

## ÉTICA DA INVESTIGAÇÃO

Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale – Membro da CEIC

### A INVESTIGAÇÃO HUMANA: INTRODUÇÃO

Denomina-se *investigação* ao estudo e análise rigorosa de dados observados ou a observar mediante determinado protocolo elaborado com o objectivo de responder a questões científicas relevantes para a sociedade.

O termo investigação é aplicável a todo um conjunto de actividades destinadas a desenvolver ou contribuir para o conhecimento generalizável. Este consiste na elaboração de teorias, princípios, relações ou acumulação de informação que pode ser confirmada por métodos científicos idóneos, de observação e inferência.

A finalidade da investigação médica com seres humanos é a melhoria dos procedimentos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos e o conhecimento da etiologia e patogénese da doença: mesmo as melhores metodologias devem ser continuamente aprimoradas do ponto de vista de eficácia, eficiência, acessibilidade e qualidade.

A investigação fundamenta-se na incerteza relativamente a uma questão científica, integra a medicina enquanto ciência e é parte do conhecimento disciplinado dos profissionais de saúde.

O progresso em cuidados médicos e prevenção da doença depende da compreensão dos mecanismos fisiológicos e patológicos subjacentes e dos achados epidemiológicos, dependendo da investigação com populações humanas: a colheita, análise e interpretação da informação obtida, contribuem significativamente para a melhoria da saúde humana. <sup>(1)</sup>

Designa-se por *ensaio clínico* qualquer estudo que implique intervenção clínica envolvendo seres humanos, doentes ou voluntários saudáveis, realizada de acordo com um protocolo destinado a gerar conhecimento científico.

A investigação envolvendo seres humanos pode utilizar quer a observação, quer a intervenção física, química ou psicológica. Pode originar registos ou utilizar os existentes contendo informação biomédica acerca dos indivíduos, que podem ou não ser identificáveis.

A investigação biomédica com seres humanos deve ser distinta da prática da medicina, saúde pública e outras formas de cuidados de saúde, que devem contribuir prioritariamente para a saúde dos indivíduos e das comunidades. <sup>(1)</sup> O adjetivo “biomédico” indica a relação da investigação com a saúde.

O protocolo define a questão ou questões a responder pela pesquisa (objectivos primários e secundários), duração do estudo e recrutamento de doentes, selecção da amostra (critérios de inclusão e exclusão), utilização de comparador activo ou placebo, técnicas de pesquisa, tamanho da amostra, bem como as técnicas de estatística necessárias para estabelecer a validade dos dados.

Os estudos prospectivos podem ter áreas de sobreposição quando a investigação e a prática clínica são efectuadas conjuntamente como, por exemplo, na investigação desenhada de forma a obter informação acerca da eficácia da droga ou outra modalidade terapêutica, diagnóstica ou preventiva. <sup>(1)</sup>

Dada a complexidade e interesses envolvidos (investigador, clínico, promotor e interesses económicos) a investigação com seres humanos gera desassossegos e preocupações éticas relativamente aos participantes, face aos potenciais riscos e eventual desequilíbrio na relação custos-benefício. <sup>(2)</sup>

As competências dos profissionais médicos devem ser ensinadas e transmitidas de geração em geração de clínicos e o doente é o intermediário. Com profissões que implicam uma contínua aprendizagem, médicos e enfermeiros têm o dever, não só de manter as suas aprendizagens, como de as melhorar continuamente e, em investigação, há uma tensão permanente entre as vertentes clínica e científica do exercício profissional.

A II Guerra Mundial chamou a atenção para os difíceis problemas da experimentação humana. O desrespeito pelos Direitos Humanos e autonomia individual, em alegado benefício da Ciência e Humanidade, despoletou a atenção para os princípios da beneficência e autonomia e o direito à autodeterminação dos doentes.

A Declaração de Genebra da Associação Médica Mundial defende que “A saúde do meu doente é a minha preocupação prioritária” e exige o compromisso médico de que a “Preocupação pelos interesses do indivíduo sob investigação deve sempre prevalecer acima dos interesses da sociedade e ciência”.<sup>(1)</sup>

Existe uma dualidade subjacente ao simultâneo desempenho de médico assistente e investigador, que plasman o conflito de obrigações e interesses:

- como investigador, o médico deve gerar conhecimento científico, visando o benefício de futuras gerações de doentes;
- como clínico, tem uma relação fiduciária e de responsabilidade para agir no melhor interesse do actual doente, como indivíduo.

Assim sendo, a responsabilidade para com futuras gerações conflitua com a responsabilidade de cuidado para com os doentes que trata em determinado momento.

A ética da investigação deve respeitar várias condições:

- a prossecução do conhecimento;
- a presunção de que a investigação vai gerar conhecimento;
- relação favorável benefícios-riscos para o sujeito da investigação;
- selecção imparcial dos sujeitos;
- imprescindibilidade da utilização de sujeitos humanos.

Os benefícios da pesquisa resultam para outros indivíduos que não os sujeitos de investigação, nomeadamente, para outros doentes, para os profissionais envolvidos na pesquisa, e para a sociedade em geral.

A experimentação humana invoca a polaridade indivíduo-sociedade, ou seja, a tensão entre o bem individual e o bem público, entre o interesse privado e o público, entre os interesses a longo prazo da sociedade, da ciência e do progresso, por um lado, e os direitos do indivíduo, por outro: trata-se na essência dos direitos do indivíduo, face à sociedade.<sup>(3)</sup>

Na tentativa de atribuir dignidade própria à experimentação, a saúde e a doença são manipuladas a favor do bem comum, no que este representa de mais abstracto: o interesse público opõe-se ao privado, o bem comum ao individual.

Em parte devido a esse conflito os doentes podem confundir investigação sem benefício próprio, com o tratamento que pode melhorar a sua saúde.

A experimentação com seres humanos encontra-se em curso em muitas áreas da ciência e tecnologia. Da experimentação humana, a médica é seguramente a mais legítima, a psicológica a mais dúbia, a biológica seguramente promissora se adequada e controladamente conduzida.

Se o progresso interessa à sociedade, a investigação é imprescindível à ciência como instrumento dinamizador de desenvolvimento e, nas ciências médicas, o homem (como

elemento integrante de experiência) é o meio para atingir os fins de que só outros poderão beneficiar.

Os animais podem desempenhar um papel substitutivo de forma limitada e transitória, pelo que tem de ser o próprio homem a constituir-se como modelo único de conhecimento de si próprio: o objecto de experiência é o original, isto é, o próprio corpo humano, não existindo modelo vicariante.

Mas, a medicina tem como principal objectivo o de servir o homem e, apesar da virtude ser um importante traço de carácter do médico, tal não é suficiente para ter papel primário exclusivo ou preponderante sobre, por exemplo, as teorias baseadas no dever.

Uma teoria ética é mais abrangente se nela for incluída a virtude e a motivação moral for central ao agir.

Qualquer acto médico científica e eticamente correcto conterá:

1. virtudes, como a compaixão e desinteresse;
2. sentido moral e deontológico, quer no plano da “leges artes”, quer no plano universal (Kant e Ricoeur);
3. consequencialismo e responsabilidade (Jonas);
4. criteriosa gestão dos cuidados médicos a prestar a cada doente, e na saúde em geral, presente no utilitarismo (Stuart Mill), princípio da justiça integrada no principialismo (Beauchamp) e contida, sob a designação de equidade, na teoria da justiça de Rawls;
5. amor, solicitude e humanismo, descritos na ética da virtude, ética do cuidado e nos princípios da beneficência e não maleficência do principialismo;
6. respeito pelo primado da autonomia defendido com diferente ênfase, perspectiva e argumentação por Kant, Rawls, o liberalismo em geral e, em particular, por Beauchamp, Singer e Engelhardt.

O que nos parece fundamental, em ética em geral e na defesa de primado da autonomia em contexto de investigação clínica em particular, é a coerência e justificação sistemáticas, a par da utilização de registos e o acautelamento da confidencialidade de dados.

Assim sendo, os princípios universais subjacentes à investigação biomédica contêm iniludivelmente o respeito pelas pessoas (princípio da autonomia e consentimento informado, protecção das pessoas com autonomia diminuída ou sem autonomia, populações vulneráveis, etc.), exigência de razoabilidade dos riscos envolvidos: os benefícios têm sempre de ser superiores aos riscos (princípio da beneficência e não maleficência), equidade na distribuição dos riscos e benefícios da investigação, bem como na carga económica que acarreta (princípio da justiça) e a responsabilidade que o acto clínico e de investigação acarretam (princípio da responsabilidade).<sup>(4)</sup>

## CONFLITO DE INTERESSE E RESPONSABILIDADE

Os conflitos de interesse decorrem do princípio da responsabilidade, em que o papel dicotómico desempenhado pelo clínico, simultaneamente investigador, provoca permanente tensão na relação médico-doente:

- o doente pode não entender a diferença entre a assistência médica a que tem direito e a sua participação na investigação (voluntariedade);
- pode sentir-se impelido a participar, quer pela desigualdade da relação clínica, quer pelo receio de “abandono” ou menor atenção por parte do clínico;
- o projecto de investigação pode não priorizar o interesse do doente.

O conflito entre o clínico e investigador, entre o dever de protecção do médico em relação a cada paciente e o dever de estudar, aprender e investigar inerente ao médico, é permanente e desgastante: a investigação efectuada pelo clínico simultaneamente à actividade assistencial, configura o conflito ético entre o dever de lealdade, protecção e ajuda ao doente e o dever universal de aprimorar o seu conhecimento e “leges artes” para melhor servir o conjunto incógnito de futuras gerações de doentes.

A responsabilidade do clínico para com a sociedade não deve sobrepor-se e secundarizar a relação clínica entre o médico e o doente: a medicina cumpre a sua vocação e objectivos na relação médico doente.

Por outro lado, a investigação clínica com medicamentos de uso humano é habitualmente promovida pela indústria farmacêutica e movimenta grandes interesses financeiros que pretendem transmitir a ideia de segurança e eficácia. Esses interesses podem influenciar o desenho e condução do estudo, na excessiva publicitação dos resultados positivos e na omissão ou subvalorização na publicação dos resultados negativos.

Os conflitos de interesse podem contudo ser minimizados ou anulados da seguinte forma:

- estudos desenhados de forma aleatorizada e duplamente cega;
- avaliação por pares (análises intermediárias dos resultados);
- acesso irrestrito aos dados primários e análises estatística;
- liberdade de publicação dos dados, designadamente quando estes são inesperados;
- explicitação ou eliminação dos interesses em conflito. <sup>(5,6)</sup>

A experimentação no homem apresenta diversas vertentes: auto-experimentação em voluntários, estudos experimentais em diferentes áreas terapêuticas em doentes, por vezes sem benefício próprio, mas para benefício de outros.

Por outro lado, na publicitação dos resultados não basta que a investigação tenha sido efectuada de forma ética: deve estar claro na publicação, a observância explícita das prioridades éticas, não devendo ser publicados trabalhos cujos dados tenham sido impropriamente obtidos.

## TIPOS E DESENHOS DE INVESTIGAÇÃO

A investigação apresenta diferentes objectivos de estudo:

- a investigação básica que estuda a fisiologia dos processos biológicos subjacentes à doença;
- a investigação visando o desenvolvimento de novas terapêuticas;
- a investigação que estabelece até que ponto um tratamento particular é benéfico, (eficácia), prejudicial ou de eficácia idêntica e que configuram os estudos de superioridade e de não inferioridade;
- a investigação que beneficia directamente o doente;
- a investigação que beneficia os doentes com a mesma patologia ou perturbação.

Todas estas formas de investigação condicionam directa ou indirectamente o abandono de modalidades terapêuticas consideradas mais prejudiciais que benéficas comparativamente a outras existentes, ou mesmo à abstenção terapêutica.

A investigação sistemática e cuidadosa em medicina é fundamental para controlar e dirigir o impulso de tratar e curar e não apenas o resultado do interesse do investigador

na perseguição da verdade e conhecimento. Centra-se prioritariamente, de forma personalizada, nos doentes que pode beneficiar, bem como nos doentes que futuramente podem ser ajudados, quer pelo abandono de terapêuticas ultrapassadas, quer pela implementação de tratamentos comprovadamente mais eficazes.

A afirmação de Sócrates “a vida não examinada não merece ser vivida” pode ser transposta para a investigação de aplicação à medicina: a medicina não examinada através da investigação sistemática pode ser perigosa para os doentes, pelo que representa de imobilismo e falta de inovação do princípio da beneficência.

Assim, a investigação humana não transforma o homem em objecto de experiência, solicita antes a colaboração individual, informada e esclarecida, num importante objectivo social e humanista que pode ser fundamental, não só para o indivíduo em questão, como para as gerações vindouras que desenvolverão patologias idênticas. <sup>(7,8)</sup>

**Estudos observacionais** – Estudos prospectivos ou retrospectivos, em que o sujeito de estudo não é submetido a qualquer intervenção, desempenhando um papel passivo.

De entre estes, salientam-se os desenhos mais frequentes:

- *estudos de coorte*, em que um grupo de indivíduos é acompanhado ao longo do tempo;
- *estudos transversais*, em que as observações são feitas num único momento;
- *estudos de caso – controle* em que o investigador compara um grupo de indivíduos que têm a doença com outro grupo que a não tem.

**Estudos experimentais** em que o sujeito de estudo é submetido a um tratamento denominado intervenção (por exemplo um medicamento ou terapia comportamental) e observa os seus efeitos sobre um desfecho.

A principal vantagem em relação aos anteriores é a capacidade de demonstrar causalidade, designadamente nos estudos aleatorizados (que podem eliminar variáveis de confusão ou erro) e cegos (que podem eliminar a possibilidade dos efeitos observados serem causados por outros tratamentos ou por enviesamento dos desfechos). <sup>(9-10)</sup>

## INVESTIGAÇÃO COM MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Os ensaios clínicos são necessários para confirmar um resultado observado, como consequência de uma intervenção particular, comparativamente a uma variável desconhecida na população de doentes.

A evidência da vantagem ou desvantagem de muitos tratamentos é ténue, necessitando da validação de segurança e eficácia.

Se existe dúvida relativamente à segurança e eficácia de um tratamento ou da sua vantagem relativamente a outro tratamento, está claramente justificada a investigação científica: os ensaios clínicos são instrumentos científicos que têm como objectivo proteger os presentes e futuros doentes dos entusiasmos e “certezas” médicas, substituindo-os por tratamentos devidamente validados.

É a esta genuína incerteza científica que se denomina equipolência (equipose dos autores anglo-saxónicos), abordada pormenorizadamente noutro artigo. <sup>(11)</sup>

Em tais estudos, um grupo de doentes recebe a terapêutica experimental, enquanto o grupo controle não recebe tratamento, recebe o tratamento *standard* ou placebo, com a

finalidade de permitir ao investigador concluir até que ponto uma terapêutica experimental é mais eficaz e segura, comparativamente ao utilizado ou placebo. <sup>(2)</sup>

O procedimento mais seguido e aceite é o recrutamento de doentes (de acordo com critérios de inclusão e exclusão devidamente explicitados no desenho do ensaio) de forma aleatorizada no grupo experimental e de controle, visando evitar vícios de recrutamento, observação e interpretação de resultados.

Os ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) são menos susceptíveis de enviesamento, providenciam protecção adicional contra as diferentes variáveis; podem ser cegos (o sujeito do ensaio desconhece em que grupo foi incluído) e duplamente cegos, em que tanto o investigador como o sujeito de ensaio desconhecem a sua distribuição pelos diferentes grupos de ensaio.

Os ensaios duplamente cegos visam especificamente reduzir o enviesamento nas observações e interpretações pelos sujeitos de ensaio e médicos investigadores. Por outro lado, esta metodologia visa também o propósito ético de evitar conflito de interesses por parte do médico-investigador, que simultaneamente administra a terapêutica e dirige o ensaio.

Assim sendo, a experimentação é ética se o seu desenho e concepção antecipam riscos que são compensados pelos benefícios, porque os meios não justificam os fins. A investigação não pode portanto ser justificada se: <sup>(5-7)</sup>

- representa risco significativo numa apreciação da relação risco-benefício desequilibrada;
- os sujeitos não são devidamente informados dos riscos presentes.<sup>(12, 13)</sup>

Um ensaio clínico efectuado com medicamento de uso humano – medicamento experimental (ME) apresenta diferentes fases:

Fase I – estudos efectuados em número reduzido de voluntários para avaliação da biodisponibilidade, farmacocinética e farmacodinâmica (picos séricos e duração, vida média, efeitos sobre os sinais vitais, dosagem, interacção com alimentos e outras drogas);

Fase II – ensaios aleatorizados, controlados e cegos que visam o estudo de perfil de segurança e tolerância (doses e frequência entre elas);

Fase III - ensaios aleatorizados, controlados e cegos que visam o estudo da eficácia (estudos multicêntricos e multinacionais, segurança a longo prazo, estudos comparativos, extensões do medicamento a outras indicações terapêuticas, controlados, cegos e aleatorizados);

Fase IV – estudos efectuados após a aprovação de autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento para comercialização, que visam experiência adicional relativamente a perfil de segurança, utilização crónica e a longo prazo, diferenciação de outras drogas da mesma classe, relação custo-eficácia. <sup>(9, 10, 14-16)</sup>

Fase do Estudo	Objectivos	População	Numerário	Duração (anos)
Fase I	Humanos	Voluntários saudáveis	50-100	1
Fase II	Busca de dose-resposta	Doentes	100-300	2
Fase III	Eficácia	População definida	1000-5000	3
Fase IV	Após AIM	Doentes	variável	variável

## OCULTAÇÃO EM INVESTIGAÇÃO

É presentemente considerada fundamental, pelos seguintes motivos:

- pela possibilidade, embora remota, de remissões e curas espontâneas;
- o efeito placebo, presente, mesmo em tratamentos intrinsecamente ineficazes;
- a psicologia da descoberta que leva os indivíduos a verem o que previram.

Muita da moderna investigação médica depende da ocultação aos doentes e médico das drogas que estão sob investigação, ou seja, qual o tratamento recebido, visando subtraí-los a subjectividade e influência.

Em vez disso, doentes e médicos, apenas serão informados que o doente participante no ensaio, poderá eventualmente estar a tomar uma de duas ou mais drogas após sorteio exterior (usualmente computador), com a finalidade de comparar a eficácia relativa.

Tais ensaios, duplamente aleatorizados, são éticos a menos que os doentes não sejam devidamente informados de tal facto.

O que é essencial é que os doentes sejam exaustivamente informados e esclarecidos acerca dos riscos e benefícios do protocolo de investigação.

O princípio do respeito mútuo não exige que os doentes sejam protegidos da ocultação, mas da ocultação desinformada. <sup>(8, 13, 14)</sup>

## UTILIZAÇÃO DE PLACEBO

O primeiro ensaio controlado por placebo foi muito provavelmente conduzido em 1931, quando a sanocrisina foi comparada à água destilada no tratamento da tuberculose.

O placebo é a substância ou intervenção que o profissional de saúde crê ser biomédica e farmacologicamente inactiva para a condição em tratamento e o seu uso tem sido controverso, principalmente quando os doentes são aleatorizados para receber placebo em lugar da terapêutica eficaz. <sup>(2)</sup>

Apresenta problemas específicos: a revelação ao doente da sua utilização anula o propósito da sua utilização (efeito terapêutico em cerca de 30 a 40 % dos doentes). <sup>(2)</sup>

Mais recentemente a polémica foi bipolarizada em duas correntes de opinião denominadas “ortodoxia do placebo” e “ortodoxia do control activo” pelos respectivos defensores e detractores. A primeira defende a necessidade de ensaios controlados por placebo, enquanto a segunda acusa a primeira de sacrificar os princípios éticos e os direitos e bem estar dos doentes a um presumido rigor científico, sublinhado pela Declaração de Helsínquia, que preconiza a utilização de comparadores activos, sempre que exista evidência científica da sua eficácia e segurança.

Contudo, os defensores dos ensaios com placebo argumentam que, mesmo nas situações em que existe terapêutica eficaz, muitas vezes esta não é superior ao placebo, atendendo à resposta à droga em diferentes populações e à possibilidade de efeitos imprevisíveis e elevados índices de melhoria espontânea, ou seja, os ensaios controlados com substância activa apresentam limitações metodológicas.

Os ensaios sem braço de placebo podem induzir em erro ao concluir que determinada substância tem eficácia terapêutica, quando na realidade não é superior à do placebo.

Por outro lado, um tratamento inovador pode não ser mais eficaz que outro já existente, mas condicionar menor número de acontecimentos adversos (justificando a sua aprovação e introdução no mercado), o que pode ser difícil de demonstrar sem placebo.

Temple e Ellenberg <sup>(16)</sup> defendem a utilização de placebo sob determinadas condições que se passam a explicitar:

- não sejam previsíveis consequências adversas de carácter permanente;
- risco de desconforto ligeiro e temporário.

Os ensaios com comparador activo assentam no argumento de que a questão relevante a responder num ensaio não é a de que uma nova droga é melhor que nada, mas sim a de que é melhor que a existente, citando a Declaração de Helsínquia que afirma “Os benefícios, riscos e eficácia de uma nova terapêutica deve ser comparada com o melhor método profilático, diagnóstico ou terapêutico” existente. <sup>(18)</sup>

Mas também o rigor científico de um ensaio é em si mesmo ético: o que não tem qualidade científica não pode ser ético e os oponentes do placebo desvalorizam a evidência do efeito placebo.

Tal como anteriormente referido, os estudos indicam que o placebo alivia alguns sintomas em aproximadamente 35% dos doentes que sofrem de várias afecções: angina pectoris (30-80%), tosse, ansiedade, depressão (30-50%), hipertensão e cefaleias.

A utilização do placebo envolve a ocultação intencional ou a revelação incompleta e a sua defesa assenta na argumentação de que a ocultação é completamente moral, quando usada para o bem-estar do doente. Contudo, menos frequentemente, o efeito placebo pode coexistir sem ocultação, em situações em que o doente é informado da sua ineficácia farmacológica, sendo a sua acção atribuída ao enquadramento do acto médico, num contexto fortemente imbuído de esperança de alívio e cura, envolvendo o médico e a capacidade de criar confiança e esperança.

Por outro lado, a utilização de comparador activo obriga ao recrutamento de populações de maiores dimensões, expondo maior número de doentes aos riscos inerentes ao ensaio. Os estudos de equivalência, por exemplo, ao avaliar a hipótese de que uma droga é equivalente a outra exigem amostras maiores para conseguir suficiente poder estatístico, comparativamente ao necessário para estudar a resposta entre um tratamento activo e placebo.

Parece-nos portanto que a utilização de placebo pode ser eticamente aceitável, desde que a sua utilização não cause desconforto grave ou risco superior aos estudos epidemiológicos, em que são efectuadas colheitas de sangue para estudos farmacocinéticos de voluntários saudáveis, sujeitos à administração de medicamentos.

Patologias como a rinite alérgica, sem riscos significativos para o doente, a depressão em que existe elevada resposta ao placebo (ele próprio constitui um tratamento eficaz), doenças de curso irregular com agudizações e remissões espontâneas, terapêutica existente parcialmente eficaz ou com graves efeitos adversos, podem justificar a utilização do placebo, o que é discutível quando existe terapêutica eficaz e a privação desta faça o doente incorrer em riscos e sofrimento evitáveis. <sup>(17-36)</sup>

## **PRINCÍPIOS GERAIS DA INVESTIGAÇÃO/TRATAMENTO INOVADOR**

- comunicação eficaz e verdadeira – técnicas de comunicação (SPIKES); <sup>(37)</sup>
- consentimento informado e volição dos participantes;
- prioridade absoluta dada ao bem-estar do sujeito de investigação;
- envolvimento de outros profissionais de saúde na utilidade do projecto

- (com o consentimento do doente);
- balanço equilibrado entre benefícios e riscos: proporcionalidade;
  - recrutamento de população representativa;
  - acrescido cuidado nos princípios da justiça e equidade em grupos vulneráveis;
  - escrutínio independente da investigação;
  - confidencialidade dos participantes;<sup>(8)</sup>
  - actuação dos profissionais de saúde exclusivamente nos limites da sua competência;
  - acurado registo dos resultados: utilização de registos e acautelamento da confidencialidade de dados (Orientações Internacionais para a revisão Ética de Estudos Epidemiológicos –CIOMS 1991).<sup>(1)</sup>

## **RESPONSABILIDADE DO PROMOTOR**

- experiência dos investigadores;
- selecção dos investigadores;
- desenho do ensaio;
- elaboração de deveres e funções;
- elaboração de normas;
- autorização pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica e informação da Comissão de Ética Institucional;
- informação e disponibilização do produto em investigação;
- acesso aos registos;
- avaliação da segurança do medicamento a investigar;
- monitorização;
- auditoria;
- relatórios periódicos de segurança;
- divulgação pormenorizada dos efeitos adversos graves;
- financiamento.<sup>(7, 8, 17, 38)</sup>

## **RESPONSABILIDADE DO INVESTIGADOR**

- Qualificações adequadas do investigador, co-investigadores e outros profissionais de suporte;
- utilidade e utilização do medicamento experimental (ME);
- cumprimento das boas práticas clínicas e regulamentos aplicáveis;
- autorização de monitorização, auditorias e inspecção;
- delegação apropriada de funções;
- disponibilização de recursos suficientes;
- cuidados médicos;
- obtenção da aprovação pela Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e posteriormente pela Comissão de Ética para a Saúde (CES);<sup>(39, 40)</sup>
- cumprimento do protocolo de investigação;
- obtenção de consentimento informado;
- registos adequadamente guardados pelo período convencionado;
- manter confidencialidade e segurança dos registos.<sup>(41)</sup>

## LEGISLAÇÃO INTERNACIONAL

- Código de Nuremberga <sup>(42)</sup> – publicada em 1947 como resposta á divulgação de experimentação médica não ética, por cientistas alemães durante a II Guerra Mundial. Elabora normas de revisão e conduta para a investigação envolvendo sujeitos humanos e que incluem:
  - Consentimento voluntário dos sujeitos de investigação.
  - Justificação científica para a experimentação.
  - Protecção dos participantes.
- Organização das Nações Unidas -1948 subscreve a Declaração Universal dos Direitos do Homem. <sup>(43)</sup>
- Declaração de Helsínquia – elaboração de um conjunto de regras de conduta que pautam a investigação com seres humanos. <sup>(20)</sup>
  - A investigação com seres humanos deve ser precedida e baseada em resultados de experimentação laboratorial e animal.
  - Antes do início da investigação os protocolos de investigação devem ser revistos por uma comissão de ética independente
  - É necessária a obtenção do consentimento informado do sujeito de investigação
  - A investigação deve ser liderada por indivíduos medica e cientificamente qualificados.
  - Os riscos não devem exceder os benefícios.
  - Associação Médica Mundial subscreve em 1964
- Declaração Universal dos Direitos do Homem – artigo 7 – 1966 <sup>(43)</sup>
  - “...ninguém será submetido, sem seu livre consentimento, a experiências médicas ou científicas”
- Declaração de Tóquio – 1975 <sup>(44)</sup>
- Declaração de Veneza – 1983 <sup>(45)</sup>
- Declaração de Hong Kong – 1989 <sup>(46)</sup>
- Organização Mundial de Saúde – 1993 – Directivas Éticas Internacionais para a Investigação Biomédica em Seres Humanos. <sup>(47)</sup>
- Declaração de Somerset Oeste – 1996
- Declaração de Edimburgo – 2000 <sup>(48)</sup>

A Declaração de Helsínquia, adoptada em 1964 pela Associação Médica Mundial e sucessivamente alterada em Tóquio (1975), Veneza (1983), Hong-Kong (1989) e Sommerset West (1996), é um documento oficial da organização internacional representativa dos médicos e constitui, desde a sua adopção, a magna carta da experimentação levada a cabo em seres humanos. Embora não tenha estatuto legal, é tratada e reconhecida como código de conduta à escala global da investigação médica, tendo sido nomeadamente aceite pela CIOMS (organização de pesquisa médica estreitamente ligada à OMS) e sendo referida praticamente em todos os protocolos de pesquisa ou de ensaios clínicos apresentados a comissões de ética institucionais.

Recentemente, a Associação Médica Mundial, na sua assembleia geral, realizada em Outubro de 2000 em Edimburgo, procedeu à revisão da Declaração e introduziu modificações relevantes, algumas causadoras de polémica, mas todas tendentes a garantir e aumentar a protecção dos seres humanos, sujeitos de

investigação. Esta quinta emenda resultou da análise realizada durante o últimos anos, de estudos conduzidos dentro e fora da Associação e da consulta a peritos, associações profissionais, cientistas, associações de doentes e participantes em reuniões científicas.

- Directiva 2005/28/CE que estabelece princípios e directrizes pormenorizadas de boas práticas clínicas no que respeita aos medicamentos experimentais para uso humano, bem como os requisitos aplicáveis às autorizações de fabrico ou de importação desses produtos; <sup>(49)</sup>
- Legislação sobre a produção de medicamentos de uso pediátrico – <sup>(50-57)</sup>

## **NACIONAL**

- Lei que cria as Comissões de Ética para a Saúde (CES) – Decreto Lei nº 97/95.
- Lei da Protecção de Dados Pessoais – Decreto lei nº 67/98 - transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva nº 95/46/CE.
- Lei dos ensaios clínicos com medicamentos de uso humano – Decreto Lei nº 46/2004 - transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva nº 2001/20/CE.
- Lei que cria a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) - Portaria nº57/2005 – transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva nº 2001/20/CE.
- Despacho nº 3568/2005 (2ª série) – nomeação dos membros da CEIC.

## **ORGANISMOS INTERNACIONAIS**

O Conselho Internacional das Organizações das Ciências Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences – CIOMS) – Organização Internacional não governamental foi fundada por intervenção da Organização Mundial de Saúde (OMS) e das United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO) em 1949, mantendo articulação e colaboração com a UNESCO e OMS.

Em 1970 iniciou o seu trabalho na área da ética ligada à investigação biomédica e, nessa altura a OMS ainda não reunia condições para promover a ética como uma das vertentes fundamentais da investigação ligada à saúde. Esse foi um dos pontos fundamentais em que a CIOMS, em cooperação com a OMS, elaborou orientações pelas quais se devia pautar a investigação biomédica envolvendo seres humanos, contidas na Declaração de Helsínquia, que poderiam ser efectivamente aplicadas nos países em desenvolvimento.

A Associação Médica Mundial subscreveu a Declaração de Helsínquia em 1964, bem como a sua versão emendada de 1975.

Em 1982 a CIOMS/OMS propõe as “Orientações Éticas Internacionais para a Investigação Biomédica envolvendo seres humanos”

Prioritariamente preocupada com os países de baixos recursos económicos, procura estabelecer referências éticas para a investigação:

- definindo políticas com base na ética da investigação envolvendo seres humanos;
- aplicando regras éticas em circunstâncias locais;
- estabelecendo ou aperfeiçoando mecanismos de revisão local.

Seguiu-se um período atribulado dominado pela pandemia HIV/AIDS que levantou novas questões éticas, não contempladas no documento anterior. Também os rápidos avanços em medicina e biotecnologia, práticas de investigação em mudança,

experimentação envolvendo grupos populacionais vulneráveis e uma nova visão dos países ricos e pobres contribuíram para a necessidade de revisão da Declaração de Helsínquia em 1980, 1983 e 1989.

Naturalmente que a CIOMS teve também de adaptar toda a estratégia de orientações às novas realidades e responder às necessidades emergentes, o que se traduziu na elaboração de dois documentos:

- International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (1991);
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (1993);
- Biomedical Research Ethics: Updating International Guidelines. (Dec 2000);
- International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (2002) – (*Discute acesamente a orientação 11 relativa à utilização de placebo*).

Esta é portanto a terceira publicação internacional sobre a investigação biomédica envolvendo seres humanos e os objectivos e discussão que provocou reflecte bem as grandes transformações ocorridas na área da ética da investigação, desde que a CIOMS empreendeu em 1982, a discussão sobre a ética da investigação.

Princípios como a relatividade cultural, versus universalidade e globalização e pluralismo, o desafio que constitui a aplicabilidade dos princípios éticos universais num universo multicultural, a inerente diversidade e multiplicidade de sistemas e organização dos cuidados de saúde, contribuíram decisivamente para a posição de que a investigação não deve violar qualquer regra ética universal, reconhecendo contudo, que os princípios éticos relacionados com a autonomia individual e consentimento informado, apresentam especificidades culturais que devem ser acauteladas.

Releva ainda, este documento, a preocupação pelo exercício da autonomia e protecção das pessoas e populações vulneráveis e questões de confidencialidade.

Também a International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice (ICH-GCP) publicou um conjunto de normas aplicáveis aos EUA, Japão e União Europeia, facilitadoras da aceitação mútua pelas autoridades regulamentadoras destes países, de orientações clínicas referentes a qualidade, eficácia, segurança e aspectos multidisciplinares em ensaios clínicos:

- os ensaios clínicos devem ser conduzidos de acordo com os princípios da Declaração de Helsínquia;
- a relação risco/benefício deve ser objecto de cuidadosa avaliação;
- devem ser acautelados os direitos, segurança e bem estar dos sujeitos de investigação;
- o ensaio deve ser suportado por informação disponível sobre o produto de ensaio;
- os ensaios devem ser cientificamente justificados e descritos num protocolo detalhado;
- os protocolos devem ser revistos e aprovados por uma comissão de ética nacional ou regional e comissão de ética institucional;
- deve ser responsável um médico qualificado (ou dentista sempre que apropriado) pelos cuidados médicos e decisões que respeitem aos sujeitos de ensaio e o investigador principal, que lidera o ensaio clínico, deve possuir educação, treino e experiência em ensaios clínicos;
- é necessário o consentimento livre e esclarecido prévio à entrada do sujeito de investigação no ensaio;

- toda a informação clínica deve ser registada, consultada e guardada de forma a permitir a sua cuidada divulgação, interpretação e verificação;
- deve ser devidamente acautelada a confidencialidade dos participantes e registos;
- os produtos sob investigação devem ser manufacturados, manuseados e armazenados de acordo com as boas práticas clínicas.

Por último, a Directiva da União Europeia de 2001 sobre ensaios clínicos visou a normalização da aplicação das boas práticas clínicas a todos os ensaios clínicos na Europa, através da incorporação nas respectivas leis nacionais dos estados membros da União Europeia .em Maio de 2004, mediante:

- aplicabilidade a todos os estados membros;
- harmonização de leis, regulamentos e procedimentos nos estados membros.

## BIBLIOGRAFIA

1. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Genebra 2002. [www.cioms.ch/frame\\_guidelines\\_nov\\_2002.htm](http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm). Acedido a 13 de Janeiro de 2007.
2. Beauchamp T L, Childress JF. The Dual Roles of Physician and Investigator *in* Principles of Biomedical Ethics. New York. Oxford University Press. 1994; 441-61.
3. Jonsen AR, Siegler M, Winsdale WJ. Pesquisa *in* Ética Clínica. 4ª edição. 1998; 192-201.
4. Vale MC. Conceitos de Moral, Ética e Bioética. Tipos de Teoria Ética *in* A Ética em Pediatria: Reflexões sobre Autonomia. Tese de Mestrado em Bioética. Faculdade de Medicina de Lisboa. 2001: 25-38.
5. Jonas H. Reflexões Filosóficas sobre a Experimentação Humana *in* Ética, Medicina e Técnica. Veja. Lisboa. 1994;117-66.
6. Beecher HK. Ethics and Clinical Research *in* Bioethics. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusetts. 1999;421-8.
7. Pessini L, Barchifontaine CP. Pesquisa com Seres Humanos *in* Problemas Actuais de Bioética. São Paulo. Centro Universitário São Camilo. Edições Loyola. 2005:213-30.
8. The BMA's Handbook of Ethics and Law Research and Innovative Treatment. BMA publishing group. London 2004;489-54.
9. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical? JAMA 2000; 283:2701-11.
10. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research *in* Bioethics. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusetts. 1999; 429-35.
11. Newman TB e al. Delineando um Estudo Observacional: Estudos transversais e de Caso-Controlle. *in* Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. Stephen B. Hulley and al. Segunda edição. São Paulo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 127-645.
12. Newman TB e al. Estabelecendo a Inferência Causal em Estudos Observacionais *in* Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. Stephen B. Hulley and al. Segunda edição. São Paulo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 148-64.

13. Tannsjo T. The Morality of Clinical Research: A Case Study *in* Bioethics. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusetts. 1999; 449-56.
14. Beauchamp T L, Childress JF. Intentional Nondisclosure *in* Principles of Biomedical Ethics. New York. Oxford University Press. 1994; 150-7.
15. Engelhardt HT. Research Involving Human Subjects *in* The Foundations of Bioethics. Nova Iorque. 1996; 330-6.
16. Cummings SR e al. Delineando um Experimento: Ensaios Clínicos I *in* Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. Stephen B. Hulley and al. Segunda edição. São Paulo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 163-79.
17. Grady D e al. Delineando um Experimento: Ensaios Clínicos II. Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica. Stephen B. Hulley and al. Segunda edição. São Paulo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 181-201.
18. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. II. Practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000;133:464-70.
19. Declaration of Helsinqui (1964). [www.cirp.org/library/ethics/helsinqui](http://www.cirp.org/library/ethics/helsinqui) *acedido a 13/1/2007*.
20. Lasagna L, Mosteller F, von Felsinger JM, Beecher HK. A study of the placebo response. *Am J Med* 1954;16:770-9.
21. Lasagna L. Placebos and controlled trials under attack. *Eur j Clin Pharmacol* 1979;15:373-4.
22. Feinstein AR. Should placebo-controlled trials be abolished? *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:1-4.
23. Way WL. Placebo controls. *N Engl J Med* 1984 ;311 :413-4.
24. Temple R. Government viewpoint of clinical trials. *Drug Inform J.* 1982 ;16 :10-7.
25. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. I. Ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000;133:455-63.
26. Freedman B, Weijer C, Glass KC. Placebo orthodoxy in clinical research. II. Ethical, legal and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24:243-51.
27. Rothman KJ, Glass KC, Weijer C. Placebo orthodoxy in clinical research. II. Ethical, legal and regulatory myths. *J Law Med Ethics* 1996; 24:252-9.
28. Freedman B. Placebo Controlled trials and the logic of clinical purpose. *IRB* 1990; 12(6):1-6.
29. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994;331:394-8.
30. Ensenrink M. Helsinqui's new clinical rules: fewer placebos, more disclosure. *Science* 2000; 290: 418-9.
31. Hróbjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001; 344:1594-602.
32. Leon AC. Placebo protects subjects from non response: a paradox of power. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:329-30.
33. Brody BA. When are placebo-controlled trials no longer appropriate? *Control clin Trials* 1997; 18:602-12.
34. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000

35. Miller FG. Placebo-controlled trials in psychiatric research: an ethical perspective. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 707-16.
36. Baile WF, Buckman R, Lenzi R and al. Spikes – a six step protocol for delivering bad news: application to the patient with cancer. *Oncologist* 2000;5(4):302-11.
37. Lo B. *Abordando Questões Éticas in Delineando a Pesquisa Clínica: uma abordagem epidemiológica*. São Paulo. Lippincott Williams & Wilkins. 2001: 247-64.
38. Decreto-Lei nº 97/95. DR I Série-A nº 108 de 10/5/1995.
39. Lei nº 46/2004 de 19 de Agosto. DR I Série-A nº 195 de 19 de Agosto de 2004
40. Lei nº 67/98. DR I Série de 26/10/98.
41. Código de Nuremberga. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001:109-10.
42. Declaração Universal dos Direitos do Homem. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 9-18.
43. Declaração de Helsínquia II. Adaptada pela 29ª Assembleia da Associação Médica Mundial. Tóquio. Outubro de 1975. . Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 117-121.
44. Declaração de Helsínquia III. Adaptada pela 35ª Assembleia da Associação Médica Mundial. Veneza. Outubro de 1983. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 123-7.
45. Declaração de Helsínquia IV. Adaptada pela 41ª Assembleia da Associação Médica Mundial. Hong Kong. Setembro de 1989. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 129-33.
46. Directivas Éticas Internacionais para a Investigação Biomédica em Seres Humanos. Adaptadas pelo Conselho para as Organizações Internacionais de Ciências Médicas. Organização Mundial de Saúde 1993. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 173-181.
47. Declaração de Helsínquia V. Adaptada pela 52ª Assembleia da Associação Médica Mundial. Edinburgo. Escócia. Outubro de 2000. Direito à Dignidade Humana e Código Deontológico em Medicina. *Cadernos da FML*. 2001: 135-40.
48. Directiva 2005/28/CE da Comissão de 8 de Abril de 2005. *Jornal Oficial da União Europeia* de 9/4/2005.
49. Code of Federal regulations. Public Welfare. Protection of Human Subjects. Revised June 2005.  
[www://hhs.gov/orhrp/humansubjects.guidance45cfr46.htm](http://www://hhs.gov/orhrp/humansubjects.guidance45cfr46.htm). Acedido a 20 de Janeiro de 2007
50. Research Involving Children - Report and Recommendations -The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research. Washington DC 1977.
51. Jonas H. La Responsabilité Aujourd’Hui: L’Enfant – L’Object Élémentaire de La Responsabilité in *Le Principe Responsabilité*. France. 1995 ; 250 – 60.
52. Beecher HK. Ethics and Clinical Research *in Bioethics*. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusets. 1999; 421-8.
53. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research *in Bioethics*. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusets. 1999; 429-35.
54. Hellman S. The Patient and the Public Good *in Bioethics*. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusets. 1999; 436-40.

55. Tannsjo T. The Morality of Clinical Research: A Case Study *in* Bioethics. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusetts. 1999; 449-56.
56. The BMA's Handbook of Ethics and Law. Research and Innovative Treatment. BMA publishing group. London 2004; 489-517.
57. Beauchamp T L, Childress JF. Respect for Autonomy *in* Principles of Biomedical Ethics. New York. Oxford University Press. 1994; 120-88.