

Novos paradigmas da terapêutica#

New therapeutic paradigms

W. Osswald*

Resumo

Analisam-se os exemplos, modelos e normativos que enquadram a terapêutica (medicamentosa), tal como hoje é praticada, para se concluir que em face de novos e importantes exemplos e modelos não se torna necessário instituir novas linhas orientadoras da terapêutica. São mencionadas as características da investigação de novos medicamentos, tais como hoje se verificam: interdisciplinidade, recurso a novas tecnologias (da genética, da genómica, da ciência dos computadores, da química combinatória, etc.), procura de medicamentos mais selectivos e mais específicos, intervenção precoce de clínicos no delineamento experimental, atenção crescente às doenças órfãs e de predomínio nos países economicamente débeis. Regista-se a mudança observada no próprio conceito de medicamento, que agora inclui fármacos modificadores de funções normais (anticoncepcionais, sildenafil, acarbose, orlistat, etc.)

Nenhuma destas modificações e evoluções leva a adoptar novos normativos na terapia, que continua a obedecer aos princípios clássicos do benefício do doente, de não o prejudicar e de ter sempre presente o seu bem. Usados desta maneira, os medicamentos continuam a ser, como os definia Galeno, “deorum quasi manus sunt”.

Palavras chave: terapêutica medicamentosa, investigação de medicamentos, novos modelos.

Abstract

To-day's drug therapy offers examples, models and norms which are analysed in this short overview. The main conclusion to be drawn is that albeit new and important drugs are being introduced, there is no need to establish new principles governing therapy. Drug research has experienced in the last decade

#Conferência proferida no 6º Congresso Nacional de Medicina Interna

*Professor Catedrático da Faculdade de Medicina do Porto (aposentado)

Recebido a 6/07/2000

new and important developments, as exemplified by its interdisciplinary scope, use of new technologies (genetics, genomics, computer science, combinatory chemistry, etc.), search for more selective and specific drugs, early intervention of clinicians in the experimental planning, growing attention given to orphan diseases and those predominating in poor developing countries. Even the notion of remedy or drug has changed, now being extended to chemical entities which alter physiological mechanisms (for example, contraceptives, sildenafil, acarbose, orlistat, etc.)

None of these alterations, novelties and evolutions justifies an adoption of new therapeutic norms, the classical principles of doing no harm, benefiting the patient and giving priority to his or her good continuing to be of paramount importance. Used in this way, drugs will continue to be what Galen called them, “deorum quasi manus sunt”.

Key words: drug therapy, drug research, new models.

1. Devo começar por agradecer à Comissão Organizadora e ao Presidente do Congresso a subida honra com que me distinguiram ao convidar-me para esta tarefa. Sei que devo à amizade a imerecida atenção, sinceramente a agradeço e, simultaneamente, declino qualquer responsabilidade pelo desapontamento, desilusão ou sensação de aborrecimento que provocarei na assembleia: convidaram-me, a responsabilidade recai sobre quem pouco avisadamente formulou o convite.

2. Os paradigmas abrangem, conceptualmente, três tipos de hermenêutica: podem traduzir-se em modelos, exemplos, normativos. Respondo directamente á pergunta que serve de título a esta exposição: há na terapêutica medicamentosa (e só a esta me referirei no que se segue) importantes e novos modelos, numerosos novos exemplos mas nenhum normativo que se possa reclamar de originalidade. Com esta asserção poderia encerrar o meu contributo, já que está dada a resposta á questão apresentada. Mas talvez se possa justificar que traga á colação algum suporte para as minhas afirmações, em sete pontos que de forma muito reduzida tentarei expor.

2.1 A investigação de novos medicamentos, responsável pela explosão terapêutica dos últimos 50 anos baseou-se principalmente na síntese de numerosas moléculas orgânicas ou no rastreio de princípios (activos) naturais depois sujeitos a um “screening” ou peneiragem farmacológica: metodologia morosa, dispendiosa, de baixo rendimento (1: 10.000). Este modelo está praticamente esgotado e as companhias que ainda persistem na sua utilização são pouco concorrenciais.

2.2 A investigação de novos medicamentos não parou, como é evidente, antes integrou novas ciências e recorreu a novas tecnologias: genética molecular, genómica, ciência dos computadores, química combinatória, novas biotecnologias vieram revolucionar o mundo da investigação dos medicamentos (e não só, obviamente). Permitam que exemplifique: a) a máquina de química combinatória Affymax sintetizou em duas semanas 1.6 milhões de compostos, ultrapassando assim o número total de moléculas sintetizadas pela indústria farmacêutica desde o seu início até 1990. E estes compostos puderam ser ensaiados em relação a uma enzima ou a um receptor, de forma igualmente automatizada. b) O segundo exemplo diz respeito à obtenção e introdução na clínica de dois anticorpos monoclonais quiméricos, isto é, com sequências murinas e humanas, obtidos pela técnica do hibridoma e produzidos por culturas de células ovárias do *hamster* (criceto). Um, com grande afinidade para o antigénio de superfície CD 20 das células B tem revelado um notável efeito no linfoma nodular não hodgkiniano; o outro, dirigido em relação ao factor de necrose tumoral, exhibe marcados efeitos terapêuticos na doença de Crohn.

2.3 Os exemplos que acabo de mencionar servem ainda para sublinhar o ambicioso objectivo das inovações terapêuticas: o que hoje se almeja é a obtenção de medicamentos que se aproximem do conceito de “bala mágica” apresentado pelo grande Paul Ehrlich no longínquo ano de 1906. Vale a pena citá-lo: “Seria fácil curar uma infecção se descobríssemos uma substância com afinidade exclusiva para a bactéria infectante e que actuasse sobre ela de forma deletéria ou letal, não possuindo, por outro lado, nenhuma afinidade para os constituintes normais do corpo humano... Substâncias deste tipo... representariam, por assim dizer, balas mágicas que procuram o seu alvo por si próprias”. Não é apenas na terapia anti-infecciosa que afanosamente procuramos balas mágicas. Basta pensar na quimioterapia do cancro, onde, apesar dos avanços verificados, nos encontramos ainda, de certo modo, na pré-história terapêutica, um pouco como, em relação à sífilis, nos encontramos no tempo do mercúrio e do bismuto.

2.4 Para o avanço em áreas investigacionais é indispensável a colaboração interactiva dos clínicos. Não apenas dos que têm a seu cargo ensaios clínicos de medicamentos, mas os que interferem numa fase muito mais precoce do ciclo evolutivo do medicamento. São investigadores clínicos que se dedicam a determinada área da patologia ou até a uma doença e que sugerem, apontam ou impõem até novos rumos na investigação de medicamentos. São os chamados “campeões clínicos”, situados fora da indústria, mas que se batem por determinada via de pesquisa, a partir de observações empíricas ou de raciocínios fisiopatológicos (que até podem estar errados, sem que tal invalide sempre o seu valor heurístico). Um exemplo ilustrativo é o do carbonato de lítio, de tão importante acção

na doença bipolar ou psicose maníaco-depressiva. De facto, o clínico australiano Cade, tendo verificado que os sais de lítio causavam torpor na cobaia, resolveu administrar lítio a pacientes em estado de mania, tendo observado claro benefício clínico. A partir deste dado, Cade tornou-se um promotor do lítio e não descansou enquanto investigadores da indústria não iniciaram um programa de pesquisa que levou à introdução do carbonato de lítio como psicofármaco. Curioso é também o caso dos análogos da purina de que a 6-mercaptopurina, o alopurinol e a azatioprina foram introduzidos na terapêutica a intervalo relativamente curto (10-15 anos) após as observações iniciais, por terem encontrado “campeões clínicos” que advogavam o seu emprego; enquanto outros derivados, tais como o ganciclovir e o aciclovir tiveram de esperar 30-40 anos para serem usados como antivíricos, por não terem tido clínicos que os apadrinhassem.

2.5 Ponto de mais controversa avaliação é o da política que preside à orientação da investigação, por parte da indústria. Esta, cujo contributo para a inovação é indiscutível e de esmagadora importância, tem sido acusada de disputar sectores do mercado já bem servidos de medicamentos deixando de lado áreas menos atractivas e desprezando as chamadas doenças órfãs. Não é inteiramente justo o reparo, já que a indústria por sua própria essência tem de procurar lucros, e estes não são prováveis quando se investem dezenas ou centenas de milhões na procura de um medicamento para uma grave mas rara doença ou de uma maleita largamente difundida mas que se restringe a áreas tropicais subdesenvolvidas e sem poder de compra. Aqui, parece óbvio, há lugar para a colaboração entre o estado e a indústria, p. ex. em projectos co-financiados por universidades ou institutos estatais e pela indústria. Mas não deixa de ser verdade que o médico se sente defraudado quando a “inovação” que lhe apresentam, por vezes de forma retumbante, se limita a mais uma estatina, a mais um inibidor do enzima de conversão, a mais um AINE, com ou sem selectividade para a Cox-2. Contra isto há só uma defesa: não abandonar o que se conhece e usa com êxito senão perante novas provas ineludíveis da vantagem real e significativa da novidade.

2.6 Assiste-se hoje a uma modificação do próprio conceito de medicamento. Se o definíamos como substância capaz de prevenir, corrigir, melhorar ou curar sintomas ou doenças, hoje acrescenta-se a estas modalidades de intervenção a de alteração de funções fisiológicas. A porta foi aberta pelos anticoncepcionais hormonais e parece escarcar-se cada vez mais, com consequências dificilmente previsíveis. A recente introdução do sildenafil, que inibe a fosfodiesterase e aumenta os níveis de monóxido de azoto, e do orlistat, que reduz a absorção intestinal de gorduras por inibição da lipase, ou ainda da acarbose, constitui um índice da crescente tendência a manipular farmacologicamente processos normais, o que é preocupante, inde-

pendentemente do benefício que possam trazer às pessoas em que estejam indicados. Fala-se já do medicamento de conforto, do medicamento cosmético, do nutrafarmacêutico; será que o medicamento propriamente dito resistirá a esta tendência inflacionária?

2.7 A minha consideração final tem a ver com um aspecto da projecção social e cultural do medicamento. Há, como sabemos, atitudes fundamentalistas que rejeitam os medicamentos “químicos” e só aceitam os “naturais” ou “alternativos”. Nesta visão, a ciência é intrinsecamente suspeita, capaz de dar origem a todos os males, de trazer novas escravaturas e inconvenientes; o medicamento é um instrumento do poder do médico e uma base de apoio do domínio económico das multinacionais. No extremo oposto, encontramos os que têm necessidade de tomar medicamentos e procuram um alívio químico para todos os desconfortos ou privações da vida, na ânsia de, como dizia o Infante D. Pedro, o das sete partidas, “que cada um encontre a sua mezinha”. É preciso lembrar, sempre de novo, que nem a ciência nem a técnica são moralmente qualificáveis, mas sim e apenas o uso que delas fazemos. Retiro de um recente artigo de Stephan Jay Gould, o antropólogo e filósofo da ciência, o exemplo metafórico da comissão de sábios encarregue por Luís XVI de estudar o magnetismo animal de Mesmer. A Comissão era formada pelo grande químico Lavoisier, pelo político Benjamin Franklin e pelo médico Joseph Guillotin. A Comissão concluiu, por unanimidade, que o magnetismo animal não passava de uma fraude. Guillotin foi mais tarde encarregado pela Assembleia Nacional de construir uma máquina que separasse “de forma humana” a cabeça do corpo dos condenados á morte, substituindo o bárbaro e pouco eficaz sistema de decapitação pela espada. Desempenhou de forma brilhante a tarefa, e a sua guilhotina comprovou abundantemente a eficácia e celeridade pretendidas. Que o seu companhei-

ro de comissão e amigo Lavoisier tivesse sido uma das últimas vítimas da guilhotina, pouco antes de terminar o terror, como de resto o tinha sido o próprio patrono da Comissão, Luís XVI, não retira mérito ao desmascaramento do magnetismo nem permite condenar ao opróbrio moral Guillotin, como se ele fosse responsável pela sangrenta ignomínia do terror, que se serviu da máquina por ele desenhada com um fim humanitário. Da mesma forma, quando registamos uma reacção adversa grave, até fatal, ou quando a farmacovigilância vem revelar uma frequência elevada de acidentes sérios, conduzindo á retirada do medicamento, não é razoável culpar o cientista, o industrial ou o médico, se nenhum destes agentes procedeu com dolo, ignorância culposa, displicência ou cupidez. É que não há novos paradigmas na terapêutica, se aceitarmos a palavra no seu significado normativo. O que o corpo hipocrático condensou em *phronesis* ou sabedoria prática, o que a medicina clássica árabe e salernitana legou à praxis monástica em conhecimento e virtude, o que a renascença acrescentou em humana tolerância e atenta observação, o que o iluminismo e o cientismo trouxeram através da experimentação e da procura de leis, tudo isto, todo este acervo foi completado pelos extraordinários progressos que testemunhamos em perfeita harmonia com os princípios fundamentais: não prejudicar o doente, procurar antes de mais o seu benefício, considerar este bem como a suprema lei do agir médico. À luz destes princípios normativos, o uso de medicamentos continuará a ser, como queria Galeano, semelhante à intervenção da própria divindade: *et deorum quasi manus sunt*”, se, acrescentava o Mestre de Pέργamo, aqueles que os usarem forem exercitados no método racional e por sua própria natureza prudentes. É isto que para vós, caros Colegas, como para mim, em ordem ao prestígio da nossa malsinada profissão e para bem dos nossos doentes, muito sinceramente desejo.