

ENSAIOS CLÍNICOS EM POPULAÇÕES VULNERÁVEIS

Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale – Membro da CEIC

Vulnerabilidade significa fragilidade, susceptibilidade, dependência. Qualquer pessoa doente é vulnerável, mas existem grupos de doentes especialmente vulneráveis: os grupos etários extremos (crianças, idosos), doentes em coma de qualquer etiologia ou em situação de emergência, deficientes mentais ou com perturbações do foro psiquiátrico, perturbações da cognição induzida (sedativos e ou analgésicos), demências, refugiados ou populações em guerra, etc.

Como todos os outros, estes doentes necessitam de novas terapêuticas sendo por isso potenciais sujeitos de investigação, mas a muitos deles falta a cognição necessária (transitória ou permanente) para o exercício da sua autonomia, volição e capacidade de decisão para prestar consentimento informado.

Com efeito, o consentimento informado implica várias vertentes, das quais se salientam o doente, a informação e o consentimento propriamente dito, sendo este diferente consoante se trate de procedimento diagnóstico, terapêutico ou protocolo de investigação.

O doente, como sujeito do procedimento, tem de possuir capacidades sensoriais, atenção e concentração, memória e cognição que lhe permitam entender o que lhe é proposto, contribuir para a relação de empatia e proactividade com o médico, compreender e memorizar a informação prestada e perceber, na essência, a diferença entre procedimentos terapêuticos e investigação.

É na dinâmica da relação clínica que o doente tem a percepção e consciência do seu estatuto de pessoa doente, memoriza os riscos e benefícios da investigação proposta, compreende os procedimentos de aleatorização e do que é um placebo, toma consciência da liberdade de abandonar o estudo, da justiça e beneficência na distribuição de riscos e benefícios e do duplo papel do médico, enquanto investigador

É fundamental que o doente saiba que, ao contrário da terapêutica que visa o seu benefício directo, a investigação tem por objectivo o benefício de terceiros e muito pontualmente o benefício directo do próprio. ⁽¹⁾

A argumentação pró-terapêutica experimental fundamenta-se nas expectativas do doente em situação clínica grave, na liberdade individual face ao interesse da sociedade, na hipótese de benefício com igual oportunidade de participação (princípio da beneficência e justiça) e na impossibilidade de consentimento informado prospectivo (acidente vascular cerebral, choque, paragem cardio-respiratória, coma).

Nos doentes emergentes predomina o princípio da beneficência e o paternalismo, presumindo-se que o doente desejaria ser tratado da melhor forma e de acordo com a “leges artes”.

No doente temporariamente incompetente (paragem cardio-respiratória, traumatismo cranio-encefálico, acidente vascular cerebral, choque ou coma de qualquer etiologia, sepsis), são exigíveis os seguintes requisitos:

- riscos mínimos ou aceitáveis.
- impossibilidade de ser efectuada noutros grupos de doentes.
- impossibilidade de obter o consentimento informado (CI) por parte do sujeito de investigação (apesar de posteriormente, após recobro da consciência, ser obtido o seu acordo ou desacordo para continuar no projecto).
- impossibilidade de contactar o representante legal.

- inexistência de alternativa cientificamente reconhecida.

Por outro lado, para efectuar investigação em doentes graves e em risco de vida, é necessário que estejam reunidas as seguintes condições:

- tratamento insatisfatório ou inexistente.
- perspectiva de benefício directo.
- evidência científica de segurança e eficácia de tratamento a investigar.
- impossibilidade de obter consentimento informado (doença súbita e actuação rápida) por parte do sujeito de ensaio ou representante legal e respectivo registo no processo clínico.
- revisão e aprovação pela comissão de ética institucional dos procedimentos de consentimento informado.

A investigação clínica deve ser metodologicamente adequada, justificada, equilibrada nas suas consequências e justificada ao pretender responder a uma questão científica genuína (equipoise ou equipolência).

As Comissões de Ética devem preocupar-se prioritariamente com a protecção dos sujeitos de investigação, para estes não correrem riscos desnecessários em pesquisas sem justificação científica, privilegiando a equidade, anulando discriminações ou enviezamentos.

Subscrevemos Jean Benard ao afirmar “O princípio da moralidade médica e cirúrgica consiste em nunca executar no homem uma experiência que possa produzir nele malefício de qualquer espécie, mesmo que o resultado possa ser altamente vantajoso para a ciência e para a saúde de outros”

Acreditamos em Karl Popper ao defender que “ O homem criou novos mundos, mas o mais importante deles é o mundo das exigências morais”.

Sublinhamos, como Edmund Pellegrini, que a “A Medicina é a mais humana das ciências e a mais científica das humanidades”.⁽¹⁻⁹⁾

A INVESTIGAÇÃO EM PAÍSES DE ESCASSOS RECURSOS ECONÓMICOS

Define-se vulnerabilidade, em investigação biomédica, como a incapacidade substancial de proteger os próprios interesses, de que são exemplo a incapacidade de consentir (exercer o primado da autonomia), a falta de meios alternativos para obter cuidados médicos, o desempenho de cargos hierarquicamente subordinados (alunos, estagiários, presos).

Os promotores e investigadores não devem tirar vantagem das populações de países de baixos recursos económicos, para desenvolver programas de investigação a baixos custos, evitando os complexos sistemas reguladores dos países industrializados, permitindo o agravamento de condições injustas ou contribuir para novas desigualdades, visando o desenvolvimento de medicamentos caros e, por esse motivo, só utilizáveis nos países ricos.

O projecto de investigação efectuado num país de fracos recursos económicos, deve contribuir para a melhoria das condições de saúde e priorizadas as necessidades de saúde do país onde decorre a investigação: os medicamentos estudados devem ser úteis nesses países e acautelada a respectiva acessibilidade, a custos suportáveis.

A questão a responder pela investigação deve ser relevante para o país hospedeiro como, por exemplo, comparar um tratamento disponível com os cuidados de saúde locais (que pode contemplar a ausência de intervenção). Esta abordagem pode ser

necessária para evitar que a finalidade do estudo apenas vise o interesse ou seja relevante para o promotor, usualmente oriundo de um país desenvolvido, sem constituir uma mais valia para a saúde das populações locais e deve ser desenhado de forma a ter a máxima eficiência no desenvolvimento do conhecimento que melhore a qualidade dos cuidados de saúde no país hospedeiro. ⁽¹⁰⁻¹⁵⁾

CRIANÇAS

A discussão sobre a normatividade da Investigação Clínica com medicamentos de uso humano terá, tal como no ordenamento jurídico português, de diferenciar entre os sujeitos de investigação maiores e menores de idade, sendo que nos maiores, tal como já foi referido, poderão existir situações de incapacidade permanente (deficiência mental, demência) ou temporária (choque, coma, AVC, estado de mal epilético, etc.).

Assim, são considerados cidadãos autónomos e de pleno direito, todos os indivíduos de idade igual ou superior aos 18 anos e conseqüentemente, de acordo com o artigo 1º da Convenção dos Direitos Humanos “criança é todo o ser humano com menos de 18 anos, salvo se nos termos da lei que lhe for aplicável, atingir a maioridade mais cedo”. ⁽¹⁶⁾

Por outro lado, o artigo 12º/ alínea 1 da Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança, aprovada em 1989 pela Assembleia Geral das Nações Unidas e ratificada pela Assembleia da República em 1999, refere o seguinte: “Os Estados Parte garantem à criança, com capacidade de discernimento, o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre questões que lhe respeitem, sendo devidamente tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturidade”. ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾

Também o artigo IV da Carta da Criança Hospitalizada consagra o direito de hospitalização em serviços pediátricos até à idade de 14 anos e 364 dias, ratificado pela legislação portuguesa por Despacho DGH/310-72 de 6 de Maio de 1987 e expressamente refere que “as crianças e os pais têm direito a receber informação sobre a doença e os tratamentos adequada à idade e à compreensão, afim de poderem participar nas decisões que lhe dizem respeito, sendo de evitar qualquer exame ou tratamento não indispensável. Deve tentar reduzir-se ao mínimo as agressões físicas ou emocionais e a dor”. ⁽²⁰⁾

Relativamente ao exercício de autonomia, os considerandos anteriores levam-nos a concluir haver um reconhecimento implícito desse direito à criança que, independentemente da idade, possua desenvolvimento cognitivo, emocional e capacidade de discernimento para compreender e decidir em relação à própria saúde.

Tradicionalmente o consentimento informado aplica-se a doentes que atingiam a maioridade (> 18 anos), com exceção dos deficientes mentais.

Porém casos há, que não estando contemplados no parágrafo anterior são, por lei, considerados menores emancipados, com direitos iguais aos restantes cidadãos e que se passam a nomear:

- todo o menor economicamente independente e que não vive com a família.
- menores casados, grávidas ou pais.
- militares.
- menores declarados emancipados pelo tribunal.

A questão está em determinar acerca da prevalência do direito de decisão parental ou da criança sobre determinada matéria de saúde que a ela diz respeito, uma vez que se tem

presumido, com base legal, que os menores não são competentes, devido à sua presumível imaturidade, para se pronunciarem sobre questões médicas, responsabilidade até agora exclusivamente reconhecida aos pais. ⁽²¹⁻²⁵⁾

Nos EUA poucos estados possuem legislação sobre menores maduros, mas mesmo na sua ausência o pediatra pode basear-se na tese do menor maduro para providenciar serviços com base exclusiva no seu consentimento.

Em caso de litígio este posicionamento tem ainda maior aceitação entre os tribunais, existindo risco mínimo de sanção, por exemplo, quando o pediatra trata a criança sem autorização parental desde que:

- o adolescente compreenda perfeitamente os riscos e benefícios dos cuidados propostos e tenha dado o seu consentimento;
- a terapêutica ou procedimento proposto tenha indicação e benefício reconhecido para o doente de acordo com a “leges artis”.

A protecção especial a que a criança tem direito abrange ainda outros domínios, nomeadamente o Código Deontológico da Ordem dos Médicos, merecendo atenção especial o artigo 38º que refere na sua alínea 2 “No caso de crianças ou incapazes, o médico procurará respeitar, na medida do possível, as opções do doente, de acordo com as capacidades de discernimento que lhes reconhece, actuando sempre em consciência na defesa dos interesses do doente”, bem como o artigo 39º que impõe a obtenção de consentimento informado prévio à aplicação de métodos diagnósticos ou terapêuticos que acarretem risco para o doente.

Também o artigo 157º do Código Civil, referindo-se ao consentimento, especifica as exigências de quem consente: “tenha mais de 14 anos e possua discernimento necessário para avaliar o sentido e alcance do consentimento no momento em que o presta”.

Mas, para além disso, é garantido “à criança com capacidade de discernimento o direito de exprimir livremente a sua opinião sobre questões que lhe respeitem, sendo devidamente tomadas em consideração as opiniões da criança, de acordo com a sua idade e maturação”.

Apesar da alínea 2 do artigo 1878 bem como a alínea 2 do artigo 24º da Convenção dos Direitos da Criança serem omissos em relação ao primado da autonomia, no sentido ético do termo, contemplam contudo o direito a ser ouvida em tudo o que a si própria diz respeito, o que transposto para a saúde pode ser aplicado em situações e decisões desde as mais simples às mais complexas, dependendo do contexto situacional e grau maturativo da criança. ⁽²⁷⁻³²⁾

Ainda assim e presentemente, nas questões de saúde em pediatria, a sociedade tende a concentrar autoridade no médico e pais, diminuindo o estatuto moral da criança.

No entanto, nas duas últimas décadas vários factores contribuíram para desfazer ideias preconcebidas acerca da imaturidade da criança, abrindo perspectivas ao seu protagonismo em várias áreas, no sentido de assumirem progressivamente papel activo nas decisões que directamente as afectam, designadamente em termos de saúde.

O processo de tomada de decisão envolvendo crianças em idade pré-escolar, escolar e adolescentes deve incluir o assentimento do doente a par da participação dos pais e médico, entendendo-se por assentimento a falta de capacidade ou autoridade decisora do doente que, desta maneira, dá o seu acordo à intervenção médica proposta.

Ou seja, em pediatria o processo de tomada de decisão contempla simultaneamente a permissão parental e o assentimento da criança. Compreender os elementos do consentimento informado não é o meio de aferição da capacidade de assentimento da

criança, uma vez que este deve ser visto como uma mudança continuada, condicionada pelo desenvolvimento das capacidades cognitivas.

Para melhor definir assentimento em populações pediátricas, William Bartholome, defensor dos direitos das crianças, enquanto doentes e ou potenciais sujeitos de investigação, sublinhou quatro elementos fundamentais relativos ao assentimento em pediatria:

- desenvolvimento cognitivo adequado à compreensão da natureza da condição sob escrutínio;
- explanação da natureza da intervenção proposta e potenciais repercussões;
- avaliação da compreensão da criança acerca da informação prestada e das suas implicações;
- expressão formal do desejo de aceitar a intervenção ou estudo/investigação.

Para além da idade e desenvolvimento cognitivo, muitos outros factores influenciam a compreensão da criança relativamente aos elementos constantes do consentimento informado.

A volição e assentimento da criança podem estar comprometidos devido a diferenças de poder e autoridade entre a criança, pais, médicos e outras figuras representativas da autoridade.

A questão é a de saber da real capacidade da criança para efectuar decisões de crescente importância (assentimento, consentimento), dado que nem todas as crianças se desenvolvem da mesma maneira e com a mesma rapidez, nem as patologias de que sofrem são idênticas.

Alguns autores defendem mesmo que crianças com doença grave e crónica, por exemplo do foro oncológico, apresentam capacidade cognitiva e decisora superiores às saudáveis, considerando imoral a sua exclusão dos processos decisores importantes, sobretudo em situações limite que implicam relação custo-benefício elevada e em que os próprios profissionais e família duvidam da real vantagem de determinado procedimento terapêutico.⁽³³⁻³⁷⁾

Por outro lado, um outro autor, Broome estudou crianças com diabetes e doenças hemato-oncológicas como sujeitos de investigação e verificou ser a compreensão da informação prestada, inferior nas crianças com doença oncológica, comparativamente às crianças com diabetes. Concluiu por isso, que as crianças com doença grave apresentavam menor compreensão do seu estado de saúde, provavelmente devido a factores fisiológicos e psico-afectivos de defesa, ansiedade, autocontrolo e protecção familiar, apesar de incluídas em protocolos de investigação mais complexos, comparativamente às crianças com diabetes.⁽³⁸⁾

Esta é portanto uma área de intensa polémica, plena de incertezas e desassossegos a que a American Association of Pediatrics (AAP) procurou responder, considerando que as crianças de idade inferior aos 7 anos não têm capacidade de assentimento (e consequentemente de dissenção) e o consentimento informado deverá ser da exclusiva responsabilidade dos pais.⁽³⁹⁾

A AAP refere ainda que muitos estudos apontam para o facto dos adolescentes, sobretudo os de idade inferior aos 14 anos, terem capacidade de decisão idêntica à dos adultos, o que vem ao encontro da legislação nacional, (e alguma legislação internacional) ao considerar a sua imputabilidade, em termos de Código Penal.^(29, 30)

À medida que a criança cresce, deve progressivamente tornar-se a guardiã da sua própria saúde pessoal, substituindo-se a pouco e pouco aos pais no assumir de responsabilidades.

Por outro lado, o reconhecimento da capacidade de assentimento significa respeitar e aceitar a dissensão.

Para as crianças, tal como para os adultos, a competência refere-se a uma decisão específica e naturalmente evolui com o processo de crescimento e desenvolvimento, em que a decisão será subtraída progressivamente ao condicionamento familiar e social, para se tornar predominantemente uma decisão ponderada e baseada na convicção plena dos próprios valores.

Área polémica e de difícil normalização, atendendo à subjectividade da questão do desenvolvimento cognitivo da criança, relativismo cultural e precedência do princípio da autonomia sobre o princípio da beneficência em Pediatria, terá de ser resolvida, quanto a nós, no interior da relação triangular pais, médico e criança.

Em conclusão, a criança ou adolescente pode, em certas circunstâncias, não ter capacidade de autodeterminação, mas terá sempre direito a uma opinião e à sua manifestação na intimidade da relação triangular pais-criança-médico e não deve ser excluída no processo de tomada de decisão, no que à própria saúde se refere, sempre que as circunstâncias o permitam.

Parece-nos portanto evidente que, *sempre que o sujeito de investigação seja menor*, terão de ser considerados os seguintes aspectos:

- relação riscos/benefícios, atendendo a que em investigação, designadamente na área dos ensaios clínicos, existem sempre riscos;
- consentimento informado parental e assentimento da criança em que a dissensão à participação num ensaio é vinculativa e sobrepõe-se ao consentimento informado parental;
- a investigação não pode ser igualmente bem realizada em adultos.
- os objectivos visam conhecimentos relevantes para a saúde das crianças.⁽⁴⁰⁾

IMPORTÂNCIA DOS ENSAIOS CLÍNICOS EM PEDIATRIA

A investigação em pediatria é essencial para o progresso da saúde e bem estar infantil. A adaptação dos dados obtidos em ensaios com populações adultas, para a criança, não é científica nem ética, pelos seguintes motivos:

- as crianças não são pequenos adultos e a população pediátrica é muito heterogenia – o recém-nascido de termo difere do pré-termo, do de baixo-peso ou do de muito baixo peso; de igual modo o lactente difere da criança em idade pré-escolar e escolar;
- a patologia infantil difere da dos adultos (existindo mesmo algumas doenças muito raras - doenças órfãs) e a farmacocinética de muitos medicamentos varia com a idade da criança. As terapêuticas especificamente dirigidas à população pediátrica devem ir ao encontro das suas necessidades, reconhecer especificidades de posologia eficaz, vias de administração electivas, evitamento de efeitos adversos (o uso de fórmulas de adultos é inadequada ao seu metabolismo específico);
- a investigação em pediatria pode ajudar a compreender muita patologia do adulto, permitindo a sua prevenção;

- é necessário conhecer as repercussões do medicamento experimental (ME) no crescimento e desenvolvimento da criança

A responsabilidade de proteger a criança dos malefícios e efeitos adversos dos ensaios clínicos, não significa privá-las dos seus benefícios, impedindo a sua participação em ensaios que abrem perspectivas de aceder a medicamentos especificamente desenvolvidos para elas. ⁽⁴⁰⁻⁶¹⁾

A INVESTIGAÇÃO EM DOENTES INCONSCIENTES OU EM COMA

O conceito ou princípio da responsabilidade implica a dualidade do dever, o dever ser de qualquer coisa e o dever fazer como resposta ao primeiro, ou seja, o direito do objecto ter prioridade ou ascendência sobre o actor: a objectividade deve emanar do objecto. (Princípio da Responsabilidade)

Esta afirmação, da autoria de Hans Jonas, é da maior pertinência em toda a investigação e muito particularmente na investigação e terapêutica experimental de emergência, que coloca problemas éticos acrescidos e específicos, atendendo a que por vezes não é possível aceder aos desejos e vontade do doente, mesmo indirectamente através da família.

Com efeito, um doente que sofreu paragem cardíaca ou traumatismo craniano (em situação de perda de conhecimento de duração variável ou em coma), não apresenta cognição ou capacidade de autodeterminação indispensáveis ao consentimento livre e esclarecido.

Contudo, qualquer avanço no conhecimento e terapêutica, depende da investigação, designadamente da terapia farmacológica experimental e, dada a necessidade de uma rápida decisão e acção nas situações de emergência, urge estipular normas de consentimento esclarecido que viabilizem a investigação, no estrito cumprimento da deontologia e ética inerentes à medicina e ao respeito pelo ser humano.

Assim, o consentimento esclarecido por representantes legais, em representação de um adulto incapaz de consentir, deficiente mental, em coma ou inconsciente, com uma situação clínica que implique risco de morte, em que a terapêutica em curso não seja eficaz, deve respeitar as seguintes condições:

- o médico responsável deve estar convicto do potencial benefício para o doente;
- qualquer directiva prévia do doente, recusando o tratamento, deve ser respeitada;
- na ausência de tal evidência, poderão emitir consentimento, em representação do doente, dois tipos de representantes legais:
 - familiares que mantenham relacionamento afectivo com o paciente (casado: conjugue, filhos, irmãos; solteiro: pais, irmãos, tios);
 - profissionais hospitalares – médicos: médico assistente (desde que não seja o investigador – acautelamento de conflito de interesses) e ou comissão de ética.

Uma vez readquirido o pleno uso das suas faculdades, estas premissas são ultrapassadas e o doente deve confirmar ou negar formalmente o **consentimento provisório** anteriormente emitido por terceiros. ⁽⁷⁻¹¹⁾

Existem contudo situações de excepção ao quesito de consentimento informado, nomeadamente em situações de emergência, que o investigador não pode antever e que obstam à obtenção do consentimento informado.

Os doentes merecem e esperam um tratamento médico eficaz nas situações de doença aguda ou traumatismo grave que os coloca em risco de vida e esperam progressos contínuos na eficácia e segurança dos cuidados médicos disponíveis.

Por outro lado, os profissionais de saúde têm o dever ético e deontológico de perseguir esses objectivos na procura da optimização dos cuidados a prestar aos doentes, em situação clínica crítica.

É portanto consensual, que estas expectativas só podem ser cumpridas através da investigação das causas e possíveis tratamentos do doente com doença aguda ou traumatismo grave e que a investigação clínica é vital para a sociedade.

Um bom exemplo são as centenas de milhares de doentes submetidos a reanimação cardio-respiratória e ou desfibrilhação, terapêutica “life-saving” bem estabelecida e aceite pela comunidade científica e sociedade, para a reanimação de doentes em paragem cardíaco-respiratória e fibrilhação ventricular e que são fruto de intensa investigação em doentes inconscientes, incapazes de consentir.

Muitas outras situações clínicas agudas e graves não possuem terapêutica eficaz disponível e o tratamento experimental pode ser benéfico e provavelmente seria aceite pelos doentes aos quais são aplicados, se fosse possível informá-los plenamente do seu mau prognóstico. A terapêutica não provada, providenciada de acordo com um protocolo de investigação, bem desenhado e formalizado, certamente comportará maiores benefícios para o indivíduo e sociedade no seu conjunto, pela intensa monitorização de que são objecto. ^(11, 62, 63)

Assim sendo, relativamente aos doentes maiores temporariamente incompetentes, não nos parece moral ou ético excluí-los de potenciais benefícios provenientes de tratamentos inovadores, pelo facto de estarem inconscientes. Essa prática pode até ser interpretada como segregadora e de discriminação negativa.

Assim, no Reino Unido foi proposto em 2003 que, na investigação em doentes adultos incompetentes, fossem acautelados os seguintes aspectos:

- que a investigação se aplicasse exclusivamente a medicamentos e não a outra forma de investigação ou terapêutica experimental;
- o médico assistente acredite e defenda que a investigação persegue o melhor interesse do doente;
- qualquer directiva antecipada do doente, no sentido da não participação em ensaios clínicos, seja integralmente respeitada. (Art. 9.º da Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina): “Os desejos previamente expressos, relativamente a uma intervenção médica, por um paciente que não esteja, no momento da intervenção, em condições de exprimir a sua vontade, deverão ser tidos em consideração”;
- a inexistência de tais pressupostos são contempladas em legislações europeias que consideram dois tipos de representantes:
 - o representante pessoal que mantém ou manteve relação próxima e afectiva com o doente. Ao contrário das crianças, os adultos temporária (comas, choque, etc) ou permanentemente incompetentes (demências, D. de Alzheimer), já tiveram um percurso de vida e fizeram escolhas com base em valores, que defenderam perante a família e a sociedade, facilitando-lhes o perfil das suas preferências e opções de vida e a respectiva transposição para situações de vida ou morte;
 - o representante legal (jurista/procurador) que, face à inexistência/ausência do representante pessoal, pode substituir o anterior e decidir de acordo com o superior interesse do doente. ⁽¹¹⁾

Temos portanto de reconhecer a existência de situações nas quais não é possível obter o consentimento informado (paragem cardio-respiratória traumatismo craniano grave, AVC, infarto do miocárdio, sepsis, “overdose” ou outra qualquer situação médica ou traumática catastrófica, com grau de sobrevivência reduzido ou nulo), que podem surgir subitamente e tornar o paciente incapaz de prestar consentimento informado. Por outro lado, nem sempre é possível o contacto, em tempo útil, com familiares ou representante legal, dada a subitaneidade e imprevisibilidade da situação.

Consideramos ainda que o consentimento deferido ou directivas antecipadas, só são exequíveis em situações de doença crónica (demências, doenças oncológicas, epilepsia), em que o doente, confrontado com as perspectivas futuras, pode antecipadamente autorizar ou não, determinado tipo de terapêuticas ou condutas.

Não se trata de colocar o indivíduo num plano inferior ao do conhecimento científico, mas sim de inferir do seu legítimo interesse em auferir de potencial benefício, em situações em que a ciência médica pouco ou nada tem para dar, retirando daí experiência que permitirá melhorar futuramente a prestação de cuidados em situações idênticas.

Atento ao exposto, não é prudente nem moral, por contrária aos interesses e preferências dos doentes, a simples exclusão de tão importante e extenso grupo de doentes, de importância acrescida, se tivermos em conta a frequência e gravidade da traumatologia (acidentes de viação, trabalho, etc.), doenças cárdio-vasculares, morte súbita (entre outras) de consequências tão nefastas para a sociedade.

A inclusão de pacientes inconscientes, com doença aguda grave ou traumatismo, em protocolos de investigação na área da emergência parece-nos não só aceitável, como apreciada pelos familiares do doente que, nos Estados Unidos, posteriormente ratificaram a participação do seu familiar. Os benefícios da investigação de emergência incluem a potencial melhoria na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes com doenças ou traumatismos graves, que de outra forma teriam consequências graves.

Atendendo contudo à vulnerabilidade deste tipo de doentes, essa inclusão só será aceitável mediante os seguintes pressupostos:

- o sujeito de investigação seja vítima de doença aguda e grave ou traumatismo, que imponha resposta médica rápida;
- uma vez desenvolvida a condição clínica, não seja possível obter consentimento informado do doente, dada a sua incapacidade de comunicação (coma, choque);
- não haja tempo para obtenção do consentimento por parte do representante legal.
- não exista terapêutica eficaz reconhecida ou metodologia alternativa aprovada, que providencie igual ou superior benefício na preservação da vida;
- o estudo sem benefício directo para o sujeito de investigação (braço de estudo randomizado que não recebe terapêutica), não deve apresentar risco maior que o associado a uma observação médica ou psicológica de rotina ou o inerente às consequências naturais da condição clínica;
- a investigação envolvendo risco crescente adaptado, (entendendo-se por este, qualquer risco inerente às intervenções próprias do protocolo de investigação e que exceda o risco mínimo) seja fundamentada cientificamente e previamente avaliado e autorizado por uma comissão de ética;
- a incerteza da situação ponha em risco os direitos e bem-estar do doente.
- a investigação não possa ser efectuada noutras circunstâncias;
- sempre que possível e o mais precocemente possível, os sujeitos de investigação devem pronunciar-se se desejam ou não continuar no protocolo de investigação. O consentimento informado é condição para permanecer no protocolo e para

posteriores observações ou estudos complementares relacionados com a investigação. O doente ou seu representante legal deve estar ciente de que pode retirar-se do estudo em qualquer altura, passando a dispor de terapêutica não experimental;

- os interesses, direitos e bem estar de potenciais doentes participantes em investigação de emergência, como populações vulneráveis que são, devem ser acrescidamente acautelados através de:
 - Consultadoria adicional científica, médica ou ética;
 - Consulta de potenciais doentes ou representantes da comunidade;
 - Procedimentos específicos de monitorização por parte de comissões de avaliação, para o efeito designadas;
 - Cuidadosa revisão de riscos e benefícios da participação;
 - Utilidade prática da investigação;

Sempre que o médico tenha acesso a familiares ou representante legal de pacientes adultos e atendendo à prática e deontologia subjacentes a todo o acto médico competente, desinteressado, solidário e solícito, a vivência nas instituições hospitalares portuguesas é a de que, desde que não haja conflito de interesses, são os familiares mais próximos e presentes, os envolvidos em decisões dramáticas, frequentemente de vida e de morte, mediante relação fiduciária permanentemente reforçada através de diálogo profícuo médico/representante do doente (este último muitas vezes decorrente de consenso familiar).

Assim, na prática e no caso do doente ser casado ou ter uma relação de facto, será por ordem decrescente o conjugue, filhos, netos, ou na ausência de descendência ou conjugue, os pais e irmãos ou representante legal previamente designado pelo doente.

Nos raros casos em que o doente não tenha família ou representante legal, será a instituição hospitalar através da sua Comissão de Ética, ouvidos os argumentos e esclarecimentos do médico assistente, a decidir da participação do doente no ensaio clínico, no mais elementar respeito pelo doente, ciência e sociedade, mas colocando sempre acima de todos os outros o superior interesse do doente inconsciente, acrescidamente vulnerável no pressuposto cenário.

Também a British Medical Association of Ethics and Law afirma que quando os desejos não são conhecidos podem ser tomadas decisões com a família e amigos desde que no melhor interesse do doente, visando a maximização das futuras escolhas do doente.⁽¹¹⁾

INVESTIGAÇÃO EM DOENTES PERMANENTEMENTE INCOMPETENTES (Perturbações psiquiátricas ou da conduta)

Antes de iniciar qualquer investigação em doentes que padeçam de perturbações mentais ou da conduta, impossibilitando-os de prestar consentimento informado, o investigador deve assegurar-se de que:

- a investigação não possa ser igualmente bem realizada em pessoas com capacidade de compreender a informação e dar o consentimento informado de forma adequada;
- o objectivo da investigação seja a obtenção de conhecimento relevante para as necessidades específicas de saúde das pessoas a recrutar;
- tenha sido obtido o consentimento de cada indivíduo, de acordo com as suas capacidades e se tenha respeitado a vontade do potencial paciente no sentido da sua não inclusão, sempre que se tenha manifestado previamente nesse sentido,

ressalvando circunstâncias de exceção em que não haja alternativa médica razoável e a legislação permita invalidar a objecção;

- nos casos em que os potenciais sujeitos careçam da capacidade de consentir é necessário a autorização de membro da família responsável ou representante legal, de acordo com a legislação aplicável.

BIBLIOGRAFIA

1. Engelhardt HT. Research Involving Human Subjects *in* The Foundations of Bioethics. New York. 1996; 330-6.
2. Pessini L, Barchifontaine CP. Pesquisa com Seres Humanos *in* Problemas Actuais de Bioética. São Paulo. Centro Universitário São Camilo. Edições Loyola. 2005:213-30.
3. Jonas H. Reflexões Filosóficas sobre a Experimentação Humana *in* Ética, Medicina e Técnica. Veja. Lisboa. 1994;117-66.
4. The BMA's Handbook of Ethics and Law Research and Innovative Treatment. BMA publishing group. London 2004;489-54.
5. Ferrer JJ, Alvarez JC. Ética e Bioética *in* "Para Fundamentar a Bioética". Edições Loyola. S. Paulo. Brasil. 2003: 59-81.
6. Jonsen AR, Siegler M, Winsdale WJ. Pesquisa *in* Ética Clínica. 4ª edição. 1998; 192-201.
7. Beauchamp TL, Childress JF. Respect for Autonomy *in* Principles of Biomedical Ethics. New York. Oxford University Press. 1994; 120-88.
8. Directive 2001/20/EC of 4 April on the approximations of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use.
9. Freedman B. Equipoise and the Ethics of Clinical Research *in* Bioethics. Blackwell Philosophy Anthologies. Massachusetts. 1999; 429-35.
10. Macklin R. Morality: Universal or Relative? Comunicação em Harvard School of Public Health integrada no Curso "Ethical Issues in International Health Research". Boston, MA. 12-16 de Junho. 2006.
11. BMA's Handbook of Ethics and Law. *in* Medical Ethics Today. BMJ. Second Edition 2004:99-130.
12. Shapiro HT, Meslin EM. Ethical Issues in the Design and Conduct of Clinical Trials in Developing Countries. N Engl J Med 2001; 345:139-42.
13. Koski G, Nightingale SL. Research involving human subjects in developing countries. N Engl J Med 2001; 345: 136-8.
14. Rosser S. Bias, Research *in* Encyclopedia of Bioethics. 3rd Edition. Post S G. Thomson-Gale. New York. 2004:273-77.
15. Dula A. Bioethics: African-American Perspectives *in* Encyclopedia of Bioethics. 3rd Edition. Post S G. Thomson-Gale. New York. 2004:287-91.
16. Declaration of Helsinki (1964). www.cirp.org/library/ethics/helsinki *acedido a 13/1/2007*
17. Convenção sobre os Direitos da Criança: Diário da Republica – I Série, nº 211 de 12/9/90.
18. Pais MS. Convenção das Nações Unidas sobre os Direitos da Criança. Comité Português da Unicef.

19. Monteiro AR. Convenção sobre os Direitos da Criança. Departamento de Educação e Centro de Investigação em Educação da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Lisboa 2000.
20. Levy L. Os Direitos da Criança Hospitalizada. *Acta Pediatr Port* 1996,nº 4;vol 27:655-7.
21. Holder AR. Minor's Rights to Consent to Medical Care. *JAMA*1987, vol 257,nº24.pp3400-2.
22. American Association of Pediatrics. Committee on Bioethics. Informed Consent, Parental Permission and Assent in Pediatric Practice. *Pediatrics*, 1995, vol95,nº 2,pp314-7.
23. Sahler OYZ, Greenlaw J. Pediatrics and the Patient Self Determination Act. *Pediatrics* 1992;90:999-1001.
24. English A. Treating Adolescents. *Medical Clinics of North America*, 1990,vol74,nº5,pp1097-1112.
25. Sigman GS, O'Connor C. Exploration for Physicians of the Mature Minor Doctrine. *The Journal of Pediatrics* 1991;119:520-5.
26. Parental Decision Making. <http://eduserv.hscer.washington.edu/bioethics/topics/parent.html> accessed 6-5-2001.
27. Educação Sexual e Planeamento Familiar. Lei nº 3/84. DR-I Serie nº 71 de 24/3/84 pp981-3.
28. Regulamento das Consultas de Planeamento Familiar e Centros de Atendimento para Jovens. Portaria nº 52/85. DR- I Serie nº 22 pp219-20.
29. Exclusão de Ilícitude em alguns casos de IVG. Lei nº 6/84. DR-I serie nº 109 de 11/5/84. pp1518-9.
30. Gonçalves M M.Código Penal Português (8ª edição) 1995. Editora Almedina. Decreto Lei nº 48/95. DR 15/3/95.
31. Código Deontológico da Ordem dos Médicos.
32. A Criança e a Construção da Autonomia. Guia dos Direitos da Criança. 2ª edição. Instituto de Apoio à Criança. pp472-82.
33. Cretney SM. Implications of the Children Act 1989 for Pediatrics. *Archives of Disease in Childhood* 1991;66:536-41.
34. Fleishman A and al. Caring for Gravely Ill Children. *Pediatrics* 1994,vol94,nº4,pp433-9.
35. Alderson P. In the Genes or in the Stars? Children's Competence to Consent. *Journal of Medical Ethics* 1992, 18, 119-24.
36. Vale MC. Contexto Histórico e Legal da Autonomia da Criança *in* A Ética em Pediatria: reflexões sobre autonomia. Tese de Mestrado em Bioética. Faculdade de medicina de Lisboa. 2001:91-108.
37. BMA's Handbook of Ethics and Law. Consent an Refusal: children and young people *in* *Medical Ethics Today*. *BMJ*. Second Edition 2004;131-64.
38. Broome
39. Committee on Bioethics. Informed Consent, parental permission, and assent in paediatric practice. *Pediatrics* 1995;95:314-7.
40. Jonas H. L'Enfant-L'Object Élémentaire de La Responsabilité in *Le Principe Responsabilité*. Champs-Flammarion. Éditions du Cerf. Paris 1995:250-60.
41. Kauffman RE. Drug safety, testing, and availability for children. *Child Legal Rights J* 1998; 18(2):27-34.
42. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJM, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med* 2000; 343:1125-7.

43. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000; 320:79-82.
44. Bücheler R, Schwab M, Mörike K, et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 2002; 324:1311-2.
45. Schirman E, Tobi H, de Jong van den Berg LTW. Unlicensed and off label drug use By children in the community: cross sectional study. *BMJ* 2002;324: 1312-3.
46. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-4.
47. Conroyl S, Newman C, Gudka S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. *Annals of Oncology*. 2003; 14:42-7.
48. Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:665-70.
49. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MCJM, van den Anker JN, Stricker BHC. Unlicensed and off label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004; 23:310-3.
50. Turner LS, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. 1999. *Acta Paediatr*; 88:965-8.
51. McIntyre J, Conroy S, Avery A, corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child*. 2000;83:498-501.
52. Committee on Drugs. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate Drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
53. Nahata MC. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics* 1999;104: Suppl:607-9.
54. Coté CJ, Kauffman RE, Troendle GJ, Lambert GH. Is the "therapeutic orphan" about to be adopted? *Pediatrics* 1996; 98:118-23.
55. Wilson JT. An update on the therapeutic orphan. *Pediatrics* 1999; 104:Suppl:585-90.
56. Blumer JL. Off-label uses of drugs in children. *Pediatrics* 1999;104:Suppl: 598-602.
57. Department of Health and Human Services. Proposed recommendations regarding support of research protocol: precursors to Diabetes in Japanese American Youth. *Fed regist* 2002;67(152):51283-4.
58. Report on expert panel review under subpart D of 45 C.F.R. 46:precursors to diabetes in Japanese American Youth. Rockville, Md: Office for Human Research Protections, August 2001.
59. Tejeda HA, Green SB, Trimble EL, et al. Representation of African-Americans, Hispanics and whites in National Cancer Institute cancer treatment trials. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:812-6.
60. Ethical Considerations for Clinical trials Performed in Children. Recommendations of the Ad hoc group for the development of implementing guidelines for Directive 2001/20/EC relating to good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. The EFGCP Children's Medicines Working party 2nd Annual Conference European Forum for Good Clinical Practice. Bruxelles. 4-5 de Outubro de 2006.
61. Kaiser J. Ethicists fault review of children's study. *Science* 2002;297:1461.

62. Biroš MH and al. Informed Consent in Emergency Research. JAMA 1995;273(16):1283-7.
63. Levine R. Research in Emergency Situations. The role of Deferred Consent. JAMA 1995;273(16):1300-2.