

ESTUDOS OBSERVACIONAIS

Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale – Membro da CEIC

INTRODUÇÃO

Desde a implementação da lei 46/2004, na sequência da transposição da Directiva 2001/20/CE, tem chegado ao conhecimento da CEIC (Comissão de Ética para a Investigação Clínica), a submissão de verdadeiros ensaios clínicos às CES (Comissões de Ética para a Saúde), sob a designação de “ensaios observacionais”.

Tal facto visa, por um lado, escapar à apreciação criteriosa, pautada por critérios científicos e éticos, que subjazem à actividade da CEIC e, por outro lado, obedece a critérios de marketing, dado que, na maioria dos estudos observacionais, os encargos financeiros não existem ou são mínimos, comparativamente aos ensaios clínicos.

Este relatório destina-se a alertar para os referidos “estudos observacionais” que, na maior parte dos casos, configuram a indução de prescrição terapêutica e, eventualmente podem ser considerados estudos de fase IV.

A MEDICINA BASEADA NA PROVA

Qualquer discussão sobre medicina baseada na prova levanta questões sobre, por exemplo em que é que consiste a evidência.

A evidência tem sido muito discutida em filosofia e a matemática tem um longo historial em que foram presentes provas sobre muitos teoremas, designadamente em álgebra e geometria, constituídos leis gerais, sendo o Teorema de Pitágoras, paradigmático. Coloca-se portanto o problema de saber até que ponto se podem ter certezas noutras áreas referentes a questões importantes para a humanidade.

Nas Ciências da Natureza, Sir Francis Bacon (1561-1626) descreveu o trabalho realizado pelos cientistas como uma colecta de informação, nomeadamente de factos e razões visando a explicação metodológica dos fenómenos naturais, usando factos e argumentos. Contudo David Hume (1711-1776) defendeu que nenhuma observação singular, mesmo repetidas e numerosas, poderia originar, de forma lógica, uma afirmação genérica.

O facto do acontecimento A suceder ao acontecimento B, não significa que o acontecimento B será sempre observado na sequência de A, ou seja, a observação de uma associação não prova que exista de facto a associação.

Contudo, podem existir razões reais para a coexistência de dois acontecimentos e é pertinente procurar descobri-las.

Assim sendo, ao observarmos consecutivamente 20 doentes acamados com hipertensão, isso não significa, que o 21º doente também apresente o mesmo quadro, sendo contudo

imprudente ignorar o referido padrão, visando a prestação de cuidados médicos aos 21 doentes.

Esta visão de Hume confundiu filósofos e cientistas e desencorajou os últimos a tentar estudar a natureza com interesse e motivação.

Só no sec. XX (1902-1994) Karl Popper propôs a ideia do erro como metodologia científica, afirmando que uma teoria está certa até que o aprofundamento do conhecimento científico demonstre a falsidade de todas as outras. Sublinhou ainda, que a observação não pode ser utilizada para provar a veracidade de uma lei, mas pelo contrário, demonstrar a sua falácia.

Atento ao exposto, os ensaios clínicos, ao comparar diferentes tratamentos, são desenhados contemplando uma hipótese nula, designadamente a de não haver diferenças na evolução da condição clínica dos doentes.

O que não pode ser demonstrado é o **efeito nulo**.

A filosofia de Popper defende ainda a liberdade do cientista investir no conhecimento e disponibiliza um modelo crítico aos cientistas, permitindo diferenciar uma boa teoria científica, de uma falácia ou má teoria.

Mais do que o estabelecimento de leis universais, a ciência biomédica preocupa-se com questões básicas, como por exemplo:

- a exposição a substância ou condição A aumenta o risco de doença B?
- a tratamento C cura mais pessoas com doença D, comparativamente a outras terapêuticas?

Em certas condições, uma determinada teoria pode ser construída com base em condições muito bem controladas (laboratoriais) e, por outro lado, incidentalmente podem obter-se dados relevantes referentes, por exemplo, aos sobreviventes das bombas nucleares implodidas em 1940, ou em Chernobyl em 1980.

Assim sendo, existem portanto estudos em que o investigador conduz a experimentação com total controlo sobre a estrutura, condições do estudo e variáveis observadas, e estudos observacionais nos quais o investigador não pode manipular ou controlar as variáveis, mas tão-somente observá-las.

Os estudos controlados são claramente preferíveis aos observacionais pela qualidade da informação científica aportada, mas são de implementação mais complexa pelo facto de se realizarem em animais ou humanos, pelo que o respectivo desenho implica cuidado acrescido no seu planeamento, devido à nobreza do “material” utilizado.

O estudo de qualidade tenta responder a uma questão científica relevante ainda não respondida ou resolvida, envolvendo o menor número possível de sujeitos de investigação.

A Ciência e a prossecução do conhecimento exige a escolha de um desenho otimizado para a adequada resposta à questão científica, o acautelamento dos direitos dos sujeitos de investigação, a priorização do interesse destes sobre os da Ciência, compaginando a resposta à questão formulada, direitos e preferências dos sujeitos de investigação.

TIPOS DE ESTUDO

Existem vários tipos de estudo na área da investigação biomédica:

- estudos pré-clínicos: estudos laboratoriais que podem envolver animais ou humanos; tendem a ser relativamente pequenos e exigem elevado rigor por parte do investigador;
- estudos clínicos: exigem uma intervenção activa a efectuar no sujeito de investigação (como por exemplo o ensaio de um novo medicamento, dispositivo ou técnica terapêutica) e em que o investigador utiliza a aleatorização;
- estudos epidemiológicos ou observacionais: não envolvem intervenção activa, contemplam exclusivamente observação, como por exemplo a avaliação de um potencial risco;

Podemos ainda subdividir este último grupo de acordo com critérios de causalidade:

- estudos epidemiológicos experimentais: o investigador controla a exposição e utiliza como metodologia a aleatorização;
- estudos pseudo-experimentais: controla a exposição, mas não utiliza a aleatorização;
- estudos não-experimentais ou observacionais: a exposição ocorre sem a participação do investigador e de acordo com variáveis que estão fora do seu controlo.

Estudos Pré-Clínicos

O desenho que produz maior evidência científica é o estudo comparativo aleatorizado de unidades experimentais.

No caso de um estudo comparativo entre duas intervenções, ou uma intervenção e um controlo é possível:

- administrar à mesma unidade experimental ambas as intervenções.
- o investigador e sujeito de investigação, desconheçam, por ocultação ou encobrimento, qual a intervenção administrada aos sujeitos de investigação ou unidade investigacional – estudo controlado, aleatorizado, cego ou duplamente cego. O propósito deste desenho é torná-lo o mais objectivo possível e livre de eventuais enfiamentos.

Estudos Clínicos

Para além dos estudos pré-clínicos, o desenho que providencia maior rigor científico é o estudo controlado, aleatorizado e duplamente cego que recruta aleatoriamente doentes para um determinado tratamento. Desta forma é assegurado que, a longo prazo e antes do início do tratamento, serão comparáveis os doentes incluídos nos grupos de intervenção e controlo, permanecendo incógnitos e não manipuláveis os resultados a obter. Daí a razão pela qual os estudos duplamente aleatorizados serem os únicos com menor grau de enfiamento e serem cientificamente mais fidedignos.

Nos ensaios clínicos é desejável um desenho que contemple uma fase prévia e posterior à introdução da nova terapêutica.

Alexander Fleming (1881-1955) não necessitou de um ensaio clínico para demonstrar a eficácia da penicilina: antes da penicilina os doentes morriam com determinadas infecções bacterianas e após a sua descoberta começaram a sobreviver. A principal desvantagem dos desenhos “antes e depois” é a de que desconhecemos até que ponto os grupos de doentes são comparáveis. Se é difícil imaginar a história natural de uma doença após a introdução de um novo tratamento, é plausível a previsão do seu diagnóstico e recrutamento.

Estudos Epidemiológicos/Observacionais

A epidemiologia é definida como o estudo da distribuição e determinantes dos estados de saúde ou acontecimentos em populações específicas e a aplicação desse estudo no controle de problemas de saúde.

A epidemiologia melhorou acentuadamente a qualidade de vida e longevidade humana ao longo do sec. XX, ao clarificar e compreender muitos aspectos relativos à saúde física, biológica e comportamental, pela aplicação do conhecimento adquirido no controle de factores biológicos e ambientais nocivos ao desenvolvimento humano: relação das doenças infecciosas e água não potável; correcção de comportamentos nocivos para a saúde ou aperfeiçoamento de comportamentos saudáveis (higiene pessoal, dieta e exercício físico, utilização do cinto de segurança na redução do risco de lesão ou morte em acidentes rodoviários, etc.).

A prática epidemiológica e a investigação são baseadas principalmente na observação e não requerem uma intervenção maior do que a aplicação de questionários ou observações médicas de rotina e, pontualmente, exames laboratoriais ou imagiológicos. Regem-se pelos critérios de Bradford-Hill (longitudinais) que sumariamente contemplam: a temporalidade, consistência, coerência, coesão da associação encontrada, variável biológica, especificidade, admissibilidade/plausibilidade, enviezamento, resultados análogos anteriormente reportados.

São fundamentalmente estudos que utilizam um medicamento fora do contexto de ensaio clínico.

Estudos Pós-Autorização de Introdução no Mercado (AIM) com Medicamentos de Uso Humano

Designa-se por estudo de pós-autorização qualquer estudo conduzido de acordo com as condições aprovadas das características do produto ou sob utilização normal.

Um estudo de pós-autorização pode também muitas vezes cair na definição de um estudo de segurança pós-autorização (ESPA ou PASS).

Na prática implica o uso de um medicamento fora do conceito de um ensaio clínico, dado que o medicamento já foi avaliado através de ensaio clínico (fase I, II, III e eventualmente IV) e obriga a uma total independência da decisão de prescrição, da do acto de incluir o doente no estudo.

Estes estudos visam fundamentalmente colher dados de segurança, relativo a efeitos adversos e, por conseguinte, excluem metodologias invasivas de diagnóstico ou de monitorização.

Estudo de Segurança Pós-Autorização

Este tipo de estudo pressupõe um estudo fármaco-epidemiológico ou um ensaio clínico dentro das normas previstas pelos termos da autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento, visando a quantificação e eventual problema de segurança, não detectado em estudos prévios.

Estudo de Segurança Pós-Autorização Promovido pelo Promotor

É reconhecida a necessidade de contínua monitorização da segurança do medicamento na prática clínica.

Os meios habituais de alerta através de alertas de segurança permitem detectar potencial problema de segurança, providenciando simultaneamente vigilância contínua.

Contudo, podem ser necessários estudos formais para avaliar a segurança, particularmente a confirmação, caracterização e quantificação de potencial risco, identificável num estágio mais precoce do desenvolvimento do produto ou introdução no mercado. Tais estudos podem também ser úteis para a identificação de riscos anteriormente insuspeitos, bem como para a confirmação do perfil de segurança do medicamento nas condições previstas no AIM.

Estes estudos estão incluídos no grupo de medicamentos em que um determinado perfil de segurança se encontra sob investigação e ou quando os números de doentes a ser incluídos contribuem significativamente para os dados de segurança referentes ao medicamento em causa. Pode ser inesperadamente identificado um risco no decurso do estudo sobre o produto já autorizado e que normalmente passaria desapercibido ou não identificado.

Nesse caso o detentor do AIM e designadamente a pessoa responsável pela farmacovigilância tem o dever de informar imediatamente as autoridades competentes e reportar periodicamente o desenrolar do ensaio até ao seu termo.

Extensão e Objectivos dos Estudos de Segurança pós AIM

Estes estudos podem ser conduzidos visando a identificação de objectivos de segurança não identificados (hipótese de geração), investigação de possíveis riscos (hipótese teste para fundamentar uma relação causal) ou confirmar o perfil de segurança expectável de um medicamento nas condições previstas pela AIM.

Podem também permitir a quantificação de reacções adversas e identificar factores de risco.

Assim sendo, podem ser apropriados nas seguintes situações:

- medicamento com nova estrutura química ou novo modelo de actividade.

- incerteza relativamente a evidência clínica da toxicidade animal.
- incerteza relativamente ao perfil de segurança.
- necessidade de melhor quantificar efeitos adversos verificados em ensaios clínicos e clarificar factores de risco.
- utilização muito específica, necessitando de monitorização clínica

Podem ser utilizados vários desenhos investigacionais, designadamente, estudos observacionais por coortes, estudos de vigilância de caso e caso controle, ensaios clínicos envolvendo aleatorização de doentes (com e sem tratamento)

Estudos Observacionais por Cohortes

É condição *sine qua non*, a prescrição do medicamento em condições normais da prática clínica.

Não pode portanto haver constrangimentos ou pressão na prescrição médica ou práticas de influência no exercício clínico, designadamente, no acto de prescrição.

A população a estudar deve ser representativa da população de utilizadores e não deve ser seleccionada, a menos que especificamente constituída alvo pelos objectivos do estudo (estudos pediátricos ou 3ª idade).

Os critérios de exclusão devem ser limitados às contra-indicações.

Deve normalmente ter um grupo comparador que inclua doentes com a doença ou condição de indicação para o medicamento de estudo, usualmente utilizando uma terapêutica alternativa.

O medicamento sob investigação deve ser prescrito da forma habitual através de receituário médico prescrito ou dos procedimentos hospitalares usuais.

A decisão de prescrição do medicamento deve estar claramente dissociada da decisão de inclusão de um determinado doente no estudo e a justificação para a utilização do medicamento deve ser devidamente registada, pelo médico prescriptor, no processo clínico do doente (artigo 2, alínea d) da lei 46/2004).

O protocolo deve estipular o número máximo e mínimo de doentes a incluir por cada médico investigador.

ENSAIOS CLÍNICOS

Os ensaios clínicos são muitas vezes necessários para clarificar o mecanismo de reacções adversas e para identificar medidas de prevenção de doença: estudos farmacodinâmicos, farmacocinéticos (estudos de fase I e fase II) e estudos farmacogenéticos.

Ensaio clínicos podem também ser úteis na investigação de perfis de segurança após AIM e estes podem envolver aleatorização para o tratamento.

Por outras palavras, devem efectuar-se estudos sob condições o mais normais possíveis.

Os critérios de exclusão devem ser limitados às contra-indicações previstas no resumo das características do produto, a menos que estejam intimamente relacionadas com objectivos específicos e estão obrigados a respeitar as guidelines das Boas práticas Clínicas.

Os estudos efectuados pós AIM qualificados como ensaios clínicos devem também obedecer às directivas europeias (2001/20/EC) e legislação do respectivo país.

Pode ser efectuado um pagamento ao médico, com base no trabalho e tempo adicional de acordo com um quantitativo acordado nacionalmente.

PROMOÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os estudos de pós autorização de introdução no mercado não devem visar a promoção da utilização dos medicamentos.

Os promotores não devem envolver-se em estudos susceptíveis de serem classificados como estudos promocionais.

Não deve ser efectuada nenhuma pressão ou indução ao médico para participar num estudo pós AIM, mediante pedido, oferta ou doação.

Como é visível e facilmente depreendido é por vezes difícil e esbatida a fronteira entre estudos pós-AIM, estudos observacionais ou estudos com medicamentos de uso humano visando a promoção e indução de prescrição no receituário médico.

Contudo, existem diferenças que poderão ajudar a clarificar a essência, estratégia e objectivos de um ensaio com medicamento de uso humano “dissimulado” de ensaio observacional e a questão a colocar é:

O estudo em análise é efectivamente um estudo observacional ou trata-se de um ensaio clínico (fase IV)?

Observacional:

- é possível dissociar de forma transparente a decisão de prescrição do medicamento, da decisão de inclusão de um determinado doente no estudo;
- o desenho do projecto não favorece o medicamento utilizado comparativamente ao ou aos medicamentos controle;
- o medicamento é prescrito de acordo com as indicações previstas na AIM;
- o protocolo não especifica quando o doente deve iniciar terapêutica;
- não associa nenhum procedimento diagnóstico ou de monitorização à estratégia terapêutica usual.

Ensaio Clínico com medicamentos de uso humano

- existe uma *intervenção* que consiste na administração de uma substância activa sob a forma de fármaco;
- implica a administração de uma substância, como medicamento, a um sujeito de investigação para prevenir ou tratar uma patologia;
- a substância sob investigação pode ser administrada, na sequência de um diagnóstico médico, para restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas no ser humano ou com um propósito médico;
- existem efeitos medicamentosos (clínicos, farmacológicos e farmacodinâmicos) expectavelmente a ocorrer;
- existem reacções adversas a investigar;
- visa estudar a absorção, distribuição, metabolismo, excreção, eficácia e segurança;
- a prescrição do medicamento está ligada à decisão de incluir o doente no estudo.
- o medicamento é prescrito fora das indicações contempladas na AIM;
- o protocolo especifica as condições em que o doente deve iniciar a terapêutica;
- existem procedimentos diagnósticos e de monitorização associados;
- são utilizadas metodologias específicas para analisar e colectar dados.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

A investigação humana desenvolvida de forma sistemática e metódica visa contribuir para o conhecimento generalizável. Utiliza sujeitos de investigação e inclui os ensaios clínicos.

A investigação biomédica, e muito particularmente a área dos ensaios clínicos, deve reger-se por critérios de transparência, designadamente no referente às contrapartidas a acordar entre promotor, centro de investigação e investigador.

A utilização de incentivos em investigação humana gera um potencial de conflitos de interesse inaceitável.

É evidente que não se consideram “incentivos especiais” os pagamentos efectuados aos sujeitos de investigação pelas despesas decorrentes da sua participação para cumprimento de um protocolo clínico (despesas de deslocação e alimentação) ou ao pagamento efectuado aos investigadores pelo trabalho acrescido e tempo dispendido.

Referimo-nos sim, à utilização de incentivos especiais sob a forma de bónus ou outras formas de compensação providenciados pelo promotor **às instituições de saúde e/ou investigadores**, como forma de incentivar o recrutamento de doentes em ensaios clínicos, criando inevitavelmente conflitos de interesse.

Esses incentivos acarretam iniludivelmente um efeito perverso nos investigadores, condicionando pressões para o recrutamento de participantes, com perdas de

credibilidade das instituições e da relação fiduciária médico-doente, face aos doentes que deles necessitam e às populações que servem. Os investigadores que contestam ou enfrentam as grandes companhias farmacêuticas publicando ou divulgando informação contrária aos interesses dos promotores farmacêuticos da investigação, conhecem reveses profissionais e pessoais extremamente pesados.

Existe um largo número de publicações que atestam o referido, de que talvez os mais mediáticos sejam o caso Nancy-Olivieri (Canadá - em populações pediátricas), Betty Dong intimidada pela Boots Pharma para desistir de publicação sobre a tiroxina, Jim Kahn processado pela companhia por tentar publicar resultados de ensaio sobre VIH, David Kern assediado para suprimir informação sobre doença profissional pulmonar, David Healy – Toronto despedido por discutir metodologia científica e maleficência em ensaios de drogas antidepressoras, e tantos outros.

E assim, universidades reputadas como as de Harvard e Washington, possuem actualmente políticas que proíbem a utilização de incentivos ao recrutamento de doentes para ensaios clínicos, aplicáveis às administrações das instituições universitárias e, naturalmente, aos investigadores e co-investigadores, intermediários ou subcontratantes, relacionados com a investigação em humanos.

Assim sendo, os incentivos sob a forma de indução directa ou indirecta, oferecida ou recebida em troca do recrutamento para a investigação em humanos, não deve contemplar:

- pagamentos acrescidos aos custos considerados razoáveis no recrutamento dos sujeitos de investigação;
- pagamentos extra-contratuais, incluindo qualquer bónus, recompensas, prémios, bolsas, prendas, benefícios, ou outras formas;
- incentivos financeiros previamente fixados pela universidade ou serviço hospitalar, contrários aos interesses dos participantes como sujeitos de investigação, reduzindo os últimos a uma moeda de troca que contraria os mais elementares preceitos de respeito pela dignidade humana (O Homem é um fim e não um meio determinante para o avanço da Ciência e muito menos destinado a colmatar dificuldades económicas das instituições).

A investigação com seres humanos não deve portanto contemplar e permitir, as seguintes metodologias:

- acordos que incentivem ao recrutamento de doentes para ensaios clínicos;
- exigências de contrapartidas, por parte da Universidade ou serviço hospitalar, investigador ou co-investigador;
- pagamentos que excedam os custos do normal recrutamento dos sujeitos de investigação;
- pagamentos aos sujeitos de investigação, que ultrapassem os custos razoáveis de ressarcimento de, por exemplo, despesas de deslocação ou alimentação, para cumprimento de visitas médicas contempladas no protocolo;
- utilização de tabelas de pagamento variando exponencialmente, consoante o número de doentes recrutados;

- benefícios extra-contratuais como ofertas de valor excessivo (valor não limitado), equipamento médico ou de escritório, software, direitos de autor, assinaturas de revistas médicas, custos de educação médica, pagamento de conferências, presentes pessoais ou influências similares, providenciadas em permuta do recrutamento de doentes;
- pagamento ao profissional, por referenciação dos seus doentes, como potenciais sujeitos de investigação;
- recrutamento de sujeitos de investigação por firmas ou indivíduos cuja prática não respeitem esta política.

Estas orientações devem ser aplicadas ao universo dos ensaios clínicos, mas muito particularmente aos ensaios de fase IV e aos denominados “ensaios observacionais”, que mais não são, em grande parte dos casos, do que ensaios de fase IV encapotados. Estes “estudos observacionais” revelam-se não éticos, se considerarmos os seguintes aspectos:

- não acrescentam conhecimento científico relevante;
- escapam ao determinado na lei 46/2004, designadamente no referente ao estabelecimento de acordos financeiros entre o promotor e instituição onde se realiza, valores que o promotor poderá utilizar como contrapartidas ou incentivos ao recrutamento de doentes;
- induzem o clínico a incluir mais rapidamente no seu receituário um medicamento que, de outra forma, levaria algum tempo a receitar (indução de prescrição);
- assim sendo, os “ensaios observacionais” com medicamentos de uso humano constituem a forma mais eficaz de indução de prescrição de medicamentos que, em grande parte dos casos, não apresentam vantagens importantes do ponto de vista terapêutico, comparativamente a outros existentes no mercado.

BIBLIOGRAFIA

Machin D, Campbell MJ. What is Evidence? In Design of Studies for Medical Research. John Wiley & Sons. England. 2005:1-17.

Holtedahl KA, Meland E. Time for a Quality Check Before Recruiting Patients (letter). BMJ2007;335:7.

Robinson L, Murdoch-Eaton D, Carter Y. NSH Research Ethics Committees (editorial). BMJ 2007;335:6.

Is it a Clinical Trial? Regulation 2 of the “Medicines for Human Use (Clinical Trials) regulations 2004.