

Caso Clínico

Délio José Kipper
William Saad Hossne

Esta Secção visa ressaltar os aspectos éticos envolvidos em condutas adotadas em casos clínicos, de preferência reais. Faz-se a descrição de um caso clínico, solicitando-se a opinião de profissionais reconhecidamente competentes. Para garantir a utilidade social e acadêmica da Secção, os responsáveis solicitam e agradecem a contribuição dos leitores.

Espera-se receber casos reais para discussão, comentários relativos às posições dos profissionais selecionados e informações que possibilitem o exame ético dessas mesmas posições.

Observação: este caso foi encaminhado pelo Dr. Trajano Sardenberg - Docente de Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Histórico

Em estudos multicêntricos, para pesquisa da ação de novas drogas medicamentosas em seres humanos, com vistas ao tratamento de doenças crônicas clinicamente classificadas em graus leve ou moderado, com frequência se observa a existência de um grupo-placebo, constituído por pacientes portadores da patologia sobre a qual se pretende estudar o efeito da droga e que ficam sem nenhum tratamento durante algumas semanas.

Em alguns estudos, os pacientes do grupo-placebo encontram-se em tratamento convencional com resultado satisfatório, o qual, no entanto, é suspenso durante todo o período de desenvolvimento da pesquisa.

Por seu lado, os pacientes que constituem o grupo "tratado" com o novo medicamento também realizam terapêutica convencional, a qual é suspensa por algumas semanas (*wash out*) antes da introdução do novo medicamento.

Assim sendo, não se utilizam, nos estudos, doentes "virgens de tratamento", mas doentes *em tratamento*, cuja terapêutica é suspensa por algum tempo e, no grupo que será utilizado como placebo, por todo o período da pesquisa (várias semanas).

Tendo em vista tais fatos, gostaríamos de saber a opinião dos colegas da "*Bioética*" quanto aos aspectos éticos envolvidos nesses estudos, principalmente em relação ao grupo-placebo e ao *wash out*.

Comentários

José Eduardo de Siqueira, médico, professor de Bioética da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e presidente da Comissão de Ética do Hospital Universitário da UEL - Paraná

É importante considerar, inicialmente, a grande contribuição representada pelo uso adequado do placebo em ensaios clínicos que buscam identificar o grau de eficácia de novas drogas. Esse procedimento em experimentos clínicos é prática recente, pois até a primeira metade deste século bastava comprovar que um medicamento não produzisse danos que já seria incorporado ao receituário médico. Somente a partir da década de 50 é que passou-se a buscar, também, a eficácia dos novos preparados.

Ressalte-se que qualquer droga apresenta, além de um efeito farmacodinâmico específico, outros considerados inespecíficos e que dependem, em parte, do próprio medicamento e, em parte, da intermediação do médico. Estes efeitos, que recebem o nome de placebo, são muito importantes em medicina. Quem desconhece o ditado popular que considera um bom médico como o melhor remédio para qualquer enfermo? Embora possa parecer impertinente, o efeito placebo foi, a nosso ver, muito bem descrito pelo antropólogo francês Claude Levi-Strauss que, em seu livro "*A eficácia do simbólico*", relata um ritual de pajelança de uma tribo indígena do Caribe, realizado para induzir parturições normais em trabalhos de partos prolongados. Conclui o autor que a resposta fisiológica que acelerava a dinâmica uterina das mulheres envolvidas era desencadeada pela força simbólica do pajé e seu ritual. Pois bem, ao avaliarmos a eficácia de um novo medicamento é fundamental identificar sua atividade independente do médico e de sua influência sobre o paciente. Nesse sentido, a metodologia mais adequada é confrontar a ação da droga com a do placebo. Apenas para enfatizar a importância do reconhecimento do efeito placebo, recordamos o estudo de Packer, "*The placebo effect in heart failure*", publicado em 1990 na revista "*American Heart Journal*", em que o efeito placebo traduziu-se por melhoras expressivas do débito cardíaco, por acentuada queda na pressão

capilar pulmonar e por impressionante redução dos sintomas em 35% dos pacientes portadores de insuficiência cardíaca que fizeram uso dos comprimidos desprovidos de qualquer ação farmacológica. Assim, não será científico e muito menos ético aceitar uma droga proposta para o tratamento da insuficiência cardíaca que não ofereça maiores benefícios que os obtidos com o placebo. A não-utilização dessa metodologia na avaliação da eficácia farmacológica de uma droga pode nos levar a conclusões incorretas sobre o valor terapêutico da mesma. Há que se considerar, ainda, os efeitos danosos de muitos medicamentos pesquisados. O próprio Packer, em diferentes estudos sobre novos princípios terapêuticos para o tratamento da insuficiência cardíaca de grau avançado, demonstrou que a utilização de drogas inotrópicas não digitálicas como o Flosequinam e a Milrinone, imaginadas inicialmente como eficazes, foi descartada antes mesmo de se alcançar os *end-points* originalmente preconizados pelos protocolos, porque levavam a uma morbimortalidade superior à do placebo. Há, portanto, motivos de sobra para incorporar o placebo na moderna metodologia científica; o que, em princípio, é correntemente aplicado por respeitáveis agências internacionais de avaliação de medicamentos como, por exemplo, a "Food and Drug Administration" (FDA).

Em suma, a subutilização do placebo nos ensaios clínicos leva ao desconhecimento da verdadeira eficácia de grande parte de nosso arsenal terapêutico, daí decorrendo um grave problema ético, representado pela existência no mercado de inúmeras drogas rigorosamente ineficazes. Os pacientes que as utilizam, além de consumirem produtos destituídos de ação farmacológica, são submetidos a riscos de efeitos colaterais potencialmente danosos à saúde.

A relevância da questão ora proposta, parece-nos, está no uso inadequado do placebo em diferentes ensaios clínicos. Será ético submeter um paciente, portador de patologia com tratamento consagrado, a um experimento em que a droga-padrão é substituída por placebo? O artigo 129 do capítulo XII do nosso Código de Ética estabelece que é vedado ao médico "executar ou participar de pesquisa médica em que haja necessidade de suspender ou deixar de usar terapêutica consagrada e, com isso, prejudicar o paciente". A crucial importância dos Comitês de Ética em Pesquisa está exatamente em proscrever a utilização de placebo em substituição à terapia comprovadamente eficaz quando o protocolo apresentado não contiver justificativas éticas bastante convincentes. Um exemplo bem elucidativo do exposto pode ser encontrado nas pesquisas que envolvem drogas antidepressivas. Provavelmente, é possível aprovar qualquer protocolo que contemple a utilização de placebo em pacientes com depressão maior e risco de suicídio, já que são muitas as drogas eficazes comercializadas e enormes os prejuízos impostos aos pacientes desprotegidos dos princípios farmacológicos ativos. Por outro lado, em muitos quadros depressivos menores, onde existam grandes dúvidas sobre a adequada conduta terapêutica, pode ser justificável o uso do placebo.

Em algumas situações clínicas o placebo pode ser utilizado de maneira apropriada e ética, até mesmo em patologias graves. Assim, na insuficiência cardíaca de graus III e IV, considerando-se os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) como a droga-padrão no tratamento desta síndrome, poderá ser aprovado um protocolo de pesquisa que proponha o estudo de um novo produto associado aos inibidores da ECA, em comparação com um inibidor da ECA associado a placebo. O mesmo poderíamos dizer acerca do protocolo de estudo de uma nova droga proposta para o tratamento da hipertensão arterial leve e moderada e que preveja o uso de placebo em pacientes virgens de tratamento no período de pré-inclusão da droga. No entanto, se um ensaio clínico propõe que um grupo de pacientes seja privado de um tratamento convencional para usar placebo, no assim chamado período de *wash out*, e este procedimento possa resultar em dano, a pesquisa não tem amparo ético mesmo que o pesquisador possua o consentimento por escrito dos pacientes sujeitos da pesquisa, pois há que se respeitar, sempre, o princípio da não-maleficência.

A Resolução nº 196, elaborada em outubro de 1996 pelo Conselho Nacional de Saúde, que dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, estabelece que a eticidade da pesquisa implica na necessidade, por parte do pesquisador, de uma adequada "ponderação entre riscos e benefícios, tanto atuais como potenciais" e, acima de tudo, que conte com "a garantia de que danos previsíveis sejam evitados". Finalmente, não será ético um protocolo de pesquisa que, embora pautado por todos os instrumentos que assegurem o cumprimento dos princípios da beneficência e da não-maleficência, não contenha o consentimento por escrito do paciente - livre e esclarecido.

Vê-se, portanto, que estamos distantes da época em que o médico elaborava seus protocolos de pesquisas sem consultar quem quer que seja. Hoje, além do mais amplo respeito à autonomia do paciente, o pesquisador, obrigatoriamente, sujeitará seu projeto à análise do Comitê de Ética em Pesquisa de sua instituição, o qual, mesmo após a aprovação, poderá a qualquer momento "rever responsabilidades, proibir ou interromper pesquisas, definitiva ou temporariamente..." como estabelece a Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde. Sem dúvida, estamos mais próximos de cumprir o princípio proposto por Kant no século XVIII, pelo qual devemos agir de maneira tal que possamos sempre tratar o nosso semelhante como um fim em si mesmo e nunca como um meio, pois os homens são ungidos de dignidade. Pappworth, citado por Berlinguer e Garrafa em "*O mercado humano*", afirma o seguinte: "O experimentador não deve considerar, propor ou empreender nenhum experimento em que - em circunstâncias idênticas àquelas referentes ao paciente - ele hesitaria em submeter-se a si mesmo, ou a um

membro de sua família ou a outras pessoas pelas quais ele sinta respeito e afeto".

Ellen Hardy, Ph.D; professora do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas _ UNICAMP

Para que um estudo seja considerado ético há que considerar, primeiramente, os três princípios éticos básicos: 1) liberdade individual ou autonomia: o direito dos indivíduos à liberdade de decisão e ação sempre que esta ação não interfira com os direitos do próximo (1); 2) justiça: todas as pessoas devem ter acesso igualitário a bens e serviços que satisfaçam suas necessidades básicas (2); 3) beneficência: não causar danos, bem como maximizar possíveis benefícios (3).

Além disso, antes de se iniciar o estudo é necessário empregar os métodos de pesquisa adequados e cumprir os seguintes requisitos: os pesquisadores devem ter evidências científicas de que o tratamento experimental proposto é eficaz; devem definir a forma como o mesmo será monitorado, para decidir a retirada de um sujeito ou até a interrupção do estudo (por exemplo, no caso de identificar o aparecimento de efeitos adversos ou agravamento significativo da doença); os sujeitos devem estar informados e plenamente cientes do objetivo do estudo, bem como aceitar ser escolhidos aleatoriamente para os grupos e participar voluntariamente.

Não só os estudos multicêntricos têm grupo-placebo. Sempre que se queira avaliar o resultado de um tratamento experimental (droga ou cirurgia nova, por exemplo) é necessário comparar os resultados obtidos no grupo que recebeu esse tratamento com os de outro grupo. Uma possibilidade é a utilização de um grupo-placebo, no qual os doentes recebem um tratamento com uma substância que não tem um mecanismo específico de ação conhecido, podendo ser uma substância inerte. Além disso, esse tratamento não pode se distinguir do tratamento experimental em nenhum aspecto, incluindo sabor, cor, aparência, odor e forma de administração.

Provavelmente, a baixa prevalência da doença é uma das razões para descontinuar um tratamento convencional com resultados satisfatórios e fazer com que os sujeitos sejam incluídos no grupo-placebo. Entretanto, se a doença é freqüente e bem conhecida, existindo um tratamento convencional suficientemente estabelecido e avaliado, não é eticamente justificável utilizar um grupo-controle com placebo. Neste caso, a comparação deve ser realizada com doentes que estejam usando o tratamento convencional existente, ou o tratamento considerado mais efetivo, quando existirem vários. Segundo Pocock (1983), só justifica-se o uso de um grupo- placebo quando existe suficiente evidência científica de que o tratamento disponível não é muito eficaz ou não há nenhum (4).

O *wash out* ou suspensão da terapêutica normal dos doentes por algum tempo antes de iniciar o estudo, é procedimento aceitável quando não há outro meio de estudar clinicamente o tratamento experimental. Assim, se existe uma só droga para uma doença crônica, classificada como leve ou moderada, e se quer testar uma nova, sendo que pessoas com essa doença são relativamente pouco freqüentes, seria necessário o *wash out* para obter o número de sujeitos que o estudo exige. Vale lembrar que tanto casos quanto controles deverão ter passado pelo mesmo tempo de suspensão do tratamento antes de iniciar o estudo.

Para um poder estatístico aceitável, o número de sujeitos exigidos é geralmente grande, pelo que seria difícil encontrar tantos doentes "virgens de tratamento" em um mesmo local. Esta é uma justificativa para os estudos multicêntricos, que permitem agregar pacientes de diferentes centros.

O fato de aceitar sujeitos que apresentem graus moderados ou leves da doença crônica tem como finalidade evitar complicações maiores que aquelas causadas por falta de medicação nos pacientes mais graves.

Um outro aspecto a ser considerado, seja qual for a razão para se ter um grupo-placebo, é a necessidade de que o estudo seja duplo-cego, com o objetivo de eliminar possíveis fontes de viés. Esse problema é muito freqüente quando todas as pessoas envolvidas sabem qual tratamento está sendo utilizado por cada sujeito: paciente, equipe médica e avaliador. Todos eles têm expectativas sobre o resultado, o que influi sobre o que observam, por exemplo.

Entretanto, nem sempre é possível que o estudo seja duplo- cego. Podem aparecer efeitos secundários causados apenas pela substância ativa e não pelo placebo, o que permite identificar os sujeitos. O lugar onde é fornecido o tratamento também influencia os resultados. Assim, se para receber o tratamento experimental é necessário que o sujeito esteja hospitalizado, pode não haver leitos disponíveis para os do grupo-placebo.

Quando o resultado for determinado de forma subjetiva, é fundamental desenvolver o estudo com método de duplo-cego, e menos importante quando a medida final for observada objetivamente (como, por exemplo, óbito ou derrame cerebral). Quando o estudo não é duplo-cego, é muito importante que os dois grupos sejam avaliados da mesma forma e com o mesmo cuidado.

Referências Bibliográficas

1. Hagenfeldt K. Ethics and family planning. *Adv Contracept* 1991;7:159-63.
2. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. 2nd ed. New Haven: Yale University Press, 1988.
3. Macklin R. Ethics and human values in family planning: perspectives of different cultural and religious settings. In: Bandowski Z, Barzelatto J, Capron AM, editors. Ethics and human values in family planning. Twentieth Two Council for International Organization of Medical Sciences Conference; 1988 Jun 19-24; Bangkok. Ginebra: CIOMS, 1989.
4. Pocock SJ. Clinical trials: a practical approach. Baltimore: John Wiley and Sons, 1983.

Paulo Fortes, médico, doutor em Saúde Pública, Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo - USP

A necessidade da realização de pesquisas em seres humanos é incontestável, e não cremos ser preciso aqui fundamentá-la. Porém, faz-se necessário que as pesquisas estejam sempre em observância com o respeito aos princípios da justiça, beneficência, não-maleficência e autonomia.

A pesquisa em saúde tem como fim último o estabelecimento de procedimentos, métodos e produtos para a prevenção de doenças, recuperação ou reabilitação da saúde, de cunho diagnóstico e ou terapêutico. Move-se eticamente pelo princípio da beneficência, objetivando "cuidar da saúde", "aumentar o bem-estar do ser humano", "fazer o bem". Nas pesquisas com seres humanos deve-se sempre acatar o princípio ético _ tradicional desde os pressupostos hipocráticos _ da não causação de danos, da não-maleficência, expressamente ressaltado nessas últimas décadas por normas internacionais, como as contidas no Código de Nuremberg e na Declaração de Helsinki, onde se afirma que os interesses da ciência e da sociedade não devem prevalecer sobre o bem-estar do indivíduo. Quanto ao princípio da justiça, entendido aqui enquanto equidade, é necessário possibilitar a todas as pessoas que se tornem, de forma equivalente, sujeitos de pesquisa e beneficiárias de seus resultados proveitosos.

A reflexão bioética observa que o balizamento necessário à tecnociência contemporânea deva ser orientado pela garantia do respeito à dignidade humana, valor fundamental que obriga a tomarmos como referência o imperativo categórico kantiano de que cada indivíduo deve sempre ser tratado como um fim em si mesmo, e não como um meio para a satisfação de terceiros, da ciência, dos cientistas ou de interesses industriais e comerciais.

A defesa do princípio da autonomia da pessoa humana também propugna que todo indivíduo, atuando como sujeito de pesquisa, deva ser devidamente esclarecido _ por meio de informações claras, leais, aproximativas e compreensivas, adaptadas às suas condições culturais, psicológicas e sociais _ para que possa manifestar seu consentimento ou recusa em se submeter à pesquisa. Esse esclarecimento deve compreender a natureza, objetivos, benefícios para si e/ou para a coletividade, bem como inconvenientes, riscos de efeitos adversos e demais conseqüências. Respeitar a autonomia do indivíduo é reconhecer seu direito em tomar decisões baseadas em idéias, capacidades e valores próprios, tanto na prática clínica como nas experimentações. O princípio da autonomia requer que o sujeito de pesquisa deva ser considerado inteiramente livre para permanecer ou se retirar da pesquisa a qualquer momento, sem ser submetido a coações de qualquer natureza. Outrossim, deve estar claro, caso ocorra piora clínica ou fato prejudicial ao sujeito, que será garantida a revogabilidade do consentimento anteriormente ministrado e a interrupção da participação da pessoa pesquisada.

A situação proposta aborda a pesquisa de novas drogas medicamentosas para tratamento de doenças crônicas classificadas como de grau leve ou moderado, em que os pesquisadores utilizam-se de placebos ou *wash out* durante algumas semanas. A utilização dessas técnicas levanta polêmicos debates em virtude de seu potencial de violar os princípios éticos anteriormente referidos, principalmente da autonomia e seus derivados - o direito à informação e o consentimento esclarecido.

O caso em tela trata do uso do placebo em pacientes que se encontram em tratamento convencional e apresentam resultados satisfatórios para seus problemas de saúde, sendo-lhes retirado o medicamento que lhes era benéfico até então. Refere-se à possibilidade da realização de *wash out*, em que o grupo de pesquisados a ser tratado com a nova droga tem suspensa, por algumas semanas, a medicação convencional que recebia antes da introdução do novo medicamento.

Consideramos, a partir da perspectiva de duas linhas éticas diferenciadas, ser possível discutir sobre as hipóteses formuladas. A visão deontológica, fundamentada na ética das intenções, dos deveres, tendo como principais referências o pensamento de diversas religiões (Decálogo, Alcorão), de Immanuel Kant, John Rawls e Paul Ramsey. Para estas correntes, para ser julgado bom ou mau, justo ou injusto o ato ético independe das conseqüências. As regras seriam válidas em si mesmas, como deveres. Para os adeptos das teorias deontológicas todas as pessoas têm direito à informação, independentemente de sua utilidade social. Concebendo uma ética de intenções e motivações, afirmam a antieticidade da mentira ou de não se dizer a verdade a uma pessoa competente

para a tomada de decisões. A mentira violaria o princípio da autonomia e não pode ser validada eticamente. Portanto, as pesquisas utilizando placebo ou *wash out* poderiam ser consideradas éticas quando, independentemente da condição clínica dos pesquisados, os pacientes fossem devidamente informados e pudessem avaliar os riscos da retirada da medicação convencional, manifestando seu consentimento esclarecido e exercendo sua vontade autônoma, para atuar como sujeitos de pesquisas.

Já as correntes utilitaristas ou teleológicas, derivadas dos pensadores anglo-saxões, Jeremy Bentham, David Hume e John Stuart Mill, prevalentes na bioética norte-americana, denominada ética das conseqüências, buscam a maximização dos resultados dos atos. Seu paradigma é o alcance do "maior bem para o maior número de pessoas". Isto significa que frente a múltiplas opções dever-se-ia escolher aquela que trouxesse mais benefícios e que minimizasse os inconvenientes, danos e custos. Tais correntes aceitam, por vezes, que os fins alcançados legitimem os meios. Existem utilitaristas que afirmam que a beneficência e o princípio de não causar dano justificam, em certas circunstâncias, que a informação possa ser sonogada ao paciente ou mesmo que a ele seja ocultada a verdade. Legitimam que o profissional de saúde ou o pesquisador possam manejar qualitativa ou quantitativamente as informações a serem fornecidas, e estejam isentos de revelá-las caso possam conduzir à deterioração do estado físico ou psíquico do paciente. Concebem que o uso de placebo ou *wash out* é validado eticamente pelos benefícios resultantes da pesquisa, ou seja, acatam condutas que, de forma transitória, resultem em violação do direito de decisão da pessoa. Nessas condições, caberia ao pesquisador a mensuração dos benefícios e dos inconvenientes ou possíveis riscos de danos ocasionados pela introdução do placebo ou do *wash out*, tanto na condição autônoma do pesquisado quanto em sua situação de saúde. Se o balanço pendesse fortemente para o lado considerado positivo, a conduta seria eticamente justificada. Logo, a avaliação ética deveria ser feita caso a caso.

Esta concepção colide com a sustentada pelos adeptos das teorias deontológicas e por tendências utilitaristas que se contrapõem à restrição das informações aos sujeitos de pesquisa no uso de placebos ou *wash out*, por considerá-la violadora da confiança estabelecida na relação profissional de saúde-paciente ou pesquisador-sujeito de pesquisa.

A nosso ver, retirar uma droga ou procedimento que está trazendo benefícios ao paciente e cuja efetividade é conhecida sobre o mesmo, introduzindo placebo ou *wash out* para avaliação de novas situações, parece ser conduta potencialmente atentadora ao princípio da não-maleficência, da não-causação de danos, e isto independe da natureza ou da gravidade da patologia ou dano à saúde, pois a preservação do princípio ético não requer magnitude ou graduação. Também não consideramos que as situações apresentadas enquadrem-se em condições de validade ética para que sejam songadas informações a indivíduos autônomos.

Sem negar a validade da utilização de placebo ou *wash out*, nossa orientação faz a defesa de que pesquisas, fundamentadas cientificamente de modo a demonstrar a indispensabilidade do método escolhido, somente devam ser efetuadas quando os sujeitos pesquisados possam manifestar, de forma autônoma, sua concordância em participar, por meio da emissão de seu consentimento livre e esclarecido.

Norma Kyriakos, advogada, consultora científica do Núcleo de Estudos da Mulher e Relações Sociais de Gênero - NEMGE, Universidade de São Paulo - USP

Com respeito ao caso em estudo, selecionei duas das deliberações que compuseram o documento final do 8º Encontro Internacional Mulher e Saúde, ocorrido em março, na cidade do Rio de Janeiro, porque dizem: a) monitorar o processo de novos medicamentos, sejam eles desenvolvidos pelo setor público ou privado; b) tornar públicas e mobilizar companhias contra os testes clínicos realizados por grupos privados, que não estão submetidos a regras de regulação de pesquisas. Essas são conclusões apontadas pela maciça representação da sociedade, inclusive pelas profissionais de saúde dos cinco continentes, que estiveram presentes. Tais proposições deixam clara a preocupação da sociedade civil global quanto aos impactos causados na saúde da população pelos processos e progressos tecnológicos.

A situação a ser discutida é, em síntese, a seguinte:

- a) fonte: pesquisas sobre ação de novas drogas medicamentosas;
- b) objeto: doenças crônicas de grau leve ou moderado;
- c) pessoas objetivadas por este relatório: grupo-placebo, mantido sem nenhum tratamento durante algumas semanas;
- d) situação anterior do grupo-placebo: recebia tratamento convencional com resultados satisfatórios.

A meu ver, o que se demanda no fato narrado é uma resposta para a seguinte pergunta: *em que condições é possível, sob o ponto de vista ético, aplicar experimentos medicamentosos em seres humanos?*

Na brevidade que este comentário nos impõe, veremos a questão ética como um todo, os aspectos constitucionais e legais pertinentes, as regras disciplinares adotadas pelo Código de Ética Médica, pela recente Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, para, finalmente, apresentar algumas sugestões, à guisa de conclusão.

Gonçalves, num artigo sobre reprodução humana, publicado nesta revista (*Bioética* 1994;2:13-18), oferece-nos considerações valiosas. Lembra o autor que um primeiro passo no campo da ética é o reconhecimento da identidade humana como conjunto estruturado de corpo e espírito. A ética biomédica, diz, trata de preservar a dignidade humana. Logo, respeitar a integridade do corpo humano é dever indisponível. O corpo compõe a identidade das pessoas e mantê-lo na sua inteireza significa respeitar a dignidade humana.

Esse dever ético, que é de todos, propõe, com singeleza, a preservação da dimensão humana. É o valor da sobrevivência da espécie. Em face do progresso científico e tecnológico a expressão está relacionada à busca da qualidade de vida da pessoa e da coletividade, onde todos estamos inseridos.

O conceito de ética, primeiramente sistematizado por Aristóteles, liga a reflexão à ação e nela introduz a idéia de fim. Nos estados modernos, o fim buscado é a justiça social. Para atingi-la, a sociedade elege alguns valores e, de acordo com eles, estabelece regras de comportamento para seus integrantes.

Assim, quando falamos de ética estamos falando da ciência e arte do comportamento humano.

O Direito, enquanto ciência humana, compõe uma das fontes geradoras das normas éticas. Ele as transpõe da realidade social para o ordenamento jurídico no momento em que a sociedade se transforma em Estado, por meio da Constituição. As normas éticas, transformadas em lei, passam a ser obrigatórias - sob pena de sanção, também estabelecida em lei.

A Constituição da República Federativa do Brasil, promulgada em 5 de outubro de 1988, eivada de eticidade, escolheu o bem-estar social como opção de vida da sociedade brasileira. Ela estabelece como um dos fundamentos centrais de nossa República a dignidade da pessoa humana, valor ético incorporado na Constituição (art. 1º, inciso III).

No enunciado do artigo 5º, a Constituição traça o princípio da igualdade de todos perante a lei, garantindo-lhes, entre outros princípios, a inviolabilidade do direito à vida e à liberdade.

Assinale-se que desde há um século vem sendo desenvolvida, no universo jurídico, a assim chamada teoria dos direitos da personalidade. Esses direitos compreendem o conjunto dos atributos intrínsecos e extrínsecos que compõem a pessoa humana. É por meio da personalidade que a pessoa age. É nesse contexto que se insere o "direito ao corpo" ou à integridade física. Ele se impõe *erga omnes*, contra todos. A pessoa humana é a única titular de sua personalidade e, obviamente, de seu próprio corpo.

A saúde integral da pessoa é um dos direitos fundamentais garantidos pela Constituição (arts. 196 a 198), posto que atinge o corpo e o espírito.

Os profissionais da área da saúde, sejam eles médicos(as), enfermeiros(as), técnicos(as) e/ou auxiliares são todos titulares dos direitos e deveres aqui enunciados. A par da vinculação à lei constitucional e ordinária acham-se também vinculados aos respectivos Códigos de Ética, que fixam regras mais ou menos análogas.

Na regulamentação do caso ora comentado, o Código de Ética Médica traça algumas regras específicas. Define a Medicina como profissão a serviço da saúde do ser humano e da coletividade (art. 1º - Capítulo I: Princípios Fundamentais); exige o respeito pela vida humana, atuando sempre em benefício do paciente (art. 6º); atribui aos profissionais o dever de assumir a sua responsabilidade em relação à saúde pública, à educação sanitária e à legislação referente à saúde (art. 14). Por sua vez, é vedado ao médico infringir a legislação pertinente (art. 42); desrespeitar _ ou limitar _ o direito do paciente de decidir livremente sobre a execução de práticas diagnósticas ou terapêuticas (art. 56); deixar de utilizar todos os meios disponíveis a seu alcance (art. 57); e omitir informações, inclusive quanto a diagnóstico/prognóstico, bem como riscos e objetivos do tratamento (art. 59). Atos lesivos à personalidade ou à saúde física ou psíquica dos pacientes devem ser denunciados nos termos do parágrafo único do artigo 53.

Em artigo publicado nesta revista (*Bioética* 1994;2:19-24), Segre e Cohen reafirmam que o princípio fundamental da ética é o "respeito ao ser humano". Respeito ao ser humano, dizem os autores, significa respeito à privacidade, à livre escolha do profissional por parte do paciente, ao consentimento informado. Lembram, ademais, a necessidade

de constante adequação às novas situações que têm se apresentado à sociedade.

Do que até aqui verificamos, parece-me cabível concluir que nenhum experimento sobre novas drogas medicamentosas poderá ser testado com prejuízo para a saúde das pessoas envolvidas. Pelo contrário, este uso é apenas cabível quando houver significativa possibilidade de benefício (Resolução nº 196/96, alíneas a e b, inciso 1, Capítulo V: Riscos e Benefícios). Observo, para esse efeito, que o termo *saúde*, aqui considerado, não é apenas a ausência de doença, mas também o estado de bem-estar físico, mental e psicológico, individual e social.

Em relação à situação apresentada, diríamos estar diante de um impasse, qual seja: de um lado, os impactos provocados na saúde individual do grupo-placebo e, de outro, o interesse da coletividade na avaliação de novas drogas curativas.

Se considerarmos a dificuldade de uma resposta categórica à questão inicialmente proposta, diria que, em tese, no caso em estudo, é vedada a experimentação de novas drogas em seres humanos, a não ser que os resultados contem com uma margem predominante de certeza da cura.

Acrescente-se que o tratamento tradicional ministrado às pessoas do grupo-placebo vinha produzindo resultados satisfatórios. Não me parece lícito, pois, sob os prismas ético e legal, ou ético-legal, suspender o tratamento com riscos evidentes _ mesmo que a enfermidade seja de natureza crônica e de grau leve ou moderado. A atitude profissional recomendável seria a utilização de um grupo "virgem" de tratamento.

Em qualquer hipótese, faz-se indispensável o consentimento individual, devidamente informado, do grupo pesquisado. Ao grupo nada pode ser imposto, ainda que de maneira sutil.

Por outra vertente, sob o prisma do interesse da coletividade, a opção, não imposição, pela solidariedade é livre decisão para aqueles que devem submeter-se ao novo tratamento. Caberia, outrossim, perquirir sobre a origem e os objetivos da pesquisa, onde interfere o interesse, se público ou privado, dada a diferença de finalidade entre ambos.

Finalmente, visando garantir a transparência do processo, é absolutamente conveniente que o tratamento seja monitorado por representantes da comunidade, como prevê o capítulo VII: Comitê de Ética em Pesquisa, da Resolução CNS nº 196/96.

Em suma, o comprometimento com os valores éticos de respeito à integridade do corpo humano é o norte da situação analisada. Utilizá-lo como campo de testes é ofender a dignidade da pessoa no que de mais íntimo ela possui: o seu corpo.

José Roberto Goldim, biólogo, coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, membro do Kennedy Institute of Ethics - Georgetown University/EUA

A utilização de placebos em estudos científicos, assim como a discussão sobre os aspectos éticos e metodológicos envolvidos no seu uso, não é recente. Inúmeros artigos foram publicados a este respeito, diretrizes e normas foram estabelecidas, porém este tema continua tendo extrema relevância. Ao contrário, a questão do período livre de drogas (*wash out*) é pouco abordada, e sempre de maneira periférica.

Placebo, em latim, quer dizer "eu agradarei" (1). Uma tradução mais adequada, talvez, seja "eu satisfarei", no sentido de satisfazer um desejo ou uma necessidade do paciente ou uma exigência metodológica da pesquisa.

Placebo, segundo Shapiro (citado por Bok), é qualquer tratamento, ou componente de tratamento, que é utilizado, de forma deliberada, pelo seu efeito não-específico, psicológico ou psicofisiológico, ou não tem atividade específica para a condição que está sendo tratada (2). Este conceito é utilizado, mais freqüentemente, para a administração de pílulas, cápsulas ou injeções, mas outros procedimentos, incluindo a cirurgia e a psicoterapia, também podem funcionar como placebo (3).

Alguns autores levantam um importante questionamento com relação ao uso de placebo. Se o placebo fosse totalmente inerte, como normalmente é assumido pela maioria das pessoas, e em especial pelos pesquisadores, não teria qualquer sentido administrá-lo nem para fins terapêuticos nem para pesquisa (1,3).

O primeiro relato científico conhecido de utilização de um estudo clínico controlado com a utilização de placebo é de 1916, realizado por Macht, para comparar a ação analgésica da morfina com uma solução salina.

Contudo, foi somente nas décadas de 40 e 50 que a utilização de placebos em projetos de pesquisa em saúde tornou-se habitual. Nessa época, vários estudos foram realizados, inclusive utilizando cirurgias-falsas (*sham-*

surgery) como forma de controlar os resultados obtidos em outros procedimentos (4). O grave é que a maioria dos pacientes envolvidos nesses estudos não era devidamente informada da possibilidade de não ser tratado, isto é, estavam sendo enganados por seus médicos com relação a seu próprio tratamento (5).

É deste período, final da década de 1940, possivelmente, o primeiro estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado com placebo _ projeto que tinha por objetivo verificar o efeito de drogas anti-histamínicas em pacientes com resfriados comuns (6).

Beecher, responsável pela histórica denúncia de abusos em pesquisas realizadas após a promulgação do Código de Nuremberg, também realizou estudos sobre o efeito placebo, nos quais constatou que 35% dos pacientes tinham alívio de dores com a sua utilização. No seu artigo mais contundente, publicado em 1966, relatou 22 exemplos de trabalhos veiculados, no período de 1952 a 1965, em grandes periódicos _ *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Journal of Clinical Investigation*, *Circulation* _ e que apresentavam sérias inadequações éticas. Um dos exemplos citados foi o experimento realizado com 109 militares que apresentavam infecção respiratória estreptocócica e que receberam injeções de placebo ao invés de penicilina (7).

Até hoje continuam sendo publicados, em revistas indexadas, artigos com estudos que utilizam, de forma eticamente inadequada, grupos-controle com placebo (8).

Uma demonstração clara de que o problema continua e é real foi a recente denúncia - feita por um grupo de defesa de consumidores, em Washington, no dia 22 de abril de 1997 - de que uma pesquisa patrocinada pelo Centro de Controle de Doenças (CDC) de Atlanta teria ocasionado a morte de cerca de 1.000 bebês, devido ao uso de placebo em um estudo sobre transmissão vertical da AIDS entre mães e filhos durante a gestação. O projeto, desenvolvido em países da África, Ásia e Caribe, envolve 9.000 mulheres. Os pesquisadores que planejaram e estão executando esse estudo argumentam que o preço do tratamento proposto com AZT é proibitivo para as populações dos países pobres, onde o mesmo está ocorrendo. Desta forma, a utilização de placebo se justificaria por um motivo econômico. Já foram realizados estudos que demonstraram que a transmissão vertical é reduzida em 2/3 com o uso do AZT. Cabe salientar que estudos similares, atualmente realizados nos Estados Unidos, oferecem tratamento anti-HIV efetivo a todas as participantes. Esta mesma organização também criticou outros seis estudos europeus com drogas anti-HIV que poderão resultar na morte de 500 bebês (9).

Retomando a questão: "É eticamente adequado utilizar um placebo?" O professor Hill, em 1963, afirmou que "a resposta a esta questão poderá depender da existência e disponibilidade de um tratamento convencional aceito ou de valor comprovado. Se existir um tratamento deste tipo, a questão que logo emergirá para o médico é se o novo tratamento é mais ou menos efetivo que o já existente, não se este é mais efetivo do que nada" (10).

Com base nesta colocação e em outras, propostas por diferentes autores, desde a década de 1970 já estão estabelecidos alguns princípios gerais para a utilização de placebo, não só em projetos de pesquisa, mas também aplicáveis a situações clínicas:

- a) os placebos devem ser utilizados somente após um cuidadoso diagnóstico;
- b) não devem ser utilizados placebos ativos, apenas os inertes;
- c) nenhuma mentira deve ser dita aos pacientes e as perguntas devem ser respondidas de forma honesta;
- d) nunca deve ser dado placebo a pacientes que solicitaram o não- recebimento desse tipo de procedimento;
- e) os placebos nunca devem ser utilizados quando outro tratamento estiver indicado ou todas as alternativas não tiverem sido devidamente estudadas (2).

O processo de aprovação e liberação para uso de uma nova droga nos Estados Unidos, assim como em outros países, inclui a exigência de realização de estudos farmacológicos controlados com placebo-controlados (5). Já ocorreram casos onde uma nova droga a ser testada foi comparada com outra de uso comprovado. Como resultado, a pesquisa não foi reconhecida e a droga não foi aprovada porque não apresentava um estudo contra placebo (8). Esta obrigatoriedade pode forçar os pesquisadores a realizarem experimentos envolvendo seres humanos sem justificativas eticamente aceitáveis e contrariando os princípios anteriormente apresentados.

Os estudos com placebos são mais simples de serem planejados e validados do que os que comparam uma nova droga com uma outra de eficácia já estabelecida. Além do mais, a eficácia não pode ser o único parâmetro de comparação entre as drogas. Os efeitos colaterais, o custo do tratamento ou a qualidade de vida, por exemplo, também são importantes elementos do processo de tomada de decisão de qual droga administrar (8).

A utilização de placebos em estudos farmacológicos, ou de outras especialidades, pode gerar dois importantes

questionamentos éticos:

a) o uso de placebos, quando não houver um adequado processo de consentimento informado, envolve um comportamento de enganar os pacientes;

b) o potencial conflito entre os papéis de médico e de pesquisador, entre o compromisso hipocrático e o fazer científico (5).

Alguns pesquisadores argumentam que omitir a informação de que um placebo está sendo utilizado é uma pequena transgressão moral que traz grandes benefícios científicos (1). Esta postura pode conduzir a um processo conhecido por *slippery slope*, em que um ato particular, aparentemente inocente, quando tomado de forma isolada pode levar a um conjunto futuro de eventos de crescente malefício (11). Na melhor das hipóteses, o fato de não gerar danos biológicos irreversíveis não autoriza o pesquisador a utilizar placebo sem a devida informação. Rothman, um reconhecido epidemiologista norte-americano, afirmou que, acima de tudo, os imperativos científicos nunca devem ser utilizados para assumir uma posição contrária a critérios éticos estabelecidos (8).

Enganar não é, obrigatoriamente, mentir; pode ser simplesmente não informar quem tem o direito de saber (2). Entretanto, em uma atividade científica, o ato de enganar, independentemente da sua finalidade, não pode ser considerado eticamente adequado (1). Existe uma grande possibilidade de quebra do vínculo de confiança entre o paciente e seu médico, quando esta informação for revelada. Este é apenas um dos conflitos possíveis entre os objetivos terapêuticos e científicos, entre a atividade clínica e de pesquisa de um médico ou de outro profissional de saúde.

Assim, é fundamental a utilização de consentimento informado nos estudos com placebos. As pessoas convidadas a participar do estudo devem ser informadas adequadamente, devem ter as condições para que compreendam a importância e o significado da proposta de pesquisa que lhes está sendo feita, devem ser moralmente competentes para tomar uma decisão de participar ou não e, finalmente, devem autorizar a sua participação no projeto. As informações a respeito da utilização de placebo, de um período livre de droga (*wash out*), da alocação aleatória em um dos grupos a serem estudados devem constar obrigatoriamente no termo de consentimento informado, ou como outros autores preferem, no termo de consentimento livre e esclarecido. Não há na literatura científica referência sobre o possível conflito entre prestar as informações ao paciente durante o processo de consentimento informado e a geração de efeito placebo (12).

Vale sempre ressaltar que o uso do consentimento esclarecido, mesmo quando totalmente adequado, não exime o pesquisador de responsabilidades para com o paciente (8). Aqui entra a questão relativa ao período livre de drogas. Mesmo tendo sido informado e autorizada a retirada do uso de medicação, um paciente não detém o conhecimento que o pesquisador possui sobre todas as responsabilidades e riscos envolvidos. O imperativo ético de tratar adequadamente sobrepõe-se ao delineamento experimental.

O Código de Ética Médica brasileiro disciplina ambas situações, a informação e o uso de placebo e o período livre de drogas, especialmente em seus artigos 57, 59 e 81. Quando o médico assistente é também o pesquisador, pode tornar inviável a utilização de placebo em situações com terapêutica comprovada e de um período livre de drogas, por motivos estritamente metodológicos. O artigo 57 estabelece que o médico não pode "deixar de utilizar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento a seu alcance em favor do paciente". Da mesma forma, a questão da omissão de informação sobre o uso de placebo é vedada pelo artigo 59. Outra importante questão, a alteração do tratamento ao qual o paciente já está sendo submetido, pode ser discutida quando o pesquisador não é o médico assistente do paciente. O artigo 81 impede que um profissional altere a prescrição ou o tratamento determinado por outro médico. Desta forma, sempre que ocorrer essa situação o pesquisador deverá entrar em contato com o médico assistente de cada um dos indivíduos incluídos na sua pesquisa, para discutir a possibilidade de utilização de um placebo ou de manter o paciente sem uso de drogas para fins de pesquisa.

Várias normas e diretrizes nacionais e internacionais de ética em pesquisa abordam a questão da utilização de placebos. A Declaração de Helsinque (13), no tópico pertinente à Pesquisa Clínica, item 3, recomenda que: "em qualquer estudo médico, a todo paciente _ inclusive àquele pertencente a um grupo de controle, caso exista _ deve ser dada a segurança dos mais comprovados diagnósticos e métodos terapêuticos".

Nas Diretrizes Éticas Internacionais para a Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos, de 1993, proposta pelo CIOMS, existe um longo detalhamento dessa questão quando é caracterizada a constituição e responsabilidades dos Comitês de Revisão Ética ou Comitês de Ética em Pesquisa (14). Nos comentários da Diretriz 14 são abordados os requisitos para os estudos farmacológicos, de fase II e III, e de vacinas, fase III. Nestas pesquisas é possível incluir, inclusive, grupos vulneráveis e pessoas com limitação de dar seu consentimento informado pessoalmente, devido a possibilidade de que venham a ter benefícios. Porém, se já existe um medicamento aprovado e aceito para a condição que a droga a ser testada pretende tratar, geralmente não se pode justificar o uso de placebo para o grupo-controle.

Nas recentes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos _ Resolução nº 196/96, do Conselho Nacional de Saúde (15) _ também é feita uma interessante abordagem a esse respeito. As diretrizes não eliminam a possibilidade de utilização de placebo, porém exigem a justificativa de seu uso em termos metodológicos e de não-maleficência (item III.3.f) e o esclarecimento ao indivíduo de que fará parte de um grupo-controle e de que utilizará placebo (item IV.1.e)

A própria comunidade científica já havia feito, anteriormente, sugestões nesse sentido, propondo que os pesquisadores justificassem, por escrito, os motivos para a utilização de placebo em um estudo. Esta justificativa, aliás, deveria ser incluída no projeto de pesquisa e no trabalho publicado. Os estudos planejados ou executados de modo eticamente inadequado deveriam ser impedidos de serem divulgados e utilizados na solicitação de autorização para uso terapêutico (8).

Resumindo, a utilização de placebo poderá ser eticamente adequada (5) se alguns cuidados forem tomados:

- a) não deve haver um tratamento adequado para a doença ou condição em estudo e/ou tratamento existente ou presumido que apresente graves efeitos colaterais;
- b) o tratamento com placebo não deve ter uma duração muito longa;
- c) o tratamento com placebo não pode implicar em riscos inaceitáveis ao participante;
- d) o participante da pesquisa deve receber informações adequadas e autorizar formalmente a sua participação por meio de um consentimento informado.

Referências Bibliográficas

1. Vargas AC. Problemas de bioética. São Leopoldo: Unisinos, 1982.
2. Bok S. The ethics of giving placebos. *Sci Am* 1974;231(8):17-23.
3. Brody H. Placebo. *In*: Reich WT, editor. *Encyclopedia of Bioethics*. rev. ed. New York: Macmillan, 1995:1951-3.
4. Diamond EG, Kittle CF, Crockett JE. Evaluation of internal mammary artery ligation and sham procedure in angina pectoris. *Circulation* 1958;18:712-3.
5. De Deyn PP, D'Hooge R. Placebos and clinical practice and research. *J Med Ethics* 1996;22:140-6.
6. Hossne WS, Vieira S. *Experimentação com seres humanos*. São Paulo: Moderna, 1987.
7. Beecher HK. Ethics and clinical research. *NEJM* 1996;274:1354-60.
8. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Eng J Med* 1994;33(6):394-7.
9. Dangerous flawed AIDS research criticized: it's Tuskegee Part II. *CNN Interactive* 1997:[2 telas]. Disponível em: [URL:http://cnn.com/HEALTH/9704/22/aids.experiments/](http://cnn.com/HEALTH/9704/22/aids.experiments/).
10. Hill AB. Medical ethics and controlled trials. *BMJ* 1963;1043-9.
11. Schauer F. Slippery slopes. *Harvard Law Review* 1985;99:361-83.
12. Ender G, Hermeren G. Placebo effect and randomized clinical trials. *Theor Med* 1995;16(2):171-82.
13. Goldim JR. *Pesquisa em saúde, leis, normas e diretrizes*. 3ª ed. Porto Alegre: HCPA, 1997:31-3.
14. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO). *International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Humans Subjects*. Geneva: CIOMS; WHO, 1993.
15. Conselho Nacional de Saúde (Brasil). Resolução nº 196, de 10 de outubro de 1996. Dispõe sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília: Diário Oficial da União, 1996 out 16: 21082-85.

Agradecimento

À bióloga Márcia M. Raymundo, pelo auxílio no levantamento bibliográfico.