Ethics of Biomedical Research. Oxford Univ. Press, Oxford, 1998.
- 6 ANGEL, M: The Ethics of Clinical Research in the Third World. NEJMed, Editorial, 1997; 337: 847-849.
- 7 LURIE, P WOLFE, SM : Unethical Trials of Interventions to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. NEJMed, 1997; 337: 853-856.
- 8 VARNUS H. SATCHER D: Ethical Complexities of Conducting Research in Developing Countries. NEJMed, 1997; 1003-1005.
- 9 GAMBIA GOVERNMENT/ MEDICAL RESEARCH COUNCIL JOINT ETHICAL COMMITTEE: Ethical Issues Facing Medical Research in Developing Countries. The Lancet, 1998; 351: 286-287.
- 10 HOWE, EG: Deconstructing Equity, Autonomy and Ethical Analysis. J Clin. Ethics, 1998; 9(2) : 99-107.
- 11 PARIZEAU, MH: Le Concept Éthique de Consentement à l'Expérimentation Humaine: Entre l'Utilitarisme et la Morale Kantienne. In Les Fondements de la Bioéthique. De Boeck- Wesmael, Bruxelles, 1992.
- 12 HELLMAN S, HELLMAN DS: Of Mice But Not Man. Problems of the Randomised Clinical Trials. NEJMed, 1991; 324: 1585-1589.
- 13 PASSAMANI, E: Clinical Trials- Are They Ethical ? NEJMed, 1991; 324 : 1589-1591.
- 14 CAVALLI, F: Randomized Trials: What's the Problem? Editorial, Annals of Oncol, 1992; 3: 96.
- 15 SEGELOV E, TATTERSALL M HN, COATER AS: Redressing the Balance- the Ethics of not Entering an Eligible Patient on a Randomised Clinical Trial. Annals of Onc. 1992; 3: 103-105.