



MÓDULO 4

MÓDULO 4





PADRÕES DE TRATAMENTO E ENSAIOS CLÍNICOS

Michael Selgelid

Resumo

Este módulo examina debates éticos sobre o padrão de tratamento que deveria ser fornecido aos participantes inseridos nas pesquisas. É dada especial atenção à questão sobre o que poderia ser considerado eticamente aceitável para o grupo controle. Será também discutido o que diretrizes éticas internacionais e nacionais dizem sobre padrões de tratamento neste contexto.

Introdução

Questões relacionadas a padrões de tratamento que deveriam ser garantidos aos participantes de ensaios clínicos estão incluídas entre os assuntos mais controvertidos da ética em pesquisa internacional durante a década passada. Debates calorosos e bem conhecidos têm focalizado amplamente a seguinte questão: o que deveria ser considerado como padrão de controle eticamente aceitável nos experimentos médicos envolvendo participantes humanos? E como consequência disso, se a cláusula da **Declaração de Helsinque** que se refere a esse assunto deveria ou não ser revisada. Uma atenção especial tem sido dirigida a estudos de terapia

profilática voltada para a prevenção de transmissão do HIV de mãe para filho controlados por placebo, uma vez que estes: 1) foram patrocinados por países desenvolvidos; 2) foram conduzidos em países em desenvolvimento; 3) não teriam sido permitidos nos países desenvolvidos que os patrocinaram; 4) apresentaram conflitos em relação aos requisitos propostos pela Declaração de Helsinque; 5) aparentemente visavam o benefício de populações dos países em desenvolvimento e 6) apesar de proporem benefícios em potencial, não pontuavam possíveis riscos para os participantes. Esse módulo analisa a história desses experimentos controversos e os debates que emergiram em função de sua realização.

História

Transmissão do HIV de mãe para filho

Em 1994, pesquisas médicas desenvolvidas em países ricos demonstraram que tratamento com zidovudina (AZT) reduzia o risco de transmissão do HIV de mãe para filho em aproximadamente um terço do que ocorria sem o tratamento, ou seja, de 25% para 8%. O protocolo do tratamento, conhecido como ACGT 076, subsequentemente tornou-se o padrão de tratamento nos países desenvolvidos para a prevenção da transmissão do HIV de mulheres grávidas infectadas para seus bebês.¹ No entanto, esse método custava aproximadamente US\$ 800 por mulher e estava, assim, fora da possibilidade de ser adotado por países em desenvolvimento (principalmente da África sub-saariana), onde a taxa de contaminação pelo HIV foi (e continua sendo) de longe uma das mais altas do mundo. Nestes países, o orçamento de assistência médica governamental é “freqüentemente menor que 10 dólares por pessoa, por ano”.² Considerando-se que 95% das pessoas infectadas pelo HIV vivem nas nações em desenvolvimento, havia motivação para verificar se um tratamento de curto-prazo de zidovudina e, portanto, mais barato e ainda mais acessível a

populações pobres, demonstraria eficácia na redução da transmissão do HIV da mãe para seus filhos.

Alternativas paralelas foram investigadas. Ainda em 1994, cientistas da Organização Mundial da Saúde (OMS), do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), dos Institutos Nacionais de Saúde dos Estados Unidos (NIH) e dos Centros de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) delinearão um estudo controlado por placebo no qual se faria uso de um tratamento menos prolongado (curta duração) que custaria apenas US\$80 por mulher infectada. Este ensaio clínico tinha como objetivo determinar se esta alternativa poderia ser mais eficiente que a prática padronizada de não fazer nada para prevenir a infecção de recém-nascidos pelo HIV, nos países em desenvolvimento.³ As pesquisas foram patrocinadas por países ricos e desenvolvidos e realizadas em países pobres como aqueles que poderiam ser beneficiados: Côte d'Ivoire, Uganda, Tanzânia, África do Sul, Malásia, Tailândia, Etiópia, Burkina Faso, Zimbábue, Quênia e a República Dominicana.⁴

■ Algumas Críticas

Esses experimentos despertaram intensos debates internacionais, principalmente pelo fato de que estudos de curto-prazo foram testados contra placebo, ao invés de tomarem como referência o protocolo ACTG 076. Críticas iniciais foram feitas por Lurie e Wolfe, em um famoso artigo publicado pelo **New England Journal of Medicine**, em 1997. Os autores argumentaram, entre outros aspectos, que os experimentos violaram as diretrizes da **Declaração de Helsinque** no que dizia respeito aos padrões de tratamento propostos para participantes humanos e, ainda, a cláusula relacionada a padrões considerados eticamente aceitáveis para o grupo controle. O artigo mencionado na versão da Declaração de Helsinque em vigor àquela época afirmava o seguinte: “em um estudo médico, a cada paciente – incluindo aqueles de grupos-controle, se

esses existirem – deve ser garantido o acesso ao melhor diagnóstico e método terapêutico comprovados”.⁵

A proposta desse requisito visa a proteger participantes de pesquisa potencialmente vulneráveis de danos decorrentes do não oferecimento de tratamento médico padronizado durante o período de sua participação na pesquisa. Este artigo aponta que a segurança e eficácia de uma nova forma de tratamento (ou método diagnóstico), por quaisquer razões que sejam, deveriam ser comparadas ao tratamento comprovado (ou método diagnóstico) mais eficiente para aquela situação, assumindo que tratamentos eficazes comprovados existem. De acordo com esse requisito, estudos placebo-controlados são inaceitáveis quando está comprovada a existência de tratamentos consolidados. A questão aqui colocada diz respeito ao fato de que pacientes doentes e que são utilizados como grupo-controle nos experimentos não poderiam ser deixados sem tratamento – ou receber tratamentos inferiores em relação ao tratamento padronizado existente – se existe possibilidade de melhorar sua condição de saúde. Um cenário moralmente inaceitável é representado pela seguinte situação: um indivíduo deixa de receber tratamento eficaz para sua doença, por participar de um estudo onde ele é incluído no grupo-controle recebendo placebo, quando, de fato, ele teria recebido tratamento efetivo – ou talvez a cura – se não participasse do experimento. Nesse cenário, o paciente estaria sendo seriamente prejudicado com o envolvimento no estudo. Independente da motivação, isso seria considerado inaceitável quando observamos o seguinte requisito da Declaração de Helsinque: “em uma pesquisa envolvendo participantes humanos, o interesse da ciência e da sociedade jamais deveria priorizar considerações relacionadas ao bem-estar da pessoa”.⁶

O cuidado médico que os participantes de pesquisa deveriam receber se eles fossem incluídos no grupo-controle dos estudos, seria nada menos que o padrão usual de cuidado para sua condição específica de saúde. Seguindo o conceito de equipoise, ou seja, de

“tratamento igualitário” para os grupos em estudo, os participantes do grupo experimental e do grupo-controle deveriam ser submetidos a intervenções consideradas equivalentes (de efeito desconhecido ou igualmente eficazes), segundo o padrão usual de tratamento para sua situação de saúde.⁷ Entre as duas situações apresentadas: 1) o requisito em questão da Declaração de Helsinque e 2) o princípio de equidade dada a situação de desconhecimento sobre os efeitos do tratamento em estudo, pode-se dizer que os participantes da pesquisa alocados no grupo-controle e os incluídos no grupo experimental não estariam sujeitos a tratamentos reconhecidamente inferiores um ao outro, ou diferentes daqueles que poderiam eventualmente receber se não tivessem participado da pesquisa.

Requisitos relacionados a padrões de tratamento foram o pano de fundo do escândalo que cercou o infame Estudo Tuskegee para a sífilis, realizado entre 1932 a 1972 no estado do Alabama, no sul dos Estados Unidos. Nesse estudo, 400 homens negros da área rural foram deixados sem tratamento quando diagnosticados com sífilis para que o curso natural da doença fosse observado, apesar do fato de que a cura pela penicilina tornou-se disponível no começo dos anos 1950.⁸ Pesquisadores que conduziram o Estudo Tuskegee também foram criticados por 1) serem racistas; 2) falharem na obtenção de consentimento dos participantes e no fornecimento de informações sobre o fato que eles estavam sendo estudados; e 3) intencionalmente iludirem os pacientes a acreditar que visitas diagnósticas envolveriam o fornecimento de “tratamentos especiais” para a doença que possuíam.⁹

Além de apontar que estudos placebo controlados sobre a transmissão de mãe para filho violavam as diretrizes da Declaração de Helsinque – que eram, e ainda são, ampla e internacionalmente, aceitas e consideradas como requisitos canônicos no que diz respeito à ética em pesquisa – Lurie e Wolfe acusaram os patrocinadores dos estudos clínicos e os comitês de ética que os aprovaram de adotarem duplo standard em pesquisa. Isso ocorreu porque os

mesmos experimentos clínicos certamente não teriam sido aprovados para serem conduzidos em países ricos e desenvolvidos, como os Estados Unidos, que os patrocinaram. Precisamente porque o protocolo ACTG 076 estava disponível nos países ricos, a realização de estudos de curto-prazo de tratamento controlados por placebo não seriam permitidos naqueles países. Devido ao fato de que os comitês de ética em países ricos aprovaram estudos que teriam sido proibidos em seus próprios países, os autores declararam que diferentes padrões éticos na pesquisa estavam sendo aplicados: um padrão para os países ricos e um diferente e mais flexível para os países pobres. Dado o propósito primordial das diretrizes éticas em pesquisa – proteger pessoas vulneráveis – a aplicação de um padrão mais flexível em populações pobres seria especialmente preocupante.

■ Defesa

Defensores da realização de estudos placebo-controlados sobre a prevenção da transmissão vertical do HIV argumentaram que estes experimentos propuseram benefícios em potencial, mas nenhum risco especial aos participantes. Uma vez que o padrão de tratamento adotado nos países onde os estudos foram conduzidos era a prática de não fornecer nenhum tratamento para a prevenção da transmissão do HIV, os participantes incluídos no grupo-controle e que ficaram desprovidos de qualquer tipo de tratamento não teriam sofrido nenhum dano adicional, já que eles conviveriam com esta situação de qualquer forma. Dada as restrições econômicas e estruturais desses países, se as mulheres não tivessem aceitado participar dos experimentos, nada para prevenir a transmissão do HIV para seus bebês lhes teria sido fornecido de qualquer maneira. Os benefícios de sua participação nos estudos, por outro lado, incluíam sessões de aconselhamento. As mulheres que foram inseridas no grupo destinado a receber o tratamento alternativo que estava sendo testado receberam medicação que provavelmente

contribuiria para reduzir o risco de transmissão do HIV para seus futuros filhos. Por outro lado, as mulheres do grupo-controle, mesmo que não tenham recebido tratamento, beneficiaram-se do aconselhamento e não foram prejudicadas porque elas não abandonaram nenhum tratamento eficaz disponível.

Os defensores desses estudos argumentaram, ainda, que uma vez que as pesquisas apontavam para benefícios em potencial, mas nenhum risco aos participantes nos contextos onde os experimentos foram efetivamente realizados, estudos como esse seriam eticamente aceitáveis. Eles concordavam que os objetivos dos fundamentos éticos na pesquisa era proteger as pessoas vulneráveis. Nesse caso a Declaração de Helsinque poderia ser contraproducente em relação às varias pessoas que ela visa a proteger, pois proibir a realização de estudos que poderiam beneficiá-las, prejudicaria essas mesmas pessoas.

Eles alegaram, ainda, que se a Declaração de Helsinque, de fato, proibisse tais estudos, ela deveria ser revisada. Sob o ponto de vista individual, esses estudos beneficiaram as participantes, já que proporcionaram aconselhamento e a chance de receberem tratamentos efetivos, o que de outra maneira, se tornaria impossível. Sob o ponto de vista social, esses estudos visavam o benefício de populações pobres vulneráveis pelo desenvolvimento de tratamentos profiláticos acessíveis financeiramente. Se o propósito das diretrizes éticas em pesquisa é proteger pessoas e populações vulneráveis, elas não deveriam proibir a realização de estudos que poderiam vir a beneficiar tais pessoas e populações.

Os defensores do estudo apontaram que a solução para este dilema pode estar no reconhecimento dos propósitos do artigo da Declaração de Helsinque em discussão. Eles afirmavam que a intenção desse artigo é que não seja negado aos participantes da pesquisa incluídos em grupos-controle tratamentos efetivos que eles receberiam, se não tivessem aceitado participar do estudo. Muitos concluiriam que o tratamento eticamente aceitável a um grupo-

controle seria aquele onde os participantes recebessem o padrão local disponível de tratamento para sua condição de saúde. Somente a negação dessa possibilidade iria de fato prejudicá-los se eles estivessem no grupo-controle, pois isso os deixaria em pior situação.

■ Questões Científicas

Parte do debate girou em torno dos aspectos científicos relacionados aos estudos. Aqueles que defendem a realização destes tipos de experimentos argumentam que comparar o tratamento de curto-prazo do AZT com o protocolo ACTG 076 poderia ocasionar problemas na compreensão dos objetivos dessas pesquisas. O propósito dos estudos era determinar se o tratamento de curto-prazo do AZT seria melhor do que o padrão que era normalmente oferecido em países subdesenvolvidos para prevenir a transmissão do HIV da mãe para o filho – ou seja, nenhum tratamento. Justamente porque o conhecimento sobre a eficácia absoluta do tratamento de curto-prazo do AZT era requerido, o controle por placebo foi considerado necessário. Comparar o curto-prazo do AZT com o protocolo ACTG 076 responderia uma questão científica diferente, resultando em informação sobre a eficácia relativa do tratamento de curto-prazo.

Esse tipo de comparação poderia demonstrar em que medida o tratamento de curto-prazo em relação ao protocolo ACTG 076, para a prevenção da transmissão do HIV nas populações em questão, seria pior ou melhor. Mas, não revelaria claramente quão melhor o tratamento de curto-prazo seria em contraposição a não fazer nada nessas mesmas populações. Considerando a existência de diferenças importantes – com respeito a questões como infraestrutura, nutrição, higiene sanitária, níveis gerais de saúde e assistência médico-hospitalar – entre as populações onde o protocolo ACTG 076 foi inicialmente testado e as populações onde o curto-prazo foi testado posteriormente, não existiria nenhuma maneira efetiva de determinar a eficácia absoluta do curto-prazo nas populações em que ele estava sendo desenvolvido, a não ser

que experimentos controlados por placebo estivessem sendo conduzidos.¹⁰ Dessa forma, prender-se a uma interpretação rígida dos requisitos da Declaração de Helsinque teria evitado que a determinação científica da eficácia de terapias objetivassem a melhoria da saúde desses grupos, de acordo com os defensores dos estudos.

Por outro lado, aqueles que criticam os estudos consideram que a utilização de grupos-controle utilizando placebo eram desnecessários porque controles já realizados no passado teriam sido suficientes. Embora não seja possível apreciar detalhadamente a complexidade científica desse debate, torna-se importante pontuar que, apesar do fato de que controles históricos possam apresentar falhas de metodologia científica (justamente porque eles podem tender à arbitrariedade e porque fatores como a expectativa de pesquisadores e participantes, aconselhamentos, mudanças demográficas, educação pública e assim por diante podem contribuir para qualquer mudança observada entre aqueles tratados em um estudo e aqueles observados historicamente), eles podem ser considerados legítimos – especialmente quando os efeitos do tratamento parecem assumir contornos dramáticos.¹¹ Em relação a esse desafio, os defensores argumentam que estudos controlados por placebo, somados à manutenção dos padrões de rigor científico mais altos, requerem números menores de participantes na pesquisa e proporcionam os meios mais rápidos para comprovar estatisticamente resultados significativos. Devido à urgência da situação do HIV/AIDS no mundo subdesenvolvido, determinar a eficácia de novos tratamentos o mais rapidamente possível resultaria na sobrevivência de um grande número de pessoas.

■ Questões Econômicas

A reivindicação mais geral é de que estudos controlados por placebo para prevenção da transmissão vertical da mãe para o filho deveriam ser considerados eticamente aceitáveis em países pobres, onde o padrão de tratamento para transmissão do HIV é a ausência

de tratamento. O fato de que as participantes incluídas no grupo-controle não foram prejudicadas, uma vez que elas não seriam desprovidas de nenhum tratamento disponível, também foi questionada pelos críticos desses estudos. Schüklenk, por exemplo, afirma que:

“...Esse argumento é difícil de aceitar porque no mundo real não existe algo que possa ser definido como um padrão local fixo de tratamento. O padrão local de tratamento na Índia, por exemplo, é um padrão determinado por preços estabelecidos pelas multinacionais farmacêuticas ocidentais. A razão que tornou possível o experimento criticado por Lurie e colaboradores foi o planejamento de mercado estabelecido pelos laboratórios que produzem as drogas. A Glaxo-Wellcome determina aquilo que é descrito por alguns bioeticistas e pesquisadores clínicos como o “padrão local de tratamento”...Se levarmos a idéia de padrão local à sua conclusão lógica, esta representará o interesse de companhias ocidentais para manter os preços suficientemente altos de forma a impedir que muitas pessoas tenham acesso aos medicamentos, pois isso legítima pesquisas futuras que não poderiam acontecer de outra forma...”¹²

Os pontos que Schüklenk enfatiza são: 1) que a indisponibilidade de drogas às populações em questão não justifica o uso de estudos placebo controlados, pois, no final das contas, aqueles que apóiam os experimentos –, companhias farmacêuticas movidas a lucro – são os próprios responsáveis pela indisponibilidade de drogas, por causa dos preços inaceitavelmente altos que eles estabelecem, e 2) que critérios de tratamento flexibilizados poderiam promover conflitos de interesse. Um ponto mais geral que está relacionado com este tema é que respostas para questões éticas não deveriam ser determinados por critérios econômicos.¹³

■ Danos

Outro desafio para o argumento da ausência de dano está relacionado à dificuldade em considerar variáveis psicológicas e

sociais nas pesquisas. Além das questões éticas relacionadas aos padrões de tratamento, esses experimentos foram criticados por falhas no processo de obtenção do consentimento. Uma questão importante diz respeito ao consentimento concedido por líderes comunitários, que podem pressionar, em especial grupos vulneráveis como mulheres, a participar. Se a decisão de participar não foi tomada autonomamente, isso significa que o próprio procedimento deveria ser considerado um dano – uma vez que a autonomia é um importante componente da qualidade de vida, como é discutido por Brock.¹⁴

É também provável que – por causa da falta de informação, da falta de educação formal, de barreiras lingüísticas e do papel social do médico – muitas participantes nunca tenham entendido realmente quais os possíveis benefícios, as implicações do placebo, ou sequer tenham entendido o que placebo significava. Uma pesquisa mostrou que apenas 25% de um grupo de mulheres entendeu o que era placebo.¹⁵ Inúmeras participantes presumidamente acreditaram que elas iriam inevitavelmente receber intervenções médicas efetivas – acreditando que estavam sendo oferecidas opções médicas – e isso pode ter levado a algum tipo de dano por falsas expectativas.

■ Benefícios

As idéias de que os experimentos em questão beneficiariam populações de países do mundo subdesenvolvido e de que produzir resultados rapidamente era necessário para poupar inúmeras vidas, também são questionáveis. O fato é que tratamentos profiláticos para a prevenção da transmissão do HIV continuam indisponíveis na maioria dos lugares onde os estudos sobre a transmissão de mãe para filho ocorreram. Nenhum mecanismo foi previsto para garantir que o tratamento estaria disponível para as populações anfitriãs quando os experimentos comprovassem a eficácia do tratamento. A África do Sul é um exemplo. Tratamento profilático vem sendo disponibilizado somente agora, muito depois da conclusão dessas

pesquisas e apenas como resultado de uma longa batalha legal com o governo. Luna aponta que “o benefício da disponibilidade relativamente imediata de drogas ou terapias testadas” é o elo de argumentação mais fraco a favor da utilização de duplos padrões de tratamento, citando inúmeros exemplos de “uma longa história que mostra que em grande parte das situações, esta disponibilidade não ocorre”.¹⁶

Política

Diretrizes Internacionais

■ Declaração de Helsinque

Em resposta à controvérsia acerca dos experimentos sobre a transmissão vertical, um debate internacional questionou como a Declaração de Helsinque deveria ser modificada para acomodar tais questionamentos. Críticos dos experimentos sobre a transmissão vertical discutiram quais seriam os requisitos indispensáveis para a adoção de um padrão universal de cuidado que deveria ser mantido e que participantes de pesquisa deveriam ter acesso aos melhores tratamentos, disponíveis em qualquer lugar do mundo, para sua condição. Defensores dos experimentos, por outro lado, argumentaram que esses requisitos iriam prejudicar tanto as pessoas vulneráveis, que seriam desprovidas de participação em estudos potencialmente benéficos, quanto as populações pobres vulneráveis, que seriam desprovidas de tratamentos desenvolvidos para suas realidades.

Durante o curso do debate, várias alternativas para o parágrafo da Declaração de Helsinque foram apresentadas. Uma dessas propostas, em um esboço da revisão que circulou em março de 1999, indicava que o parágrafo deveria ser lido da seguinte forma: “...em qualquer protocolo de pesquisa biomédica, cada paciente, incluindo aqueles do grupo-controle, se algum existir, deve ser assegurado que não lhe será negado o acesso ao melhor diagnóstico

e/ou método profilático ou terapêutico comprovado que de outra forma estaria disponível para ele...”.

Essa versão da Declaração propunha que o padrão local de tratamento seria suficiente com instrumento de controle para a determinação do eticamente aceitável, implicando que estudos controlados por placebo, tais como os experimentos sobre a transmissão vertical do HIV, poderiam ser realizados.

Outra proposta, de maio de 2000, recomendava que: “...em qualquer estudo médico, cada paciente – incluindo aqueles incluídos no grupo-controle, se existir – deve ter assegurado o diagnóstico profilático e o método terapêutico comprovadamente eficazes...”.

De acordo com essa proposta, participantes inseridos no grupo-controle de um estudo deveriam receber algum tratamento existente comprovadamente efetivo. No entanto, essa proposta não dizia nada sobre quão efetivo deveria ser o tratamento que os participantes dos grupos-controle receberiam em cenários onde existe mais de um tratamento comprovadamente eficaz e onde alguns tratamentos são reconhecidamente mais eficazes do que outros. Essa proposta era de certa forma mais forte – mas ao mesmo tempo mais fraca – que a alternativa apresentada em 1999. Era mais forte do que a proposta de 1999 porque exigia que participantes incluídos em grupos-controle recebessem algum tratamento eficaz, assumindo que algum tratamento efetivo estivesse disponível, mesmo em contextos onde o padrão local disponível fosse a ausência de tratamento. Por outro lado, era mais fraca que a proposta de 1999, porque teria aparentemente permitido que participantes de grupos-controle recebessem tratamentos comprovadamente menos eficazes até mesmo para o padrão local. Se existisse mais de um tratamento comprovadamente eficaz para a condição em questão, o esboço de maio de 2000 exigiria que participantes de grupos-controle recebessem um deles, mas não especificava que eles deveriam receber necessariamente o melhor tratamento localmente disponível.

Ambos os esboços da declaração, de março de 1999 e de maio de 2000, obviamente, propuseram requisitos de padrões de tratamento menos eficazes do que aqueles especificados pela versão da Declaração de Helsinque utilizada naquela época “em qualquer estudo médico, a cada paciente – incluindo aqueles de um grupo de controle, se existir – deve ser assegurado o melhor método terapêutico e diagnóstico comprovado”. Em outubro de 2000, a declaração foi finalmente revisada e, apesar da redação ter sido muito pouco modificada, de ‘comprovadamente melhor’ para ‘atualmente melhor’, o requisito de padrão de tratamento mais preciso foi aparentemente mantido. A versão da Declaração de Helsinque adotada, e atualmente em vigor, declara no parágrafo 29 que: “...os benefícios, os riscos, as obrigações e a eficácia de um novo método deveriam ser testados contra aqueles dos métodos terapêuticos, profiláticos e diagnósticos atualmente melhores. Isso não exclui o uso de placebo, nem do não-tratamento, em estudos onde nenhum método terapêutico, profilático e diagnóstico existe...”.

Em 2002, no entanto, uma Nota de Esclarecimento do Parágrafo 29 foi adicionada, declarando: “...a Associação Médica Mundial, por meio desta nota, reafirma sua posição que cuidado extremo deve ser tomado ao se fazer uso de experimentos controlados por placebos e que, em geral, essa metodologia só deveria ser utilizada na ausência de terapias comprovadas. Entretanto, um experimento controlado por placebo deve ser eticamente aceitável, mesmo se terapia comprovada estiver disponível, sob as seguintes circunstâncias:

- a sua utilização está justificada por razões científicas e metodológicas para demonstrar a eficácia ou segurança de um método profilático, terapêutico ou diagnóstico;

ou

- quando um método profilático, terapêutico ou diagnóstico estiver sendo investigado para uma situação menos importante de

saúde e os pacientes que receberem o placebo não estiverem sujeitos a nenhum risco adicional de danos sérios ou irreversíveis...”.

De acordo com essa nota de esclarecimento da declaração, os estudos sobre transmissão de mãe para filho deveriam ser considerados eticamente aceitáveis, se a justificativa científica estivesse realmente fundamentada. A força dos argumentos em apoio à necessidade do uso do controle com placebo nesses estudos específicos ainda é considerada contestável.

■ Modificações Recentes

Apesar do conteúdo do parágrafo 29 da Declaração de Helsinque de outubro de 2000 não envolver grandes mudanças em relação a versão anterior, outras emendas, envolvendo padrões de tratamento, serviram para fortalecer a proteção aos participantes das pesquisas e para promover os interesses das comunidades onde o estudo seja conduzido. Novas cláusulas adicionais, por exemplo, incluem o seguinte:

Parágrafo 19

Pesquisas médicas só serão justificadas se existir uma possibilidade razoável de que as populações que participam da pesquisa se beneficiem dos resultados provenientes dessa investigação.

Parágrafo 30

Na conclusão do estudo, a cada participante deve ser assegurado o acesso ao melhor método profilático, terapêutico ou diagnóstico que tenha sido identificado pelo estudo.

O parágrafo 19 trata do tipo de preocupação descrita por Luna de que pesquisas que pretendem promover os interesses das comunidades onde são realizadas geralmente falham sob este aspecto. A adição da cláusula 19 requer explicitamente que pesquisas só sejam realizadas em uma população especial se pudermos esperar que os frutos dessa pesquisa tragam benefícios para a mesma. De acordo com este parágrafo, seria eticamente inaceitável testar um

novo tratamento, por exemplo, em uma população pobre, a não ser que exista uma razão para acreditar que o tratamento estará acessível e disponível para aquela população, caso o tratamento mostre-se efetivo. Entre outras questões, isso pode requerer a verificação de que: 1) existirá vontade política de tornar o tratamento disponível no contexto local e 2) a existência de infra-estrutura necessária para disponibilizar o tratamento que provavelmente será implementado. O que exatamente constituiria uma probabilidade razoável e os meios exatos pelos quais tal possibilidade seria verificada não são especificados pela cláusula 19. De qualquer forma, uma implicação clara desse requisito é que seria antiético usar membros de uma população pobre como participantes de pesquisa nos experimentos que visavam ao benefício de outras populações, mesmo quando a participação na pesquisa não ocasiona danos reais aos participantes envolvidos.

O parágrafo 30, por outro lado, trata dos padrões de tratamento que os participantes de pesquisa deveriam receber depois da conclusão dos experimentos. Se um novo tratamento demonstra ser superior à terapia oferecida ao grupo-controle contra a qual está sendo testado, por exemplo, todos os pacientes deveriam ter acesso garantido aos novos tratamentos. Uma das motivações desse requisito é que todos os participantes deveriam receber por sua participação na pesquisa e conseqüentemente por sua contribuição ao avanço da ciência médica. Como a cláusula 19, os requisitos exatos do parágrafo 30 são vagos. Nada é dito, por exemplo, sobre a duração do período em que os participantes deveriam receber tratamento, após a conclusão do experimento. Em estudos sobre o tratamento da AIDS, por exemplo, os pacientes deveriam ter garantia de que coquetéis de terapia antiretroviral, ou qualquer outro tratamento abrangente que se mostrasse superior seria oferecido para o resto de suas vidas? A cláusula 30 não diz nada sobre quem exatamente – os patrocinadores das pesquisas, os pesquisadores, ou o governo local, por exemplo – deveria ser responsável pelo

fornecimento de assistência médica após a pesquisa, tampouco informa como isso seria implementado.

É importante lembrar que existem certos tipos de experimentos para os quais os requisitos apresentados no parágrafo 30 falhariam ao garantir qualquer benefício àqueles que utilizassem uma terapia inferior durante a participação no estudo. Imagine o caso de participantes incluídos em grupos-controle com placebo para experimentos envolvendo terapias preventivas – como a vacina contra o HIV. Se tais indivíduos fossem infectados pelo HIV durante o desenvolvimento do estudo, fornecer a eles a vacina para prevenção do HIV, cuja eficácia tenha sido comprovada pelo estudo, não traria nenhum benefício.

Uma pergunta que continua em aberto é o tipo e a extensão do tratamento que poderia ser garantido àqueles que se tornam doentes durante experimentos clínicos que visavam à investigação de tratamentos e terapias diferentes daqueles que os participantes irão realmente precisar depois da finalização dos experimentos. A discussão de que os estudos com vacinas contra o HIV não deveriam continuar, a não ser que os participantes da pesquisa tivessem a garantia do fornecimento de tratamentos abrangentes para HIV/AIDS, se por acaso forem infectados durante o curso das investigações clínicas, continuam a fazer parte deste cenário.

Preocupações semelhantes aplicam-se àqueles que são infectados durante experimentos microbicidas. Fornecer tratamento àqueles que ficaram doentes durante o curso de experimentos preventivos pode ser especialmente importante quando as infecções decorrem, pelo menos parcialmente, do resultado de que terapias preventivas sob investigação não conseguiram ser eficazes.

■ Conflito

Voltando ao assunto do que deveria ser considerado um tratamento eticamente aceitável para um grupo-controle, é importante reconhecer qual a trajetória e as modificações ocorridas

nos últimos anos nas diretrizes éticas para pesquisas internacionais. Inúmeras outras diretrizes locais e internacionais sobre a conduta ética na pesquisa com humanos existem, porém a Declaração de Helsinque foi aceita, de uma forma geral, como a referência de ouro a ser seguida. Mesmo na presença de outros documentos que sugeriram complementações ou especificações adicionais, a adesão à Declaração de Helsinque foi mantida como requisito. O resultado é que essa pluralidade de diretrizes parece fragmentar as demandas da Declaração de Helsinque. Dessa forma, diferentes propostas foram elaboradas e incorporadas em documentos alternativos.

Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

Um documento de 2002, produzido pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS), intitulado **Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisas Biomédicas em Seres Humanos**, aponta o que considera importante como tratamento eticamente aceitável para o grupo-controle:¹⁷

“...Diretriz 11: Escolha do controle em ensaios clínicos

Como regra geral, participantes de pesquisa no grupo controle de um ensaio sobre intervenção diagnóstica, terapêutica ou preventiva deveriam receber uma intervenção de eficácia comprovada. Em algumas circunstâncias, pode ser eticamente aceitável usar um controle alternativo, como um placebo ou a “ausência de tratamento”.¹⁸

A exigência que participantes de grupo-controle recebam “uma intervenção de eficácia comprovada” contrasta com o previsto pela Declaração de Helsinque de 2000, onde participantes de grupo-controle devem receber a intervenção atualmente melhor. Essa diretriz do CIOMS é basicamente igual ao esboço de maio de 2000 da Declaração de Helsinque, que foi rejeitada pela Associação Médica Mundial. Além disso, prevendo requisitos mais flexíveis que

os da Declaração de Helsinque, as diretrizes do CIOMS permitem uma exceção à regra acima:

“...Uso excepcional de um controle alternativo para intervenção de eficácia comprovada. Uma exceção à regra geral é aplicável em alguns estudos delineados para desenvolver uma intervenção diagnóstica, terapêutica e preventiva para ser usada em países ou comunidades em que uma intervenção de eficácia comprovada não está disponível e é pouco provável que esteja em um futuro próximo, geralmente por razões econômicas ou logísticas. O propósito de tal estudo seria tornar disponível para a população do país ou comunidade uma alternativa efetiva para uma intervenção de eficácia comprovada que está localmente indisponível... Um argumento para o uso excepcional de grupo-controle com placebo poderia ser que uma autoridade em um país...busque desenvolver uma intervenção economicamente acessível especialmente para um problema de saúde que afeta sua população. Pode existir, então, menos razões para preocupar-se com a possibilidade de que um projeto controlado por placebo ocasione exploração, dos participantes e, portanto, que seja considerado antiético, já que a autoridade de saúde tem respeitabilidade pela saúde da população, e existem áreas de saúde válidas para se testar uma intervenção aparentemente benéfica...”

Parece que esse documento foi oficialmente esboçado para acomodar argumentos como aqueles propostos pelos defensores dos experimentos sobre transmissão vertical.

Diretrizes locais

■ Departamento de Saúde

No contexto sul-africano, as leis relativas aos padrões de tratamento para pesquisas, apesar de apresentarem alguma ambigüidade, seguem a mesma linha apresentada na Declaração de Helsinque. As Diretrizes para Boas Práticas na Conduta de Ensaios Clínicos envolvendo Participantes Humanos na África do Sul, do Departamento de Saúde, requerem o seguinte:

1. Delineamento dos Estudos

O delineamento dos ensaios clínicos que vão testar algum tipo de droga não deveria, de forma alguma, prejudicar o processo de tratamento e o cuidado dos pacientes. Não deveria, também, de maneira nenhuma, debilitar ou confundir os pacientes a respeito dos melhores tratamentos disponíveis e das políticas nacionais de atenção à saúde.

2. Padrões de Pesquisa

Comunidades vulneráveis são frequentemente caracterizadas por condições de vida deficitárias e escasso acesso a serviços sociais e de saúde. Isso não deveria contribuir para reduzir a necessidade de conduzir pesquisas de elevado nível e de utilizar padrões éticos universalmente aceitos. É imperativo que padrões éticos em pesquisa internacionalmente aceitos sejam aplicados a populações consideradas vulneráveis ou não.

3. Experimentos Controlados por Placebo

Diretrizes éticas que se aplicam a experimentos terapêuticos controlados são geralmente suficientes para proteger os direitos de pessoas infectadas pelo HIV. Um caso especial que envolve o uso de placebo depois de uma intervenção tem se mostrado bastante efetivo. O princípio geral é de que o uso de placebo nessas circunstâncias seria antiético. Entretanto, com a existência de crescentes disparidades na assistência médica fornecida para países ricos e pobres, terapias que têm se mostrado eficazes se tornam frequentemente inacessíveis do ponto de vista econômico em cenários que carecem de recursos. Isso é particularmente verdadeiro quando tomamos como exemplo os avanços terapêuticos na área da infecção pelo HIV, pois este é de longe um problema de assistência médica a ser considerado nos países pobres da África sub-saariana, mas que não se configura como situação de conflito para os países industrializados. Pode ser justificável o uso de placebo em comunidades que não têm acesso a intervenções que são utilizadas como padrão de tratamento em cenários de países ricos.

Para se alcançar essas regulamentações éticas, o equilíbrio entre danos em potencial e benefícios deveria ser tal que os benefícios em potencial para a comunidade pesariam consideravelmente mais do que os danos. Esse assunto é controverso e não existe nenhum consenso internacional a respeito.¹⁹

Conclusão

Uma preocupação é a falta de harmonia entre as várias diretrizes éticas existentes sobre ética na pesquisa. Em contraste com o passado, quando a Declaração de Helsinque foi reconhecida como o documento oficial a que todos deveriam aderir, um consenso sobre os padrões de tratamento e as questões que deveriam nortear a aceitação de um grupo-controle eticamente aceitável em pesquisas não existe mais. Aqueles que criticaram os estudos sobre a transmissão vertical e lutaram para manter os termos iniciais da Declaração de Helsinque preocupam-se com o fato de que pesquisas eticamente questionáveis podem fundamentar-se em documentos mais flexíveis.

Por um lado, há profissionais médicos bem intencionados e informados, assim como eticistas e formuladores de políticas públicas que acreditam seriamente que algum tratamento menos eficaz que o “melhor” tratamento para a doença pode, às vezes, servir como um tratamento a ser aplicado ao grupo-controle e ser considerado eticamente aceitável. Por outro lado, algumas pessoas poderão argumentar que esse assunto já foi apropriadamente resolvido. Solicitar que todos os envolvidos respondam favoravelmente à imposição de um requisito ético em um assunto controverso desta natureza poderia se configurar em imperialismo ético. Se governos locais e os participantes forem amplamente informados e decidirem o que querem, seja permitir a realização de estudos controlados por placebos dentro de suas fronteiras ou participar dos mesmos, então, por que eles deveriam ser proibidos?

Por que uma resposta idiossincrática a uma questão controversa como esta deveria ganhar soberania global?

Um perigo de se deixar as decisões dessa natureza nas mãos de governos nacionais, dos comitês de ética locais, ou dos próprios participantes, é que pessoas vulneráveis podem ficar definitivamente desprotegidas. É importante reconhecer que a proteção aos direitos humanos é menos consistente em alguns países do que em outros – e, geralmente, mais enfraquecida nos países em desenvolvimento. Os formuladores de políticas do mundo subdesenvolvido nem sempre direcionam suas ações considerando os melhores interesses de seus cidadãos e nem sempre são competentes para os cargos que ocupam. Seria uma pena se os padrões internacionais de ética se transformassem simplesmente em uma questão de boa vontade e de competência para os líderes locais.

Os críticos do paternalismo podem sugerir que uma alternativa seria deixar que os participantes decidissem sobre sua inserção ou não em um experimento. No entanto, não se pode esquecer que o consentimento livre e esclarecido ideal é difícil de ser conseguido, principalmente no contexto dos países em desenvolvimento. Se não houvesse esse risco, esta alternativa poderia ser mais promissora. De qualquer forma, dado o potencial que existe para exploração daquelas populações que têm opções reduzidas, apenas a utilização do consentimento livre e esclarecido seria um instrumento inapropriado.

Perguntas para Reflexão

A Declaração de Helsinque deveria ter sido revisada para flexibilizar seus requisitos em relação aos padrões de tratamento para participantes inseridos em grupos-controle? Por que sim ou por que não? Os argumentos daqueles que criticaram os estudos sobre a transmissão vertical deveriam prevalecer sobre os argumentos daqueles que os defenderam, ou vice-versa? Qual a controvérsia na atual falta de consenso entre as diretrizes éticas para pesquisa no que se refere à

questão do que deveria ser considerado eticamente aceitável para o tratamento de um grupo-controle em um cenário moralmente adequado? Deveria ser estipulada uma saída única para a questão dos grupos-controle como o padrão para toda a pesquisa internacional?

¹ Schüklenk, U. Protecting the Vulnerable: Testing Times for Clinical Research Ethics. **Social Science and Medicine** 2000; 51: 969-977.

² Resnik, D. Developing Drugs for the Developing World: An Economic, Legal, Moral, and Political Dilemma. **Developing World Bioethics** 2001; 1: 11-32.

³ Schüklenk, U. *op. cit.* note 1.

⁴ Lurie, P. & Wolfe, S. Unethical Trials of Intervention to Reduce Perinatal Transmission of the Human Immunodeficiency Virus in Developing Countries. **The New England Journal of Medicine** 1997; 337: 853-856.

⁵ **Declaration of Helsinki**. October 2000. 52nd World Medical Assembly. Edinburgh. Disponível em: <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

⁶ **Declaration of Helsinki IV**. September 1989. 41st World Medical Assembly. Hong Kong. In **The Nazi doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation**. 1992. Annas, G. & Grodin, M., eds. New York. Oxford University Press: 339-342.

⁷ O conceito de equivoque foi inicialmente utilizado na prática de atenção à saúde. No contexto da pesquisa clínica, este conceito representa um princípio ético importante e compreende a concepção de que um sujeito pode ser incluído em um estudo clínico randomizado somente se houver garantia a respeito de que nenhuma das intervenções oferecidas aos diferentes grupos poderia ser mais benéfica para o participante. Dessa forma, como não existe certeza genuína sobre os efeitos comparativos da intervenção e seguindo o princípio de 'tratamentos iguais' para os grupos em estudo, os participantes de um ou outro grupo receberiam intervenções consideradas semelhantes para sua situação de saúde [N.R.]

⁸ Gostin, L. ed. 2002. **Public Health Law and Ethics**. Los Angeles. University of California Press.

⁹ Ibid. Schüklenk, *op. cit.* note 1.

¹⁰ Studdert, D. & Brennan, T. Clinical Trials in Developing Countries: Scientific and Ethical Issues. **The Medical Journal of Australia** 1998; 169: 545-548.

¹¹ ICH Harmonised Tripartite Guideline. 2000. **Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials, E10**. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <http://www.ich.org>.

¹² Schüklenk, *op. cit.* note 1.

¹³ Luna, F. Is 'Best Proven' a Useless Criterion? **Bioethics** 2001; 15: 273-288.

¹⁴ Brock, D. 1993. Quality of Life Measures in Health Care and Medical Ethics. In **Life and Death**. New York. Cambridge University Press.

¹⁵ Ramjee, G., Morar, N., Alary, M., Mukenge-Tshibaka, L., Vuyksteke, B., Ettiegn-Traore, V., Chandeying, V., Karim, S., Van Damme, L.; COL 1492 study group. Challenges in the Conduct of Vaginal Microbicide Effectiveness Trials in the Developing World. *Aids* 2000; 14: 2553-2557.

¹⁶ Luna, *op. cit.* note 12.

¹⁷ Algumas discrepâncias são encontradas em diretrizes internacionais sobre ética em pesquisa produzidas pela Comissão Nacional de Assessoramento em Bioética dos Estados Unidos (NBAC) e pelo Conselho de Bioética Nuffield do Reino Unido. US National Bioethics Advisory Commission. **Ethical and Policy Issues in International Research**. Disponível em: <http://www.georgetown.edu/research/nrcbl/nbac.clinical/Chap2.html>. Nuffield Council on Bioethics. **The Ethics of Research Related to Healthcare in Developing Countries**. Disponível em: <http://www.nuffieldbioethics.org/publications/developingcountries/rep0000000848.asp>.

¹⁸ Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) and the World Health Organization (WHO). 2002. **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects**. Geneva. Disponível em: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm.

¹⁹ South African Department of Health. 2000. **Guidelines for Good Practice in the Conduct of Clinical Trials in Human Participants in South Africa**. Disponível em: http://www.doh.gov.za/docs/policy/trials/trials_01.html.