

História

Para compreender a situação actual dos medicamentos destinados a uso humano, é indispensável recuar no tempo e analisar as transformações que, nas últimas décadas, se verificaram em três áreas: eficácia terapêutica, ensaios clínicos e ética médica.

No princípio do século XX, embora a medicina dispusesse já de uma vasta lista de medicamentos de uso corrente, só pouco mais de uma dúzia possuía real actividade terapêutica à luz dos nossos conhecimentos actuais. Quase todos eram extractos naturais de origem animal ou vegetal e a eficácia de alguns deles era tão elevada que mais pareciam drogas milagrosas. Refiro-me ao sumo de limão no escorbuto, aos extractos hepáticos na anemia perniciosa, aos opiáceos na dor e aos produtos ricos em vitaminas do complexo B no beri-beri e na pelagra.

Mas foi só entre 1921 e 1941 que, com a descoberta da insulina, das sulfamidas e da penicilina, se gerou verdadeiramente uma onda de optimismo e um interesse crescente pela investigação de novas substâncias medicamente activas. De facto, a enorme eficácia destas drogas, parecia anunciar que, daí para a frente, estavam abertas excelentes perspectivas à investigação de moléculas que permitissem fazer frente àquelas que eram então as fronteiras que se colocavam à medicina: tuberculose, neoplasias, patologias degenerativas e doenças psíquicas. E foi precisamente, a partir dessa altura, que aumentou o interesse da indústria química pela área farmacêutica para a qual foram então orientados enormes investimentos.

As expectativas iniciais estiveram longe de se concretizar mas, mesmo assim, assistiu-se, nas quatro décadas seguintes, ao aparecimento de numerosas famílias de produtos farmacêuticos que alargaram muito a capacidade terapêutica da medicina: novos antibióticos, tuberculostáticos, corticosteróides, citostáticos, psicotrópicos, diuréticos, anti-hipertensores, anti-diabéticos, fibrinolíticos, anti-lipidémicos, inibidores da síntese de ácido úrico, anti-inflamatórios não esteróides, antagonistas da bomba de prótons. Em face destes êxitos, deu-se uma escalada nos investimentos e uma influência crescente da indústria farmacêutica que passou a deter a maior fatia na investigação e produção de fármacos.

Há já muito tempo se tinha percebido que a avaliação da eficácia terapêutica não podia estar à mercê, quer da lógica “post hoc ergo propter hoc”, quer da intuição, da experiência e da autoridade dos clínicos. A diversidade da evolução natural das doenças, as inúmeras variáveis presentes em cada caso e o efeito placebo, tinham sido factores até aí pouco valorizados e isso levava, com frequência, à utilização de drogas que eram por vezes mais prejudiciais do que benéficas. Tornava-se, pois, necessário criar novas metodologias para procurar eliminar os factores de erro na avaliação da eficácia e segurança dos medicamentos.

Aparte algumas tentativas anteriores pouco significativas, podemos dizer que a nova era dos ensaios clínicos teve início em 1948 quando um grupo de clínicos, coordenados pelo perito em estatística Bradford Hill, publicou os resultados de um estudo encomendado pelo Medical Research Council com o fim de avaliar o efeito terapêutico da estreptomina na tuberculose

pulmonar. Este foi o primeiro ensaio clínico controlado e “randomizado” cujos dados, submetidos a análise estatística, permitiram tirar conclusões acerca da eficácia e segurança de um medicamento. Esse momento marcou uma clara ruptura com o passado e desde então a metodologia usada nos ensaios clínicos tem continuado a desenvolver-se e aperfeiçoar-se com vista a conseguir cada vez maior rigor. Surgiu assim uma nova área, altamente especializada e em rápido crescimento, relacionada com a introdução e licenciamento de novos medicamentos. Por mais estranho que possa parecer, a preocupação ética na prática médica nem sempre teve o peso que hoje tem. Todos recordamos as experiências clínicas feitas pelos nazis nos campos de concentração, que abalaram profundamente o mundo civilizado, e os estudos, não menos chocantes, realizados em sífilíticos nos EUA. Mas estes são casos extremos de uma época marcada constantemente por uma clara desvalorização ética. A realização de pequenas experiências ou a introdução de novas técnicas, sem a simples preocupação de informar ou de obter autorização prévia, era prática corrente e revelava um evidente desrespeito pela dignidade e integridade dos sujeitos envolvidos.

No rescaldo da segunda Grande Guerra, tudo isto iria mudar. A Declaração Universal dos Direitos do Homem (1948), ao afirmar que “todos os seres humanos nascem livres e iguais em dignidade e em direitos”, seria um documento fundador no sentido de garantir o respeito pela pessoa humana. Mas outros se seguiram entre os quais a Declaração de Helsínquia (1964), que constitui o primeiro código de conduta para a investigação médica no homem e que, na sua versão de 1975, prevê a aprovação prévia dos protocolos experimentais por uma comissão de ética independente.

A isto seguiu-se uma reflexão bioética na qual sobressai o Belmont Report elaborado em 1978 por uma comissão nomeada pelo Congresso Norte-Americano, que, pela primeira vez, formulou os princípios normativos básicos da investigação biomédica.

Em Portugal foi só em finais da década de 80 que surgiu o “Centro de Estudos de Bioética” que daria origem, em 1990, ao “Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida”, vocacionado para a reflexão teórica e para a definição das grandes directrizes no campo da bioética. Em 1994 foi publicado o Decreto-Lei 97/94 que estabeleceu “as normas a que devem obedecer os ensaios clínicos a realizar em seres humanos” que obrigava, entre outros requisitos, ao parecer favorável de uma comissão de ética. Mas este diploma só se tornou executável com a publicação do Decreto-Lei 97/95 que definiu a composição e funcionamento das “Comissões de Ética para a Saúde” (CES). Uma por cada instituição, as CES possuíam um vasto conjunto de competências entre as quais a de se pronunciar sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos e a de fiscalizar a sua execução.

A era dos ensaios clínicos estava assim em marcha e em franco crescimento, com toda a agressividade competitiva e as exigências de calendário que são conhecidas, e às quais o modelo das CES dificilmente podia dar a resposta adequada. A questão não era apenas o não cumprimento dos prazos ou o risco de uma grande variedade de pareceres. Era também a constatação de que, sem estar em causa a competência profissional de cada um dos seus membros, as CES só em casos raros incluíam técnicos com formação em ensaios clínicos e

bioética, preparados para analisar os complexos protocolos de investigação clínica sobre os quais se iriam pronunciar.

Face a esta situação, gerou-se uma forte pressão no sentido de uma mudança que viria a surgir com a Directiva 2001/20/CE. Além de procurar obter uma harmonização das várias legislações europeias e uma maior rapidez na apreciação dos projectos de ensaios clínicos, esta directiva emitia também um claro sinal no sentido do parecer único que apontava para a criação, em cada país europeu, de uma só comissão de ética com competência para avaliar os ensaios clínicos com medicamentos para uso humano.

A Lei 46/2004 que transpôs para a legislação portuguesa o conteúdo da Directiva, criou a “Comissão de Ética para a Investigação Clínica” (CEIC) que, a partir de Junho de 2005, passou a ser a autoridade competente para emitir parecer sobre a realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

Actualmente a situação na área da investigação e da introdução de novos medicamentos no mercado é muito dinâmica e complexa. Os três grupos de protagonistas que nela intervêm, com papéis, objectivos e interesses muito distintos, são os seguintes: indústria farmacêutica, investigadores e autoridades competentes.

A indústria farmacêutica, empenhada como está na investigação de moléculas inovadoras, necessita de garantir margens de lucro que lhe permitam atrair os investimentos necessários à concretização dos seus objectivos. De facto a investigação de novos medicamentos exige hoje verbas fabulosas, envolve riscos financeiros muito elevados e está sujeita a uma forte competição. No início dos anos 60 o desenvolvimento de um novo medicamento custava 20 milhões de dólares: actualmente ultrapassa os 800 milhões. E é sabido que das centenas de milhares de moléculas testadas, mais de 90% falham e são definitivamente abandonadas.

Não é por isso de admirar que este sector procure obter respostas rápidas e se empenhe em remover os obstáculos à sua actividade. E que, numa época de globalização e de deslocalizações frequentes, possa surgir a tentação de procurar, para os ensaios clínicos, mercados em que os procedimentos sejam mais ágeis ou em que, as grandes dificuldades de acesso aos medicamentos por parte de populações carenciadas, favoreçam o recrutamento de doentes. Tudo isto gera, como é óbvio, um clima de imprevisibilidade com o qual as nossas instituições terão, inevitavelmente, que aprender a lidar. Porque na verdade, talvez não haja ninguém capaz de responder a esta pergunta: “Os ensaios clínicos em Portugal vão aumentar ou vão diminuir nos próximos anos?”

Para além da preocupação com a defesa de princípios e com a preservação da sua imagem, a indústria farmacêutica conhece melhor do que ninguém o terreno movediço em que se desenvolvem os ensaios clínicos e os riscos irreparáveis que podem resultar de um menor rigor na avaliação ética. Várias experiências do passado mostraram que as facilidades nesta área podem acabar por ter consequências imprevisíveis e, eventualmente, trágicas.

Mas, para além da investigação e da comercialização dos medicamentos, a indústria farmacêutica estende cada vez mais o seu poder às áreas da informação e da formação dos técnicos. Dela imanam constantemente *guidelines* e “evidências” que balizam e orientam a

actividade dos médicos e, sem o seu apoio, não seria possível a realização de congressos nem a participação em reuniões internacionais. Tudo isto tem sido fundamental como factor supletivo num campo onde outras instituições, públicas e privadas, falharam por completo. Mas, neste cenário, nunca é demais recordar a importância da “autonomia” no exercício da actividade médica. Por um lado porque em medicina não existem verdades definitivas: cada caso é um caso, e a decisão terapêutica depende de múltiplos factores, não podendo ser espartilhada por normas rígidas fornecidas por supostas “centrais de conhecimento”. Por outro lado, manda a prudência que tenhamos presente o aviso, hoje tornado popular entre nós, de que “não há almoços grátis”.

O número de investigadores-médicos recrutados para realizar ensaios clínicos em Portugal, não tem parado de aumentar nas últimas décadas pois, como era de esperar, os avanços tecnológicos da farmacologia clínica e a investigação de novas moléculas têm levado à procura crescente de mão-de-obra qualificada por parte dos promotores. Tudo isto tem trazido vantagens evidentes: treino de técnicos, numa área que estava entre nós marginalizada e que nos leva agora ao convívio com os areópagos da moderna investigação biomédica, e compensações financeiras para os investigadores e para as instituições. Mas como sempre, algumas questões se levantam. Em primeiro lugar, os nossos investigadores, obrigados a submeter-se a protocolos que outros conceberam e desenharam, vêem-se limitados na sua criatividade e correm o risco de se tornarem meros executores de projectos alheios. Por outro lado há que colocar a questão: será que a profissão médica se mantém vigilante no sentido de preservar a sua imagem ética, procurando definir com nitidez as fronteiras que separam a actividade científica autêntica do aliciamento para participar em projectos de contornos duvidosos?

O terceiro protagonista desta tríade de participantes na área do medicamento é formado pelas duas “autoridades” com competência para emitir pareceres sobre a realização dos ensaios clínicos. O INFARMED avalia e delibera sobre os benefícios e os riscos; a CEIC é responsável pelo parecer ético e científico.

Nomeada em Janeiro de 2005, a CEIC está dotada de independência técnica e científica e funciona na dependência do Ministro da Saúde. De acordo com as normas consensuais, a sua composição é multidisciplinar e dela fazem parte cerca de três dezenas de personalidades com conhecimentos e reconhecida experiência na área dos ensaios clínicos e da ética.

Os protocolos que lhe são submetidos começam por ser validados pelo secretariado que se encarrega de verificar se estão preenchidos todos os requisitos legais. Só depois disso, são distribuídos a peritos-médicos que fazem uma primeira avaliação do projecto de ensaio e que, quase sempre, solicitam ao promotor esclarecimentos suplementares sobre pontos menos claros ou que suscitem dúvidas. Uma vez apreciadas as respostas do promotor, o perito elabora um parecer provisório - favorável ou desfavorável - que é depois discutido pela Comissão Executiva da CEIC. Se continuarem a subsistir dúvidas, a Comissão Executiva promove uma “audição prévia” com o promotor, numa última tentativa de remover obstáculos e

de chegar a um acordo. Só então é elaborada a proposta final que será discutida e votada em sessão plenária.

São estes, resumidamente, os procedimentos envolvidos na elaboração dos pareceres. Durante os três anos do seu primeiro mandato, a CEIC avaliou desta forma 1330 protocolos, 470 respeitantes a novos ensaios e 860 a pedidos de alterações de ensaios anteriormente aprovados.

A CEIC é uma entidade que tem, como objectivo prioritário, a defesa do interesse público, ao garantir a protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios. Mas também não ignora o importante papel da indústria farmacêutica e dos investigadores no desenvolvimento de novos fármacos e na inovação terapêutica. Por isso a sua actuação tem-se pautado pela ponderação atenta destas duas vertentes. Sem transigir naquilo que é a sua razão de existir - a defesa dos participantes nos ensaios -, tem estado sempre disponível para encontrar soluções que permitam ultrapassar e remover eventuais obstáculos, através do diálogo com as outras entidades e instituições envolvidas na realização de ensaios clínicos com medicamentos de uso humano.

Lisboa, 9-2-2009

António José de Barros Veloso