

A INVESTIGAÇÃO COMO DIMENSÃO CONSTITUTIVA DA MEDICINA CONTEMPORÂNEA

(Palestra proferida na abertura do “IV Curso de Formação para Membros de Comissões de Ética” da Faculdade de Medicina de Lisboa)

Quero começar por agradecer o convite que me foi dirigido para intervir na abertura deste “Curso para Membros de Comissões de Ética”. Aceitei com agrado aquilo que considerei ser não apenas uma honra mas também um desafio porque, como é sabido, não sou especialista nem em bioética nem em ensaios clínicos. O que me motivou então para abrir um curso no qual conhecidos especialistas do nosso meio médico irão apresentar exposições sobre matérias em que não possuo créditos especiais?

Como muitos colegas de profissão, toda a minha carreira foi dedicada prioritariamente à actividade clínica que exerci com persistência e convicção. O mesmo é dizer que, acima de tudo, o meu objectivo foi ser útil e fiel aos doentes que me procuraram a quem, dentro das minhas possibilidades, procurei proporcionar bem-estar e confiança e, sempre que possível, libertar do sofrimento ou até da morte prematura. Foi um percurso muito rico que me obrigou constantemente a decisões, por vezes difíceis, em que estava implícito o respeito pela dignidade e pela integridade de quem necessitava da minha ajuda. Ao longo de várias décadas este exercício foi modelando naturalmente uma atitude e um comportamento ético, na medida que me vi obrigado a analisar e compreender os factores que estavam em jogo em cada situação concreta. Poderá chamar-se a isto ética “espontânea” – em oposição à “ética teórica” -- porque baseada sobretudo na prática, sem suporte teórico consistente. Mas foi ela que me permitiu não só estar à vontade entre os “eticistas” de carreira e poder dialogar com eles, como também manter uma salutar distanciamento crítica de quem viveu directamente os problemas e se considera, por isso mesmo, em boa posição para poder apelar ao bom senso e à moderação sempre que isso se torne necessário.

O título da palestra que me propuseram foi “A investigação como dimensão constitutiva da medicina contemporânea” e vou procurar não fugir ao tema. Começarei com uma pergunta: o que é isto a que chamamos “investigação”. De uma maneira muito abrangente e sintética direi que na palavra “investigação” – e estamos neste caso a falar de investigação científica -- se incluem todos os processos racionais que procuram desvendar e compreender o mundo que nos cerca, e alargar o âmbito dos nossos conhecimentos. Mas como é que isso se consegue?

Francis Bacon, que foi um dos fundadores da Revolução Científica e que definiu as regras do método indutivo utilizado com grande êxito pela ciência moderna, é o autor de uma metáfora em que critica as “formigas”, ou seja, os *empiristas*, que apenas acumulam dados, e as “aranhas”, ou seja, os *racionalistas*, que tecem a sua teia, indiferentes à realidade. Para ele o verdadeiro método científico pode comparar-se ao que fazem as “abelhas” que colhem o néctar da natureza e o transformam em mel, ou seja, que utilizam a *experiência* e a transformam em *saber*.

Bacon, ao contrário dos cépticos, era um optimista, no sentido de que acreditava que nós podíamos conhecer o mundo. No seu *Novum Organum* – que escreveu para substituir o *Organum* de Aristóteles -- traçou o seu método que consistia, antes de mais nada, numa *observação* correcta da natureza (porque a natureza é um livro aberto que é preciso saber interrogar) seguida de uma hipótese amplificadora chamada *indução* com a qual é possível alargar o conhecimento do mundo. Este é um aspecto importante que aqui quero realçar pois, como veremos, os ensaios clínicos utilizam basicamente o método indutivo.

Mas o que é igualmente interessante é que Bacon entendia que para interrogarmos correctamente a natureza, era necessário libertamo-nos daquilo a que ele chamou os “*ídolos*” ou seja, toda a casta de preconceitos que deformam e falsificam os dados da experiência. O que ele defendia era uma espécie de observação neutra, uma assepsia completa da mente em relação a quaisquer ideias pré-concebidas que não permitem ver a realidade tal como ela é. Quando se lê Bacon não podemos deixar de pensar naquilo a que os ensaístas clínicos chamam os “*viéses*”, ou “*enviesamentos*”, e nos quais incluem os diversos acidentes que podem deturpar ou deformar a realidade dos factos e que conduzem a conclusões erradas.

De viéses nos ensaios clínicos falaremos mais adiante. Por agora diremos apenas que a convicção de que poderia haver uma observação neutra, sem viéses, iria dominar o pensamento científico durante os séculos XVIII e XIX. Magendie, mestre de Claude Bernard, diria uma frase com a qual sintetizou esta convicção: “*Quando eu investigo só tenho olhos e ouvidos: não tenho cérebro*” e com isto queria dizer que, atento aos factos da observação, estava disposto a esquecer tudo quanto tinha aprendido antes, como condição necessária para compreender as respostas que a natureza lhe fornecia através dos dados da experimentação.

Contudo, a reflexão sobre o conhecimento científico que iria fazer-se durante o século XX não permitiria manter esta doce ilusão. Popper afirmaria sem qualquer reboço que qualquer “observação é sempre selectiva” e está sempre dependente de uma “carga teórica”. Nesta linha de pensamento Bachelard iria mais longe ao dizer que os próprios instrumentos que utilizamos nas observações científicas não são mais do que “teorias materializadas”.

Depois disto seria difícil continuar a pensar na existência de qualquer observação que não seja deformada ou “enviesada” quer por conhecimentos anteriores, quer por interesses -- sejam eles culturais, científicos ou financeiros -- quer por muitas outras coisas. Temos até de reconhecer que foram por vezes inesperados viéses que conduziram a “conjecturas ousadas” ou a “teorias improváveis” que estiveram na origem de algumas das grandes descobertas científicas.

Mas feitas estas curtas considerações, necessárias para se entender o que direi mais adiante, vou aproximar-me daquilo que é o objectivo desta palestra, ou seja, a investigação médica. Como é que se chegou à situação actual em que os “ensaios clínicos com medicamentos para uso humano” ocupam um espaço tão vasto na actividade médica com envolvimento de incalculáveis recursos financeiros?

Como é sabido, até finais do século XIX a eficácia terapêutica da medicina era muito reduzida. Apesar de existirem já alguns conhecimentos acerca dos quadros clínicos, das etiologias e das correlações anatomo-clínicas, as soluções para curar ou modificar a evolução natural das doenças eram escassas e não tinham sido sujeitas a qualquer prova consistente de eficácia. Não admira por isso que em 1876 o Prof. Edward Clarke de Harvard afirmasse que a maior descoberta dos 50 anos anteriores no campo da terapêutica era a constatação de que os doentes com febre tifóide recuperavam melhor sozinhos do que tratados com as ervas, os metais pesados e as cataplasmas usadas habitualmente.

Até então a lógica dominante baseava-se no velho sofisma medieval “*post hoc ergo propter hoc*” que à letra significa “*depois disto logo por causa disto*” e que não era mais do que uma aplicação ingénua do método indutivo. Aceitava-se que se a um acontecimento A sucedia um outro acontecimento B num número razoável de observações, passava a ser legítimo admitir que tal continuaria a acontecer no futuro e que entre A e B existia uma relação causa-efeito. A intervenção de factores aleatórios atribuíveis ao acaso não era tomada em linha de conta e, no caso da avaliação das drogas e das mezinhas, ignorava-se o facto de que muitas doenças alternam períodos de remissão com outros de acalmia e muitas vezes evoluem naturalmente para a cura, independentemente de qualquer terapêutica.

Diga-se de passagem que a lógica “*post hoc ergo propter hoc*” contabilizou algumas descobertas importantes, tais como a colchicina, o quinino e a digitalina. Talvez por isso o nihilismo de certos clínicos nos finais do século XIX, possa parecer hoje um pouco exagerado. William Osler, por exemplo, que foi o grande fundador da Medicina Interna, deixou registos notáveis de casos clínicos mas que invariavelmente terminavam assim: “*Doença para a qual não existe terapêutica eficaz*”. No entanto na altura em que ele dizia isto, o número de medicamentos activos, à luz dos

conhecimentos actuais, não era tão pequeno como isso. Vejamos quais: colchicina, opiáceos, ácido acetilsalicílico, quinino, hidrato de cloral, óleo de fígado de bacalhau, bismuto, sumo de limão, calomelamos, bicarbonato de sódio, nitroglicerina, digitálicos, ferro e brometos. A esta lista havia ainda que acrescentar as vacinas, as infusões sub-cutâneas de solutos e algumas sangrias. Claro que na altura escasseavam provas científicas sobre a eficácia destes medicamentos e isso acontecia também com outras terapêuticas, usadas com igual convicção, tais como as ventosas, a maioria das sangrias e as papas de linhaça.

Mas na primeira metade do século XX surgem algumas descobertas de medicamentos cuja eficácia foi logo de início tão evidente que nem precisou de ser confirmada com ensaios clínicos. Refiro-me à insulina (1921), às sulfamidadas (1935) e à penicilina (1941). Nessa altura começou-se a acreditar que era possível produzir medicamentos capazes de possuir realmente um efeito curativo. Embora anteriormente já algumas empresas se tivessem dedicado à pesquisa de medicamentos, foi a partir daí que pela primeira vez se assistiu a um claro interesse da indústria química pela área dos produtos farmacêuticos. Nascia assim um campo propício a grandes investimentos e a lucros financeiros avultados.

Entretanto tornou-se claro que a eficácia dos medicamentos tinha de ser objecto de metodologias rigorosas que permitissem eliminar causas de erro. A observação de grandes grupos de doentes, a realização de ensaios duplamente cegos, a eliminação do chamado “efeito placebo” e o tratamento estatísticos dos dados tinham passado a ser condição necessária para a avaliação dos medicamentos.

Considera-se que foi no ano de 1950 que se verificou a viragem do paradigma tradicional -- em que o conhecimento médico se baseava exclusivamente no saber acumulado na prática diária --, para o novo paradigma -- em que a validade de novos tratamentos teria que ser objectivamente testada. Nesse ano ficou claramente demonstrado que a associação de duas drogas, a estreptomicina e o PAS, resultavam numa importante melhoria de 80% dos doentes com tuberculose. Pela mesma altura eram obtidas provas convincentes de que o tabaco era causa de cancro do pulmão. Estes dois acontecimentos iriam consagrar definitivamente o papel do método estatístico como o árbitro da “verdade científica” no conhecimento médico, para o que muito contribuiu a acção de Sir Austin Bradford Hill, professor de estatística médica na Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres.

A partir daí as metodologias e a investigação ligadas aos novos medicamentos iria crescer em progressão geométrica, acompanhadas de uma influência crescente da indústria química que aumentaria significativamente os investimentos financeiros na área farmacêutica.

Os “ensaios clínicos” passaram a ser o ponto de passagem obrigatório para provar a eficácia terapêutica de qualquer produto que pretendesse entrar no mercado dos medicamentos. Mas seria uma ilusão pensar que desta forma se tenha ficado na posse de um método para nos conduzir à “verdade científica” ou capaz de garantir, nos casos individuais, a eficácia e a segurança dos produtos testados. A única coisa que faz é indicar a probabilidade maior ou menor de que isso aconteça.

Mas, para além disso, muitas ciladas e armadilhas estão presentes no longo percurso que, da descoberta de substâncias activas, conduz à sua aplicação terapêutica.

A este propósito não irei demorar-me sobre aquilo que são verdadeiros “casos de polícia” mas que mesmo assim não podem ser desvalorizados. Ainda na semana passada um cientista norueguês se viu obrigado a confessar publicamente que o estudo por ele realizado em 908 doentes acerca do efeito protector dos anti-inflamatórios no cancro oral e que foi publicado na prestigiada revista *The Lancet*, tinha sido totalmente inventado. Recorde-se igualmente o caso do coreano que anunciou uma clonagem que nunca tinha feito e ainda os célebres pedidos de desculpas do *New England Journal of Medicine* aos seus leitores pela publicação de artigos que se verificou mais tarde terem sido completamente forjados. Estes casos só mostram que a comunidade dos cientistas está, como todas as outras, infiltrada de falsificadores e vigaristas sem escrúpulos contra os quais temos que criar mecanismos de defesa.

O que é mais importante é ter a consciência de que os vieses ou enviesamentos são inerentes aos próprios “ensaios clínicos”. Já fiz referência às fragilidades do método indutivo que, apesar dos seus méritos, possui pontos fracos que têm sido denunciados por todos aqueles que se dedicam à teoria do conhecimento. De facto, a *observação* está, como vimos, inevitavelmente dependente da “carga teórica” (ou dos preconceitos) de quem a realiza, o que quer dizer que, no caso dos ensaios clínicos, é fortemente influenciada pela concepção do desenho do estudo e pela forma correcta ou incorrecta como ele é planeado e concebido. É por isso que se diz que o melhor momento para ter uma ideia acerca da qualidade da “evidência” de um ensaio clínico, é exactamente antes de ele começar.

Por outro lado qualquer ensaio clínico baseia-se numa amostra de doentes seleccionados e, por inferência (ou indução) procuram-se aplicar os resultados, que possuem um grau de probabilidade variável, a uma população heterogénea. Mas será rigorosamente fiável extrapolar os resultados obtidos numa população seleccionada para uma multidão de casos individuais com grandes diferenças uns em relação aos outros?

Percebe-se assim que *observação* e *inferência* são etapas da investigação susceptíveis de ser afectadas por múltiplos factores. Carreirismo, competição individual, questões de prestígio ou, mais terra-a-terra, a

simples necessidade de manter patrocínios financeiros – tudo isso pode funcionar como causa de “enviesamento” da própria investigação. Na história da medicina do século XX abundam exemplos célebres desta interacção que influenciou, quer de forma positiva quer negativa, a conduta de alguns cientistas. Veja-se por exemplo Watson e Crick claramente apostados em “roubar o Nobel” a Linus Pauling e que, de acordo com os seus próprios cálculos, só dispunham de seis semanas para descobrir a estrutura do ADN; ou o caso de Robert Gallo que, quando percebeu que tinha sido ultrapassado por Montagnier na identificação do vírus da sida, não resistiu e cometeu o acto inqualificável de divulgar, como sendo suas, descobertas alheias.

Mas a concorrência feroz que se trava actualmente entre os laboratórios da indústria farmacêutica constitui igualmente um factor que pode enviesar e distorcer resultados. A pressão exercida na área dos medicamentos é tal que nem sempre é possível estabelecer com clareza a fronteira que separa o *marketing* da investigação. O que se passou com os inibidores da ciclogénase-2 é, a este respeito, paradigmático -- um verdadeiro *case study* -- pelas suas implicações éticas e científicas. Igualmente interessante é o caso recente de um ensaio de fase III de um anti-angiogénico cujos resultados favoráveis foram comunicados aos accionistas do laboratório promotor antes de serem divulgados e discutidos pela comunidade científica. E não quero igualmente deixar de fazer uma breve referência a um caso mais antigo, o do Interferon: face às exageradas expectativas iniciais e que não se cumpriram, é minha convicção de que tudo o que se passou depois continua a ser uma história mal contada em que se movimentaram grandes interesses financeiros e que terá um dia de ser reformulada.

Tudo isto tem a ver com investigação, ciência e progresso científico. Tudo isto é um “escrever-direito-por-linhas-tortas” que sempre acompanhou o avanço do conhecimento. Mas, por de trás disto tudo, existe uma outra dimensão essencial da investigação médica que constitui, tanto ou mais do que qualquer outra, motivo de orgulho para a nossa civilização: refiro-me à dimensão ética. É preciso reconhecer que nem sempre foi assim. Mas nas últimas décadas assistiu-se a uma tremenda evolução que trouxe para primeiro plano preocupações que têm a ver com o respeito de cada um pela dignidade e integridade da pessoa humana.

Nos meus tempos de estudante da Faculdade era-nos transmitida uma visão judaico-cristã segundo a qual o comportamento médico deveria reger-se por um conjunto de regras morais que nos eram impostas e teriam de ser aceites por todos. Nessa altura não havia grande espaço para a reflexão de cada *um* sobre o comportamento mais adequado em relação ao *outro*. Havia apenas que cumprir à risca o que estava escrito.

Mas quando no fim da segunda Grande Guerra se destapou a tampa do nazismo tudo iria modificar-se. A humanidade civilizada foi então sobressaltada por terríveis descobertas de total desrespeito pela dignidade e integridade da pessoa humana, muitas delas situadas dentro da área médica e envolvendo as mais horríveis experiências “científicas”, num completo desprezo pelo Julgamento de Hipócrates. Estes eram os casos extremos. Mas outros, igualmente preocupantes, iriam ser descobertos, como por exemplo as experiências em sífilíticos internados em prisões dos E.U.A.

Deve recordar-se que na primeira metade do século XX havia ainda uma generalizada cultura de facilitação que levava a fazer ensaios clínicos que hoje em dia seriam proscritos. É por isso aconselhável resistir à tentação de julgar *a posteriori* cientistas, fora do contexto dos valores e da cultura dominantes da sua época. Mas a partir dos anos 50 a ética passa a ter uma importância progressivamente maior, em consequência dos avanços científico-tecnológicos e da emergência de uma nova consciência dos direitos individuais e sociais. A partir daí surgem alguns documentos da maior importância como a Declaração de Helsinquia (1964) que estabelece os princípios orientadores da investigação biomédica em sujeitos humanos e aponta pela primeira vez para a importância imprescindível das comissões de ética para a investigação clínica. O *Relatório Belmont* (1978), elaborado por uma Comissão criada pelo Congresso dos E.U.A., é também um documento fundamental de reflexão bioética que contém os primeiros princípios normativos a que deve obedecer a investigação médica com o objectivo de prevenir abusos.

Entre nós a reflexão bioética iniciou-se em 1987 com um grupo multidisciplinar do qual nasceu o primeiro Centro de Estudos de Bioética e cuja acção conduziu à criação do Conselho Nacional para as Ciências da Vida que iniciou as suas actividades em 1991. Com o Decreto-Lei nº 97/95 surgiram as Comissões Éticas para a Saúde (CES). A Lei 46/2005, que transpôs para a legislação portuguesa a Directiva 2001/20/CE, criou a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) que passou a ser o organismo para o qual são canalizados, para parecer ético, todos os ensaios clínicos com medicamentos para uso humano.

Organismos como estes são fundamentais para manter um equilíbrio sensato entre a defesa do interesse público, ou seja, o respeito intransigente pela dignidade dos cidadãos, e a agressividade legítima da Indústria Farmacêutica envolvida numa concorrência feroz que envolve investimentos milionários, mas cuja contribuição para os avanços terapêuticos nunca é demais realçar e deve, por isso, ser respeitada.

Posto isto, gostaria de retomar aquilo que disse no princípio. Sou um clínico incorrigível, à prova de bala, precisamente porque considero a clínica o núcleo fundamental de toda a actividade médica. Não só porque o objectivo da clínica é o doente concreto, mas porque é através dela que

melhor se garantem decisões correctas do ponto de vista terapêutico. Além disso a medicina clínica empenhada e competente é também um imperativo ético na medida em que constitui a condição necessária para que alguns diagnósticos sejam feitos no tempo próprio e, por vezes, com uma enorme economia de meios. Não estou aqui a fazer referências vagas e teóricas ou a falar em coisas abstractas. Estou a basear-me num número vasto de casos concretos que vivi ao longo da minha carreira clínica e que me têm servido como matéria da reflexão. Casos trágico uns, com final feliz outros, alguns apenas anedóticos, mas todos eles exemplos gritantes das terríveis consequências do “deficit” clínico. É por esta razão que tenho feito, sempre que posso e me deixam, aquilo que eu chamo “o elogio da clínica”, tentando valorizar o que considero ser a actividade mais nobre do médico, tanto do ponto de vista científico como do ponto de vista ético.

Por isso, ao ter conhecimento através da imprensa que uma conhecida fundação irá investir fortemente na investigação clínica do cancro, interrogo-me: será para melhorar a formação dos clínicos, será para realizar estudos epidemiológicos baseados em dados clínicos duvidosos ou será simplesmente para inundar ainda mais o mercado (e a CEIC) com “ensaios clínicos de medicamentos para uso humano”?

E já que estou em maré de notícias jornalísticas, que entre outras coisas têm a vantagem de nos ligar a realidades concretas, gostaria de terminar com uma referência às declarações de um conhecido político que em resposta às críticas que lhe foram feitas, por acumular o lugar de deputado com o de presidente de uma empresa de “importância estratégica”, não achou melhor do que dizer: “A única ética que conheço são as leis da República”.

Para todos aqueles, presentes nesta sala, que têm dedicado o seu trabalho e as suas capacidades intelectuais à defesa intransigente dos direitos dos cidadãos na área dos ensaios clínicos muito para além do que está escrito nas leis da República ou noutras quaisquer leis, isto não pode deixar de soar como uma voz vinda de um passado longínquo povoado de terríveis fantasmas que todos desejamos esquecer e esconjurar para sempre.

27-1-2005

A.J. Barros Veloso