

Ética e o erro mitigado pelo método científico. Considerações sobre a investigação em Farmacologia.¹

Fernando Martins Vale.

Prof. Farmacologia da Faculdade de Medicina de Lisboa.

"A vida é curta, a arte longa, a ocasião fugidia, a experiência enganadora, e a decisão difícil"
Hipócrates (450 ? – 377 ? a.C.)
Medicina é a ciência da incerteza e a arte da probabilidade.
William Osler (1849-1919).
A ciência é incerta A ciência não prova, apenas refuta falsas teorias.
Não se podem evitar os erros, o importante é aprender através deles.
Karl R. Popper (1902-1994)

O grande objectivo da Ciência é compreender a Natureza, para interagir com ela da forma mais favorável para a Humanidade. Mas, para a Ciência ser útil à Humanidade deve aproximar-se da realidade, tentando obter informação objectiva e fidedigna, o que obriga para mitigar factores de enviesamento, a usar o rigoroso método científico que pode colidir com a Ética.

Este choque das exigências do método científico com os princípios da Ética é o tema central desta conversa, e só a consciência dos factores de erro a que toda a investigação está sujeita permite compreender as imprescindíveis exigências da metodologia científica. Por esse motivo propomos primeiro uma breve incursão na História da Medicina, que é sem dúvida a melhor ilustração das limitações e fragilidades do conhecimento humano.

1. – Breve viagem ao cemitério de verdades da História da Medicina.

a)- As doenças e o sobrenatural.

Nos comícios da antiga Grécia quando alguém tinha uma crise de grande mal epilético, tal facto era interpretado como um sinal de descontentamento dos Deuses em relação ao que se estava a passar no comício, e daí o nome de “mal comicial” ainda hoje usado para descrever estas crise epiléticas.

A relação entre as doenças e a arte de curar com o sobrenatural é ainda hoje observável em muitas culturas primitivas, onde não é raro o feiticeiro ser também o curandeiro.

A própria palavra “terapêutica” (do grego *therapeía*) tem um significado de serviço ou cuidado religioso, encontrando-se o mesmo significado no termo “cura” de origem latina (*curatio*), que começou por ter também o sentido de cuidado (oposto a “incúria”)¹, e que curiosamente é também usado para designar o pároco das nossas aldeias.

b)- A Escola Hipocrática e o experimentalismo de Galeno.

Hipócrates (450? – 377? a.C.) conhecido sobretudo como autor do primeiro código de Ética que foi o seu célebre juramento, foi quem iniciou uma abordagem científica da Medicina ao procurar causas naturais para as doenças. No entanto, as suas observações estavam fortemente limitadas pela proibição de estudar cadáveres humanos no império grego com excepção de Alexandria (onde a tradição egípcia da mumificação facilitou as autópsias).

Baseado na teoria dos quatro elementos (terra, fogo, ar e água) que segundo a cultura grega governavam o macrocosmo, Hipócrates construiu a teoria dos quatro humores reguladores do microcosmo do nosso organismo. Segundo esta teoria o estado de saúde correspondia ao equilíbrio dos quatro humores (sangue, fleuma, bílis amarela e bílis negra), e as doenças resultavam do excesso ou deficiência de um ou mais desses humores. Esta teoria da “patologia humoral”^{1,2,3} dominou a Medicina Ocidental durante séculos, e deu origem a termos fortemente enraizados nas línguas europeias e que ainda hoje usamos como “bom ou mau humor”, “colérico” (cole = bílis), “melancólico” (melos = negro + cóle = bílis), “fleumático”, “sanguíneo” ou “maus fígado”.

¹Aula no 3º Mestrado de Bioética – Faculdade de Direito da UL em 17-4-08.

Limitada pela impossibilidade de estudar o corpo humano, a Medicina grega era mais uma Filosofia da Natureza que uma Ciência da Natureza. É muito curioso o facto de Aristóteles (384-322 a.C.) ter considerado que o corpo era comandado pelo coração (provavelmente por muitas emoções serem “sentidas” neste órgão). Esta teoria está também profundamente enraizada na nossa cultura, o que fica bem expresso em frases como “fulano tem bom ou mau coração”. É muito interessante a análise da origem etimológica das palavras, pois a língua acumula muitos vestígios que reflectem a respectiva cultura.

Esta teoria aristotélica só foi contestada alguns séculos mais tarde por Galeno (129-216 d.C.), que realizou a primeira experimentação animal, ao induzir paralisias por secções de diversos nervos, o que demonstrou o comando do corpo pelo sistema nervoso. Por estas experiências Galeno deveria ser considerado o pai da Medicina experimental.

Embora Galeno tenha induzido um grande desenvolvimento da Medicina, os seus conceitos anatómicos e fisiológicos são contudo muito diferentes dos nossos: admitia que o sangue originado no fígado, era distribuído pelas veias a todo o organismo, em movimentos de fluxo e refluxo, e que parte do sangue passava através de poros existentes no septo cardíaco do ventrículo direito para o esquerdo, onde era misturado com o “pneuma” proveniente dos pulmões⁴. Provavelmente, Galeno durante os seus estudos em Alexandria terá feito autópsia a algum doente com comunicação inter-ventricular, e poderá ter assumido esta patologia rara como o normal. Galeno passou a maior parte da vida em Roma, e aí as suas investigações anatómicas ficaram limitadas à exploração das feridas de combate.

Após a morte de Galeno, em vez do criticismo e experimentação por ele preconizado, instalou-se a dogmatização das teorias do grande mestre e a consequente estagnação da Medicina que durou 14 séculos. Este sono dogmático só foi quebrada com o Renascimento e sobretudo com o Iluminismo.

c)- Renascimento, Iluminismo, e método científico.

O gosto pelo natural que caracterizou o Renascimento impulsionou fortemente os estudos anatómicos, que foram realizados não só por médicos como Andreas Vesalius (1514-1564), mas também por alguns artistas como Leonardo da Vinci (1452-1519). A análise da forma e estrutura dos órgãos revelada pela Anatomia, permitiu compreender melhor a sua função. A janela morfológica abriu o caminho para a Fisiologia, como é bem ilustrado pela descoberta da circulação sanguínea.

Os anatomistas não encontraram os poros que Galeno referiu no septo inter-ventricular. Por outro lado, a descoberta das válvulas venosas por Aquapendente, contrariava o conceito galénico de fluxo e refluxo do sangue nas veias, o que foi crucial para fundamentar a teoria da circulação de W. Harvey (1578-1657), que perante o Rei realizou uma pequena experiência no seu próprio braço, a qual fazia uma demonstração do fluxo unidireccional do sangue: o esvaziamento das veias com a compressão dum dedo leva sempre ao seu preenchimento centrípeto e nunca à repleção centrífuga. Apesar destas evidências, esta teoria continuou a despertar muita oposição, e não conseguia explicar o principal argumento dos seus opositores: “como passava o sangue à periferia do sistema arterial para o venoso?” A teoria da circulação só foi consolidada com a invenção do microscópio (1674) por Leeuwenhoek, e a descrição dos capilares sanguíneos por Marcello Malpighi (1628-1694) que forneceu o elo omisso para ligar o sistema arterial com o venoso⁵.

A teoria de Harvey obteve também grande apoio nas doutrinas filosóficas de grandes vultos do Iluminismo⁴, merecendo talvez destaque especial o experimentalismo de Francis Bacon (1561-1626), e o princípio da “dúvida metódica” de Descartes (1596-1659) que abriu o espírito a novas ideias. Ao quebrar velhos dogmas, o Iluminismo impulsionou de novo o criticismo e o experimentalismo (que os seguidores de Galeno tinham esquecido) que conduziram a Medicina aos grandes sucessos dos séculos XIX e XX⁴.

É espantoso o facto de a circulação sanguínea só ter sido descoberta em pleno século XVII, mas é ainda mais extraordinário que no século seguinte, Miguel Serveto (1511-53) tenha sido condenado à morte pela inquisição espanhola, por negar a porosidade do septo cardíaco, e por afirmar a existência da circulação pulmonar, o que ilustra bem a força que podem ter os dogmas.

A teoria da patologia humoral, para limpar os humores excedentários causadores de doença, propunha terapêuticas como sangrias, sanguessugas, ou purgas, que foram praticadas durante mais de dois milénios, e ainda no século XIX, durante uma epidemia de cólera em Londres, há relatos da aplicação de sangrias no “Middlesex Hospital”, onde as mortes foram o triplo das registadas no “London Homoeopathic Hospital”⁶. Provavelmente, as sangrias agravaram a desidratação induzida pela diarreia colérica, e estes maus resultados das sangrias com a Medicina **Halopática**, poderão ter contribuído para o lançamento da **Homeopatia**, que ainda hoje tem muitos adeptos, embora a evidência científica da sua eficácia seja muito duvidosa e diluída como os seus “medicamentos”.

Os “medicamentos” homeopáticos são feitos com tantas diluições seriadas, que matematicamente no preparado final já não há uma molécula da substância original, o que leva a maioria dos cientistas a considerá-los placebos aquosos⁷. O **placebo** (“*mica panis*”) é uma substância inerte que também pode exercer efeitos terapêuticos, sobretudo no alívio de sintomatologia subjectiva como a dor. Sabe-se que a analgesia induzida pelo placebo é revertida pela administração de antagonistas dos receptores da morfina (como a naloxona), o que sugere a participação do sistema analgésico endógeno das endorfinas (morfina endógenas) neste efeito do placebo⁸.

Quando a avaliação dos produtos homeopáticos é feita em ensaios clínicos com controlo de placebo e obedecendo a requisitos metodológicos rigorosos, verifica-se que a sua eficácia é semelhante à do placebo^{9,10,11,12,13}.

A História da Medicina está repleta de erros sobre a eficácia e segurança de tratamentos outrora consagrados como benéficos, e hoje considerados como nocivos. Só o rigoroso método científico nos pode aproximar da verdade.

2. – Enviesamento na investigação e sua mitigação pelo método científico.

Das qualidades básicas do espírito científico que são a curiosidade, a atenção, a imaginação criadora, a disciplina interna, a honestidade intelectual e o espírito crítico¹⁴, talvez a mais importante seja esta última.

A Ciência procura compreender a Natureza, mas nessa busca da verdade tem como principal obstáculo o **enviesamento** da observação/avaliação. Já no Século XVII, Francis Bacon, filósofo empirista e pioneiro da metodologia científica, no seu tratado “*Novum Organum*” (1620) chamava a atenção para a necessidade de durante a investigação científica ou filosófica de questões, rejeitar as “suposições preconcebidas (que ele designava por “ídolos”) e cuja existência nem sempre consciencializamos (Microsoft Encarta ® 2006). Na investigação é fundamental ter a consciência de que a nossa observação e avaliação dos fenómenos, pode estar distorcida não só por preconceitos, desejos, ou sugestão (bem ilustrada pela eficácia do placebo), mas também por artefactos (gerados pelo método ou instrumentos), ou ainda por tomarmos a parte pelo todo, não equacionando factos desconhecidos ou ignorados pela nossa excessiva especialização (a especialização é apenas uma necessidade pedagógica à qual a Natureza é alheia)¹⁵.

A Ciência tenta mitigar este enviesamento recorrendo não só a instrumentos de medição rigorosos (que contudo podem induzir artefactos), mas também ao espírito crítico que fundamenta o método científico, o qual pressupõe a *dúvida metódica* (cartesiana) sobre as teorias estabelecidas, e exige humildade para admitir o “erro”¹⁵. Esta dúvida metódica é extremamente saudável e só ela permite abrir o espírito para ver outras hipóteses quicá mais próximas da verdade. Pasteur dizia que “as descobertas só podem surgir em espíritos preparados”, isto é, em espíritos abertos inclusivamente ao contraditório das nossas teorias.

O pioneiro dos ensaios clínicos rigorosos foi Benjamin Franklin (1706-1790), que quando foi convidado pelo rei de França para presidir a uma comissão avaliadora das técnicas de Friederich Anton Mesmer, que usava bastões de ferro magnetizado para o tratamento de diversas doenças. Franklin, mandou colocar uma venda nos olhos dos doentes, para que não soubessem se estavam ou não a receber o tratamento pela técnica de Mesmer, e demonstrou que os resultados eram independentes da exposição aos bastões de ferro magnetizado ou de madeira¹⁶.

Ao avaliar e comparar a eficácia de tratamentos nos ensaios clínicos, é crucial estarmos conscientes destes possíveis factores de enviesamento da observação/ avaliação, para que

possamos mitigá-los por uma metodologia rigorosa (Fig. -1) que a Farmacologia Clínica concebeu no último quartel do Século XX: 1-administrar as terapêuticas em moldes de **ocultação** para evitar o efeito da sugestão no doente, ou de **dupla ocultação** para também evitar a do investigador, 2-administrar as terapêuticas a testar em grupos homogêneos obtidos pela **distribuição aleatória** dos doentes (não se pode concluir pela eficácia dum tratamento se os grupos comparados tiverem diferenças na patologia, idade ou outros factores), e 3-comparando resultados com **controles de placebo** quando possível.



Fig.-1. Principais factores de erro que podem enviesar os resultados num ensaio clínico, e receitas da Farmacologia Clínica para os evitar.

Os **estudos retrospectivos de observação** de populações sujeitas a determinadas condições ou tratamentos, são muito úteis para levantar pistas sobre a possível relação de fenómenos associados, mas, fica com frequência a dúvida sobre o seunexo casual ou causal. Os **estudos prospectivos**, embora mais difíceis de fazer, são mais fidedignos pois além de permitir definir os critérios de exclusão/inclusão dos doentes, criam grupos de comparação mais homogêneos (na idade, sexo, estilo de vida, patologia associada, etc.) pela sua **distribuição aleatória**. O que se passou com a terapêutica estrogénica na menopausa ilustra bem toda esta problemática.

A menor incidência de doença coronária na mulher pré-menopausica era até há pouco tempoatribuída aos efeitos benéficos dos estrogénios sobre as lipoproteínas/colesterol (redução das LDL e aumento das HDL). Esta hipótese era confirmada por diversos estudos de observação que mostravam uma menor incidência de doença coronária após a menopausa, nas mulheres medicadas com estrogénios.

No entanto, o “Women’s Health Initiative”¹⁷ que foi um estudo prospectivo, em que 16.000 mulheres menopausicas foram aleatoriamente medicadas com placebo ou estrogénios, obteve resultados inversos: maior incidência de efeitos adversos cardiovasculares (sobretudo AVC) com a terapêutica estrogénica de substituição, o que motivou a suspensão do estudo.

O aparente benefício dos estrogénios nos estudos retrospectivos de observação pode ter resultado da heterogeneidade dos grupos em estudo: as mulheres que estavam com terapêutica hormonal podiam ter melhor assistência médica, melhor estilo de vida (diferenças nos hábitos alimentares, exercício físico, ou tabagismo), ou ser mais saudáveis. As causas dos fenómenos podem ser múltiplas, e à nossa visão e análise parcelar podem sempre escapar alguns factores desconhecidos pelo actual estado da arte ou por nossa ignorância, sobretudo quando existe uma excessiva especialização¹⁸.

Outra lição importante deste estudo foi a revelação da importância de ter bem definido os resultados da evolução clínica (“**outcomes**”) que vamos observar (neste caso, a inclusão dos efeitos adversos cardiovasculares como os AVCs). É fundamental definir os objectivos da nossa atenção (definir para onde vamos olhar). A chamada descoberta fortuita é rara.

Ao avaliar uma terapêutica devemos também evitar a falácia do “depois disto, logo por causa disto” (“post hoc ergo propter hoc”) já que a associação pode ser casual, ou porque a melhoria do doente pode resultar doutros factores causais que não estamos a observar, pode fazer parte da evolução natural duma patologia com períodos de remissão, ou pode ser apenas uma ilusão fruto da existência de grupos terapêuticos heterogéneos, ou do efeito da sugestão quando não se constituiu um grupo com controlo de placebo¹⁹. No entanto, muitos doentes são fortemente influenciados por estas associações esporádicas: “o meu amigo tomou este medicamento e curou-se”.

A chamada **Medicina Baseada na Evidência (MBE)**, pretende valorizar um tipo de prática clínica caracterizada pela “utilização conscienciosa, explícita e criteriosa da evidência clínica actualizada”, criando orientações terapêuticas fundamentadas na melhor prova científica, classificando os ensaios clínicos pelo seu grau de robustez científica²⁰. Essencialmente a MBE baseia-se nos métodos da Farmacologia Clínica: os ensaios mais conclusivos são os prospectivos, com distribuição aleatória dos doentes (aleatorizados) e administração dos tratamentos em dupla ocultação (doble blind).

A MBE tem tido o grande mérito de disponibilizar “centrais de conhecimento” especializadas no fornecimento rápido de informação científica de confiança, e de valorizar os bons preceitos da Farmacologia Clínica²⁰. No entanto, alguns autores têm salientado as fragilidades dos métodos utilizados no fabrico de “evidências”, como por exemplo as **meta-análises**, que apelidam de “caldeiradas de dados científicos”^{21,22}.

Estas críticas parecem-nos exageradas, pois que as meta-análises baseiam-se na compilação de ensaios clínicos relativamente homogéneos: incluindo estudos com metodologia semelhante, em grupos de doentes homogéneos (na patologia, idade, tratamento, etc.). As meta-análises têm também a segurança de observar grandes populações de doentes (muito superiores ao exequível nos ensaios clínicos). Porém, embora este tipo de estudos incluam na sua análise populações aparentemente homogéneas, pode haver variáveis não controladas (alimentação, estilo de vida, etc.) que afectem os resultados, e por outro lado, um ensaio clínico é sempre uma visão da realidade observada através duma janela criada pela metodologia, e critérios de avaliação e diagnóstico que varia com o investigador. Em cada estudo a observação pode ter enviesamentos que se multiplicam na análise global dos ensaios englobados na meta-análise.

Em português o termo evidência tem um conteúdo mais marcado de certeza (é evidente, é óbvio). O termo já consagrado de “Medicina Baseada na Evidência” transmite uma excessiva infalibilidade, o que pode ser prejudicial não só para a investigação médica (limitando a capacidade de autocrítica), como também no foro jurídico, o termo pode sugerir a pretensa transformação da Medicina numa ciência exacta, o que pode afectar a justa avaliação dos actos de quem pratica uma ciência de incertezas usando a arte da probabilidade. Seria mais correcto o termo “Medicina da Prova”, pois que “evidence” em inglês significa prova (termo usado especialmente nos tribunais anglo-saxónicos para designar as provas de ambas as partes)¹⁵.

Na determinação da verdade como categoria filosófica, à formulação de Tomás de Aquino de que “a verdade é a adequação do intelecto à coisa”, Barata Moura (1998²³) acrescenta o paradigma da “**certeza subjectiva**” em que a classificação de “verdadeiro” depende do sentimento do julgador, já que é ele quem decide “aceitar” essa verdade. Consideramos como verdadeiro aquilo que “sentimos” como adequado à realidade, e o gosto de “possuir a verdade” pode enviesar ainda mais o nosso juízo sobre ela. Esta subjectividade na avaliação duma

verdade, vem acentuar ainda mais a fragilidade do nosso conhecimento, e só o espírito crítico aumentando o limiar de sensibilidade para a realidade, abre a mente permitindo ver outros pontos de vista quiçá mais adequados e aproximando-nos da verdade. Pelo contrário, a excessiva convicção da “posse da verdade” pode impedir-nos de reconhecer os erros como aconteceu com os dogmas que atrasaram a descoberta da circulação sanguínea¹⁵.

Como refere Karl Popper (1902-1994)²⁴ a ciência é incerta Todas as teorias são inseguras, chega-se às boas teorias pela experimentação e exclusão das falsas teorias que não se ajustam aos novos dados. W. Osler dizia que a Medicina é a Ciência da incerteza e a Arte da probabilidade. Não podemos evitar os erros, o importante é aprender através deles.

Todas estas reflexões devem consciencializar-nos dos erros a que está sujeita a Ciência, mas também devem reforçar o princípio de que só a experimentação guiada pelo método científico rigoroso e o diálogo crítico com as outras ciências, permitiu aproximar-nos da verdade científica e alcançar as grandes vitórias contra a doença que a Medicina do Século XX nos deu. A integração do conhecimento com outras ciências é fundamental, já que a compartimentação do saber em especialidades (e até sub-especialidades) é apenas uma necessidade pedagógica à qual a Natureza é alheia, e que pode conduzir quando excessiva à ignorância da unidade do doente, e à sua peregrinação de especialista em especialista.

3. – Exigências do Método Científico e Ética.

Na investigação gastam-se recursos e causa-se incómodo aos voluntários. Se a pesquisa não obedecer às exigências do método científico, provavelmente será inconclusiva e portanto fútil. Para uma investigação ser ética tem de produzir informação fidedigna, mas esta obriga a aplicar uma metodologia rigorosa, que no entanto, pode conflitar com os princípios da Ética (administração aleatória de tratamentos, uso de placebo etc).

É imprescindível encontrar um equilíbrio entre as exigências metodológicas e os Direitos Humanos, sendo que o interesse da pessoa (beneficência) deve sempre sobrepor-se ao interesse da ciência. O Médico não tem o direito de escolher os mártires da ciência (não maleficência), nem de trair a autonomia ou a confiança que o doente nele depositou (consentimento esclarecido e confidencialidade). Este equilíbrio entre o rigor científico em prole do bem da Humanidade, e o respeito pelo ser humano que de nós espera benefício e que em nós confiou, é uma área de conflitualidade em que a arte e sensibilidade médica devem prevalecer, e onde as Comissões de Ética podem desempenhar uma arbitragem fundamental¹⁵.

Um instrumento científico de extrema utilidade é o **placebo (mica panis)**, já que avalia o benefício absoluto dos fármacos com ele comparados. A utilização do placebo é eticamente inadmissível em patologias graves que não permitem ausência de terapêutica, como no caso de infecções ou tumores. Em muitas situações, o uso do placebo parece incorrecto por privar os doentes do benefício do tratamento. No entanto, o Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST)²⁵ demonstrou que nem sempre é assim.

Após o enfarte agudo do miocárdio (EAM), cerca de metade dos doentes é vitimado (nas primeiras horas) por morte súbita devida a arritmias, pelo que se considerava como evidente que a “limpeza farmacológica das arritmias reduziria a incidência das mortes após EAM”. No entanto há muito que eram conhecidos efeitos adversos paradoxais (aritmias graves) dos fármacos antiarrítmicos. Com base no conhecimento destes efeitos, os Autores do CAST foram testar a hipótese “*será que os antiarrítmicos reduzem a morte súbita após EAM?*”. Medicaram aleatoriamente 1.727 doentes com EAM recente, com antiarrítmicos (moricizina, flecainida/encainida), ou placebo. As características basais (idade, antiguidade do EAM, função cardíaca, fármacos associados) dos grupos eram semelhantes. A avaliação dos doentes era efectuada cada 4 meses. Aos 10 meses o estudo foi suspenso pela comissão de segurança, porque com alguns antiarrítmicos (flecainida/encainida) havia mais óbitos (7,67%) do que com o placebo (3,03%). É fundamental ter presente que nos estudos com dupla ocultação, deve haver sempre uma **comissão de segurança** composta por médicos conhecedores da chave das medicações ensaiadas, para actuar rapidamente no caso de haver suspeita de toxicidade elevada com um dos fármacos.

Este estudo não só demonstrou que a utilização de alguns antiarrítmicos (encainida/flecainida) nas arritmias (EV) assintomáticas foi nefasta², mas também revelou que o placebo pode ser mais benéfico que alguns fármacos supostamente eficazes. Porém, talvez a lição mais importante do CAST seja a brilhante ilustração da fragilidade da verdade científica (mesmo quando a teoria estabelecida parece “evidente”).

Quando as exigências metodológicas do ensaio clínico exigem a administração aleatória dos tratamentos ou de placebo, há que salvaguardar o fundamental respeito pela **autonomia do doente**, com a obtenção do seu **consentimento esclarecido** para a realização do ensaio clínico. Alguns investigadores preferem inclusivamente o termo de “escolha informada”. Este documento deve conter uma informação clara, leal, e sem termos técnicos esotéricos.

Quanto aos pormenores diagnósticos ou prognósticos, a literatura anglo-saxónica preconiza em geral que se deve dizer “toda a verdade”. É indiscutível que o doente tem o direito de saber tudo sobre a sua situação, e caso se manifeste nesse sentido deve-lhe ser transmitida toda a verdade, mas não pode também ser negado o seu direito a ignorar o diagnóstico ou prognóstico. Com Ribeiro da Silva (1994²⁶) e W Osswald (1996²⁷) consideramos que se deve transmitir “aquela verdade que o doente pode suportar”. A dúvida sobre o diagnóstico pode representar um amparo para alguns doentes. Há inclusivamente algumas culturas (Índios Navajo) para as quais o falar dos perigos propícia o seu aparecimento²⁸. É fundamental a sensibilidade e inteligência para saber avaliar a personalidade do doente e a cultura em que está inserido, e encontrar a melhor forma de lhe transmitir a verdade, é também neste aspecto que reside a arte médica.

Outro aspecto fundamental é o dever de assegurar a **confidencialidade** dos dados obtidos. Os investigadores devem guardar a documentação clínica de forma segura, não só para evitar a violação da confidencialidade, mas também para satisfazer eventuais pedidos de auditoria científica que possam vir a ser solicitados, dado que infelizmente tem havido casos de fraude²⁹.

4.- Fases de estudo dos medicamentos e sua regulamentação.

O caso da Talidomida, que foi lançada no mercado anunciando a sua utilidade em grávidas, sem que se tenham feito experiências em animais prenhes, originou após os primeiros casos de focomélia, um processo judicial que foi determinante da rigorosa regulamentação que passou desde então a ser exigida aos novos produtos farmacêuticos para a sua introdução no mercado.

Paradoxalmente a comercialização de produtos dietéticos, de medicamentos à base de plantas ou homeopáticos, tem uma regulação excessivamente permissiva³⁰, cuja justificação assenta normalmente no seu uso tradicional ou na crença da sua inocuidade. Porém, o uso tradicional não justifica o laxismo regulador deste mercado. Também as sangrias, sanguessugas e purgas foram aplicadas durante milénios e o seu uso já não é admissível. Atenção especial merece também a regulamentação do marketing destes produtos naturais, frequentemente apresentados como miraculosos (com excessivas virtudes e ocultação da sua toxicidade).

Esta situação pode representar um perigo para a Saúde Pública já que, não só podemos privar o doente de terapêuticas mais eficazes, como também porque muitas plantas podem ser tóxicas ou estar contaminadas com pesticidas, metais pesados e outros compostos perigosos^{31,32e33}.

O uso das plantas como medicamentos perde-se no tempo. O primeiro tratado de plantas medicinais “De Materia Medica” escrito por volta do ano 77 DC, pelo médico grego Dioscorides, já descrevia diversas plantas como venenosas.

É urgente rever a regulamentação dos medicamentos naturais. Na Natureza também há venenos: ricino, *Cicuta maculata*, estricnina (da *strychnos nuxvomica*), aconitina substância arritmizante (usada pelos archeiros chineses), alguns cogumelos como a *amanitas phalloids* ou muscaria, ou a cravagem do centeio causadora de epidemias de gangrena (fogo de S. Antão) ou de alucinações que assolaram a Europa na Idade Média, e que ficaram bem ilustradas nos quadros de J. Bosh.

² O que não se aplica a todos os antiarrítmicos, e às arritmias mais graves ou sintomáticas.

A **investigação dos novos medicamentos** é um processo muito dispendioso e demorado, no qual se podem distinguir diversas fases (v. Fig.2).

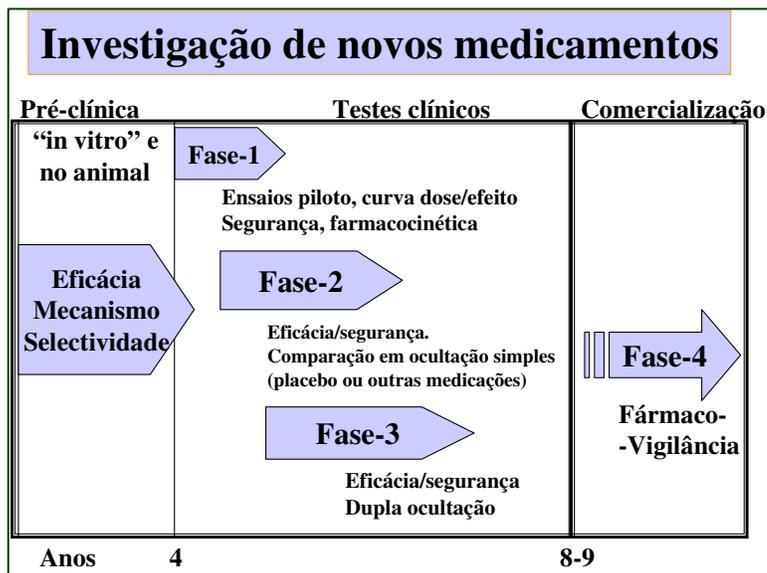


Fig.-2. Fases da investigação de novos medicamentos.

Na fase pré-clínica a **experimentação animal** vai definir o perfil farmacológico (farmacocinética, mecanismo de acção, e efeitos sobre os diversos órgãos e sistemas) e toxicológico (incluindo a toxicidade sobre animais grávidos e o eventual efeito cancerígeno). Na **fase clínica-1**, é confirmado no homem o perfil farmacológico do medicamento, com estudos de rótulo aberto que incidem num reduzido nº de voluntários, e existe uma vigilância intensiva em relação a eventuais efeitos adversos. Na **fase-2** alarga-se o nº de doentes abrangidos e a medicação é já comparada com outros fármacos equivalentes em ocultação simples (o investigador sabe a medicação aplicada nos doentes). Só na **fase-3**, quando já se conhece melhor o perfil de segurança, é que a comparação com outros fármacos é feita em moldes de dupla ocultação, mas sempre supervisionada por uma comissão de segurança.

Após longos anos de estudo do fármaco (em laboratório e em ensaios clínicos), se a relação benefício/risco for favorável, a agência reguladora concede a autorização para a introdução no mercado (AIM), e o medicamento já no mercado entra na **fase-4** ou de **farmacovigilância**.

A detecção dos efeitos adversos raros só é possível quando o medicamento é receitado em larga escala, desde que exista a participação das reacções adversas pelos clínicos, e a coordenação dessa informação pelos centros de farmacovigilância. É uma fase fundamental para a Saúde Pública, a que lamentavelmente escapam habitualmente os produtos naturais, até porque são de venda livre, e os médicos raramente são informados pelos doentes que os tomam.

O princípio defendido obsessivamente pela ANF, de que ao farmacêutico deveria ser facultado o direito de alterar a receita do médico, substituindo os medicamentos de marca por genéricos "similares", parece-nos inaceitável por vários motivos.

Ao alterar a receita médica, o farmacêutico pode anular a detecção de efeitos adversos causados por excipientes ou impurezas doutro medicamento defeituoso. Desconhecendo a alteração feita pelo farmacêutico, o médico pode relatar um efeito adverso como associado ao medicamento A, quando o doente recebeu do farmacêutico o medicamento B, o que obviamente compromete a Farmacovigilância e constitui eventual atentado à Saúde Pública. Convém recordar que apesar do rigoroso controlo de qualidade que a FDA exerce sobre os medicamentos no mercado dos USA, de forma transparente a própria FDA relata periodicamente casos de falhas de qualidade nos medicamentos, os quais foram detectados não só pela análise laboratorial (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Ethex>), mas também pelos efeitos adversos observados nos doentes³⁴.

Por outro lado, sendo o farmacêutico parte interessada na venda de medicamentos, não deve ter direito decisório sobre a sua escolha. As velhas Ordenações Afonsinas já sabiamente separavam as águas: assim como interdavam aos médicos a venda dos medicamentos, igualmente proibiam aos boticários o acto de receitar os produtos que tinham para vender. É com mágoa que temos ouvido altos responsáveis da ANF, defenderem de forma obsessiva o princípio da alteração do receituário médico pelo farmacêutico³⁵. Acresce que a modificação da receita médica, suscita no doente uma pergunta: “qual a razão por que o farmacêutico alterou a receita? era o medicamento que o médico receitou o mais caro? ou seria pior? Ao gerar no espírito do doente estas dúvidas, a alteração da receita médica vai inevitavelmente minar a relação de confiança médico/doente, comprometendo a adesão deste à terapêutica. É de louvar a recente condenação desta postura eticamente errada pela actual Bastonária dos farmacêuticos.

Os genéricos são medicamentos com o mesmo fármaco ou princípio activo do medicamento de marca cuja patente já caducou, mas com eventual variabilidade dos excipientes (estabilizantes e solubilizantes) ou do processo de fabrico (que pode condicionar a pureza do princípio activo).

A introdução dos genéricos foi muito benéfica na redução de gastos quer pelos doentes quer pelo Estado, mas se admitirmos que a escolha entre genéricos é apenas uma questão económica, neste caso não é o vendedor mas sim o próprio doente comprador, a única pessoa competente para escolher quanto quer pagar, devendo informar o seu médico da alteração do medicamento, ou escolher com ele a opção mais económica³⁵. Neste sentido deveria ser facultado na Internet (em link do INFARMED ou do MS) uma lista dos genéricos com preços e farmácias onde podem ser encontrados (para que não haja trocas por falhas de stock) com a qual o médico mostraria ao seu doente as hipóteses de escolha, ficando o médico a saber exactamente o medicamento que o seu doente iria tomar.

Bibliografia.

¹ Diego Gracia Guillém. Capítulo III El fármaco na Idade Média, in: Historia del medicamento. Ediciones Doyma SA, 1987 Barcelona. Pag.73-115

² Albert S. Lyons. Medicine in Hippocratic Times, in: Medicine. An Illustrated History. Abradale Press. Harry N. Abrams, Publishers, New York 1987 Pag. 195-207.

³ Ortrun Riha. Medicina dos humores e símbolos. Scientific American Brasil - História Nº 1; 2007, Pag 52-57.

⁴ Roy Porter. The greatest benefit to mankind. Fontana Press - HarperCollins London 1997, Pag 76 -77 e 217.

⁵ History of Medicine. An interactive journey into the History of Medicine. 1996. Flagtower/Focus CD-Rom.

⁶ Goldacre B. Benefits and risks of homoeopathy. The Lancet 2007; 370: 1672-1673.

⁷ Skrabanek, P. Is homoeopathy a placebo response? The Lancet 1986; 2: 1107.

⁸ Gracely RH, Dubner R, Wolskee PJ, Deeter WR. Placebo and naloxone can alter post-surgical pain by separate mechanisms. Nature 1983; 306(5940):264-5.

⁹ Shang A, Huwiler-Müntener K, Nartey L, Jüni P, Sterne JAC, Pewsner D, Egger M. Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy. The Lancet 2005; 366: 726–32.

¹⁰ Guo R, Pittler MH, and Ernst E. Complementary Medicine for Treating or Preventing Influenza or Influenza-like Illness. The American Journal of Medicine. 207; 120: 923-929.

¹¹ Ernst E. A systematic review of systematic reviews of homeopathy. British Journal of Clinical Pharmacology 2002; 54: 577–582.

¹² Ernst E. The truth about homeopathy. British Journal of Clinical Pharmacology 2008; 65: 163-164.

¹³ Goldacre B. Benefits and risks of homoeopathy. The Lancet 2007; 370: 1672-1673.

¹⁴ José M. G. Toscano Rico. Investigação e Espírito Científico. Memórias da Academia das Ciências de Lisboa 1995: 57-66.

¹⁵ Vale, Fernando M. Ética da prescrição médica no tratamento e na investigação. Algumas reflexões sobre a verdade científica. Revista da Faculdade de Medicina de Lisboa, 2000, III (4): 199-205.

¹⁶ Oates, A. The Science of drug therapy in: Goodman & Gilman's Pharmacological basis of Therapeutics. McGraw-Hill 2006, pp 117-137.

- ¹⁷ Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomised controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- ¹⁸ Hormonas Sexuais (Capítulo 53). Vale, Fernando M, in: *Terapêutica Medicamentosa e Suas Bases Farmacológicas*. 4ª edição por: S. Guimarães e W. Osswald. Porto Editora 2005.
- ¹⁹ Franklin G. Miller et al. Ethical Issues Concerning Research in Complementary and Alternative Medicine. *JAMA*. 2004;291:599-604.
- ²⁰ Carneiro, A.V. A medicina baseada na evidência. *Medicina Interna*, 1998; 5: 133
- ²¹ Veloso, A.J.B. "Evidence-based Medicine": a arte e o ofício. *Tempo Medicina*, 2 Fev. 1998
- ²² Veloso, A.J.B. Acerca da "Medicina Baseada na Evidência". Texto retirado em 10 Setembro de 2008, de: <http://cfcul.fc.ul.pt/textos/textosdisponiveis.htm>
- ²³ José Barata Moura. Algumas questões sobre a ideia de verdade. *Revista da F.M.L.* 1998, Vol 3 (1): 15-21.
- ²⁴ Popper, K. (1902-1994) in: *Sociedade aberta Universo aberto* pp. 24 -34. Publicações Dom Quixote, Lisboa 1987.
- ²⁵ The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-412
- ²⁶ Ribeiro da Silva, J. A Ética na investigação em Medicina. In: *Ética na Medicina Portuguesa*. Faculdade de Medicina de Lisboa. 1994: 83-88.
- ²⁷ Osswald, W. Direitos do doente. In: *Bioética*. Editorial Verbo. 1996: 93-98.
- ²⁸ Carrese JA, Rhodes LA. Western bioethics on the Navajo Reservation. *JAMA* 1995; 274: 826-829.
- ²⁹ A Medical Madoff: Anesthesiologist Faked Data in 21 Studies: *Scientific American*. At: <http://www.sciam.com/article.cfm?id=a-medical-madoff-anesthetesiologist-faked-da...> On 18-03-2009
- ³⁰ De Smet, PAGM. Herbal Medicine in Europe - Relaxing Regulatory Standards. *N Engl J Med*.2005; 352:1176-1178.
- ³¹ Ernst E. Harmless Herbs? A Review of the Recent Literature. *The American Journal of Medicine*. 1998; 104:170-178.
- ³² Ernst E. Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2004; 13: 767-771.
- ³³ Espinoza EO, Mann MJ and Bleasdel B. Arsenic and Mercury in Traditional Chinese Herbal Balls. *New Engl J Med*. 1995; 333: 803-804.
- ³⁴ Kishimoto TK et al: Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *N Engl J Med* 358:2457, 2008.
- ³⁵ Medicamentos, Ética, Economia e o obsoleto monopólio das Farmácias. Fernando Martins Vale. *Revista Ordem Médicos* 2005, N 58: 60-61.

Bibliografia adicional:

- Guimarães, S. A investigação e a Farmacologia em Portugal. In: *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. J. Garret, W. Osswald, S. Guimarães. Porto Editora. 1987: 1384-1352.
- Laurence, D.R. Evaluation of drugs in man. In: *Clinical Pharmacology*. D.R. Laurence, P.N. Bennet and M.J. Brown. Churchill Livingstone. 1997: 47-63.
- Lyons, Albert S. *Medicine in Hippocratic Times*, in: *Medicine. An Illustrated History*. Abradale Press. Harry N. Abrams, Publishers, New York 1987 Pag. 195-207.
- Osswald, W. e F. Brandão. O medicamento e sua avaliação. In: *Terapêutica Medicamentosa e suas bases farmacológicas*. J. Garret, W. Osswald, S. Guimarães. Porto Editora. 1994
- Osswald, W. A experimentação animal. In: *Bioética*. Editorial Verbo. 1996: 329-333.
- Ribeiro da Silva, J. A Ética da verdade impossível. In: *Ética na Medicina Portuguesa*. Faculdade de Medicina de Lisboa. 1994: 189-192.
- Rico, José M. G. Toscano. *Ensaio Clínicos*. In: *Bioética*. Editorial Verbo. 1996: 340-346.