

A necessidade do grupo-controle com placebo em pesquisas sobre a eficácia de tratamentos psiquiátricos

Marcio Versiani

O grupo-controle com placebo é considerado essencial para a determinação da eficácia de psicofármacos no tratamento de diferentes transtornos mentais pelas agências reguladoras dos EUA, UE, Japão e comunidade científica internacional. A heterogeneidade clínica, cronicidade e evolução muito variável dos transtornos mentais tornam o placebo indispensável para se avaliar a sensibilidade discriminatória dos estudos de eficácia. Têm sido inúmeros os estudos de eficácia que não conseguem discriminar o placebo de tratamentos comprovadamente eficazes. A comparação de medicamentos ativos, sem o grupo-controle com placebo, não permite conclusões quanto à eficácia pela possível interferência de fatores inespecíficos. Estudos placebo-controlados com os diferentes transtornos mentais têm sido conduzidos de modo ético, com uma série de cuidados e acompanhamento muito rigoroso, com uma relação risco-benefício para os pacientes comparável a dos demais estudos. Meta-análises de grandes bases de dados demonstram que não tem ocorrido dano para os participantes desses estudos placebo-controlados.



Marcio Versiani

Professor titular de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro; pesquisador do CNPq

Unitermos:

Ética, grupo-controle, placebo, pesquisa, psiquiatria

A discussão sobre a necessidade e a eticidade de estudos placebo-controlados foi reacendida por causa da realização de experimentos sobre a transmissão perinatal da AIDS, na África, e por iniciativas para se rever aspectos da Declaração de Helsinque com o objetivo de a tornar mais adequada à realidade da pesquisa médica contemporânea(1-3).

A versão revista da Declaração de Helsinque foi aprovada pela 52ª Assembléia Geral da Associação Médica Mundial, realizada na Escócia, em outubro de 2000, sem alterações importantes em relação às versões anteriores de 1989 (em Hong Kong) e 1996 (na África do Sul) (4).

Foi mantido um item – C-29 – no qual é indicado que novos métodos médicos devem ser comparados somente com os melhores métodos correntes, o que já constava nas versões anteriores da Declaração. Esse item foi incluído na Declaração de Helsinque em 1975, visando, principalmente, ao princípio ético de equidade aplicado às possibilidades terapêuticas, melhores para todos os pacientes(5;6). Se obedecido literalmente esse item inviabilizaria os estudos placebo-controlados(7), fundamentais para a determinação da eficácia de psicofármacos.

Em recente debate com K. Rothman e K. Michels(3), críticos do grupo-controle com placebo, Lilford e Djulbegovic(8) escreveram o seguinte trecho sobre o princípio de equidade na pesquisa clínica, onde corresponderia ao princípio de incerteza, que foi aceito pelos primeiros:

"It follows that so long as we are substantially uncertain which treatment is superior, patients do not lose prospectively and are not required to sacrifice themselves for the benefit of others. Thus, ethically, randomised controlled trials should be acceptable to both utilitarians (who seek to bring the greatest good to the greatest number of patients by ensuring scientifically robust results) and Kantians (who seek to protect and preserve patient's autonomy). The same principle applies to any randomised trial, whether it is placebo controlled or not"(8).

[Trad: Segue que enquanto nós estivermos incertos sobre qual tratamento é superior, os pacientes não perdem prospectivamente e não são

requisitados se sacrificar em benefício dos outros. Portanto, eticamente, ensaios randomizados controlados deveriam ser aceitáveis tanto utilitaristas (que procuram fornecer o melhor para o maior número de pacientes garantindo a robustez dos resultados científicos) quanto Kantianos (que procuram proteger e preservar a autonomia do paciente). O mesmo princípio é aplicável a qualquer ensaio randomizado, seja ele placebo-controlado ou não(8).]

A proibição de estudos placebo-controlados iria contra a realidade da pesquisa médica contemporânea em diferentes áreas e no estudo clínico de psicofármacos em particular. O item B-27 da Declaração de Helsinque(4) dispõe que autores e editores não devem publicar pesquisas que não estejam de acordo com os princípios da Declaração. Ressalte-se que esse item já existia em versões anteriores da Declaração – era, por exemplo, o item I-8 (Basic Principles) da versão aprovada pela 41st World Medical Assembly, em Hong Kong, em setembro de 1989(9).

Se estudos placebo-controlados com psicofármacos não estavam de acordo com a Declaração, como ficou a situação dos autores das centenas de artigos publicados com essa metodologia de pesquisa e dos editores que os aceitaram, nas principais revistas científicas de todo o mundo?

A recente discussão sobre a eticidade do placebo nos foros internacionais foi motivada pelos experimentos sobre AIDS, na África, e transmissão perinatal e tratamento da tuberculose

em Uganda(10,11). Esses experimentos envolveram dois aspectos considerados antiéticos pela comunidade científica internacional: dano permanente para os participantes e emprego de modalidades de tratamento com qualidade inferior, planejadas para o Terceiro Mundo em função do menor custo.

O que ocorreu nos experimentos sobre AIDS na África nada tem a ver com o grupo-controle com placebo nos ensaios clínicos sobre o tratamento de doenças crônicas, inclusive os transtornos psiquiátricos, caracteristicamente realizados nos melhores centros de pesquisa do Primeiro Mundo, sem dano para os pacientes e com procedimentos experimentais sofisticados e complexos.

Na psiquiatria, mais do que em outras áreas da medicina, o estudo placebo-controlado é considerado essencial em pesquisas sobre a eficácia de tratamentos, novos ou antigos, além de exigido pelos jornais científicos internacionais de 1ª linha, pelas agências reguladoras de vários países e pela comunidade técnico-científica dos melhores centros mundiais de pesquisa(7; 12-17).

Como exemplo, tanto a imipramina quanto a psicoterapia cognitivo-comportamental são tratamentos para o transtorno de pânico com eficácia bastante comprovada e largamente usados na prática clínica diária desde a década de 80. Apesar disso, o Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH-EUA) julgou necessária a realização de um estudo com 600 pacientes (18), publicado no JAMA (maio/2000), para determinar se a combinação dos dois tra-

tamentos é superior ao emprego isolado de cada um ou qual deles mantém seu efeito em longo prazo. Os três grupos de tratamento (medicamento sozinho, psicoterapia sozinho, medicamento + psicoterapia) foram comparados com um quarto grupo, o grupo-controle com placebo.

Por que o grupo-controle com placebo é tão necessário em pesquisas sobre a eficácia de tratamentos psiquiátricos?

Os transtornos mentais são muito heterogêneos. A chamada depressão maior da Classificação Internacional de Doenças (CID 10), p.ex., inclui desde quadros de profunda depressão endógena, psicótica ou o estupor depressivo até uma garota que terminou um namoro e há duas semanas está com leve tristeza, um pouco de insônia, ligeira diminuição da capacidade de concentração e menos apetite.

A cronicidade é uma outra característica dos transtornos mentais. A esquizofrenia, p.ex., para ser diagnosticada precisa de, pelo menos, seis meses de duração. A absoluta maioria dos casos psiquiátricos incluídos em pesquisas clínicas tem anos de duração da doença.

A evolução dos transtornos mentais é muito variável, com ou sem tratamentos. Há fases assintomáticas, períodos de melhora, exacerbações do quadro clínico ou estados residuais com sintomas persistentes. A variação da evolução é grande em um mesmo paciente e, maior ainda, de caso para caso. No transtorno de pânico há desde pacientes com ataques esporádicos

de pouca gravidade até casos com alta frequência de ataques e com graus extremos de fobias.

Essas três características, heterogeneidade clínica, cronicidade e evolução muito variável, explicam, em parte, o fato de o placebo "induzir" alto grau de melhora em grande proporção de pacientes com diferentes condições psiquiátricas. Na realidade, aqui, não seria o placebo que estaria "tratando" os pacientes, mas sim que melhorariam de qualquer maneira e sem medicamentos.

As proporções de pacientes que respondem ao placebo são muito altas e variam entre 30 a 70% dos casos em estudos com os diferentes transtornos mentais, inclusive os mais graves como a mania, uma fase do transtorno bipolar.

Em trabalho publicado no *Archives of General Psychiatry*(19), em setembro de 2000, a olanzapina, um antipsicótico moderno, e o placebo induziram em pacientes com mania proporções de melhora de 63 e 43%, respectivamente. Em um grande estudo escandinavo publicado recentemente no *British Medical Journal*(20), o antidepressivo sertralina induziu melhora em 61% dos casos e o placebo em 47%.

Em estudos sobre o tratamento da esquizofrenia, sempre realizados com casos muito crônicos, com anos de duração da doença, o critério para se dizer que o paciente é responsivo à terapêutica é uma redução de 20 a 25% no escore total da escala PANSS, uma escala de avaliação psiquiátrica com 30 itens, com grande abrangência de sintomas.

Um paciente crônico, há muito tempo recebendo pouca atenção terapêutica em qualquer nível de atendimento, público, medicina de grupo ou privado, ao entrar em um estudo com diversos procedimentos, consultas, exames, aplicação de escalas pode melhorar 20% com certa facilidade, mesmo estando no grupo-controle com placebo.

Especialmente em estudos terapêuticos de transtornos mentais, o placebo é muito mais do que uma simples cápsula de farinha. Os procedimentos de uma pesquisa clínica, em número e complexidade cada vez maiores, significam uma intervenção terapêutica muito considerável. A aplicação da escala de avaliação psiquiátrica PANSS, repetidas vezes durante o estudo, é feita com uma entrevista clínica de mais de duas horas.

Em uma comparação, seis sessões de aconselhamento foram tão eficazes quanto medicamentos antidepressivos no tratamento da depressão maior em pacientes atendidos em ambulatórios do nível primário na Grã-Bretanha (21). Em um ensaio clínico complexo, como a absoluta maioria realizada no presente, os pacientes recebem graus de atenção que facilmente podem ser comparados a seis sessões de aconselhamento.

Pesquisadores compararam a evolução de pacientes com depressão maior, incluídos em grupos-controle com placebo em estudos com antidepressivos, com a daqueles de listas de espera de psicoterapia cognitivo-comportamental. A melhora nos grupos-controle com placebo

foi significativamente maior do que nas listas de espera e quase tão grande quanto a obtida com os medicamentos antidepressivos(22).

Os estudos são unânimes em mostrar que as diferenças entre os grupos tratados com medicamentos antigos ou novos e o grupo-controle com placebo são da ordem de 20%. Além de relativamente pequenas, essas diferenças só são detectáveis em estudos com amostras grandes, com mais de cem pacientes em cada grupo de tratamento.

Essa pequena diferença entre a melhora observada com os tratamentos psiquiátricos disponíveis, antigos ou novos, inclusive as psicoterapias, e o grupo-controle com placebo, somada às características dos transtornos mentais (cronicidade, variabilidade da evolução, heterogeneidade clínica) respondem a uma outra questão:

Por que não comparar um medicamento com outro, sem grupo-controle com placebo?

As comparações dos efeitos terapêuticos de medicamentos ou de psicoterapias, novos ou antigos, sem o grupo-controle com placebo, não permitem conclusões quanto à eficácia dos tratamentos porque a "melhora" observada pode ser causada por fatores inespecíficos.

Digamos que em um estudo comparativo obtêm-se proporções de melhora de 61% com um antidepressivo novo e 60% com um antigo e bem estabelecido, a imipramina, p. ex. Isso significa que o medicamento novo é compa-

rável à imipramina quanto à eficácia? A resposta é NÃO, porque a melhora em torno de 60% pode ter sido induzida pela própria evolução natural da amostra de pacientes, por exemplo. Ou seja, se houvesse um grupo-controle com placebo ele também melhoraria cerca de 60%.

São inúmeros os estudos publicados nos quais não foram encontradas diferenças entre tratamentos com eficácia estabelecida e o grupo-controle com placebo. Deve-se ressaltar que esse número de estudos negativos, que não encontram diferenças entre os efeitos de tratamentos e os do placebo, é certamente muito maior por causa do desinteresse em publicá-los. Na comunidade científica, em todas as áreas, é notória a relutância para publicar estudos negativos.

Como exemplo, recentemente foi publicado um grande estudo no Archives of General Psychiatry no qual o depakote, o lítio e o placebo foram comparavelmente eficazes no tratamento de manutenção do transtorno bipolar (23). O lítio é considerado eficaz há mais de 20 anos nesta indicação e foi superior ao placebo em estudos antigos que permitiram a sua aprovação pelas agências reguladoras de diferentes países.

A imipramina, o primeiro antidepressivo, comprovadamente eficaz há 30 anos, e vários outros psicofármacos antigos têm sido semelhantes ao placebo, quanto à eficácia, em grande número de estudos. Esses tratamentos estariam perdendo a eficácia? Não; o que ocorre é

a incapacidade de muitos estudos diferenciarem tratamentos do placebo por causa do excesso de influência dos fatores inespecíficos sobre os efeitos específicos.

Niklson et al(24), por exemplo, estudaram o desempenho dos centros de dois grandes estudos multicêntricos comparando a imipramina, um antidepressivo em desenvolvimento e o placebo no tratamento da depressão maior. Mostraram que somente 36% dos centros foram capazes de discriminar a imipramina do placebo, encontrando diferenças de mais de 2 pontos entre os dois grupos, no escore total da escala de Hamilton para depressão (HAMD). O resultado global dos dois estudos foi negativo estatisticamente, i.e., a imipramina foi comparavelmente eficaz ao placebo por causa da diferença muito pequena entre os decréscimos médios no escore total da HAMD nos dois grupos, de apenas 1,04 pontos. O medicamento em investigação, como seria de se esperar, foi também comparável, quanto à eficácia, à imipramina e ao placebo.

Para entender melhor o ponto acima, pode-se empregar uma aproximação da realidade. Em amostras de deprimidos há três tipos de pacientes: os que não melhoram com nada, os que melhoram com o medicamento ativo e não com o placebo e os que melhoram com tudo. Os casos que decidem o resultado do estudo são os do "terço" do meio. As amostras variam muito quanto às proporções desses tipos de deprimidos. Se houver excesso de casos das "pontas", que não melhoram de jeito nenhum ou que melhoram de qualquer modo, o estudo fi-

ca incapaz de diferenciar o placebo do tratamento ativo, mesmo comprovadamente eficaz.

O consenso internacional quanto à necessidade do grupo-controle com placebo em estudos sobre a eficácia de tratamentos psiquiátricos, medicamentosos ou psicoterápicos, novos ou antigos, os torna éticos?

A resposta do ponto de vista de agências reguladoras dos EUA (FDA), Canadá, Comunidade Européia e Japão, dentre outras, é claramente SIM; e além de exigirem o grupo-controle com placebo em estudos de eficácia nos diferentes transtornos mentais, publicam artigos em periódicos científicos e leigos justificando suas razões. A justificativa principal é ser muito mais ético submeter um pequeno grupo de pacientes, em situação muito controlada, ao uso do placebo do que tornar acessível à população geral um medicamento que pode ser um placebo em termos de eficácia e, pior, custar caro e induzir efeitos colaterais, muitas vezes significativos.

Mas, e do ponto de vista do paciente, candidato a ser incluído no grupo-controle com placebo, o estudo é ético?

Apesar de consensualmente necessário em estudos de eficácia de tratamentos psiquiátricos, o grupo-controle com placebo deve ter a sua eticidade avaliada em cada projeto, de modo individualizado, por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) bem qualificados. Em nosso meio, no presente, os CEPs estão funcionando muito bem, graças ao trabalho organizador

e orientador da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (CNS) do Ministério da Saúde.

O consentimento livre e esclarecido, bem elaborado, e bem aplicado e outras informações, permite que o paciente opte por participar do estudo sabendo qual é a equação risco-benefício.

Existe algum benefício, para o caso individual, do grupo-controle com placebo? O mais óbvio é se o paciente for um caso placebo-responsivo, o que ocorrerá em boa proporção dos pacientes incluídos no estudo, qualquer que seja o transtorno mental investigado.

Se o paciente ingressa no grupo-controle com placebo isso significa que ficará sem tomar medicamentos ativos por um determinado tempo, curto em todos os estudos controlados. Períodos breves sem medicação e sob observação médica atenta podem ser benéficos para grande número de pacientes que sofrem de diferentes transtornos mentais, crônicos em sua absoluta maioria.

O oposto, o emprego ininterrupto de psicofármacos, é reconhecidamente maléfico em vários transtornos psiquiátricos, em diferentes situações. O emprego continuado dos antipsicóticos tradicionais é comprovadamente relacionado com seqüelas irreversíveis – como a discinesia tardia – e com aumento do risco de suicídio. O uso prolongado dos benzodiazepínicos é, hoje, visto como uma das maiores iatrogenias da medicina moderna.

E quanto aos malefícios para o paciente que participa do grupo-controle com placebo? Os riscos para esses pacientes são minimizados através de inúmeras precauções que se aplicam a todos os casos, pois nem eles nem os pesquisadores sabem quem está no grupo do medicamento ativo ou no grupo-controle com placebo (método duplo-cego). Além disso, o paciente pode sair do estudo em qualquer momento, por sua iniciativa ou decisão dos pesquisadores, por causa da ineficácia do tratamento, efeitos indesejáveis ou outras razões.

As proporções de pacientes que saem da pesquisa precocemente por motivos diversos (dropouts) são comparáveis nos grupos tratados com medicamentos e no grupo-controle com placebo, na absoluta maioria dos estudos. O que vale dizer que o insucesso terapêutico é comparavelmente compartilhado por todos os pacientes.

Nas meta-análises de grandes bases de dados, a frequência de dropouts tem sido comparável nos grupos tratados com medicamentos ativos ou com o placebo, variando entre, aproximadamente, 30% a 60% dos casos, de estudo para estudo(25-28).

Na tabela 1 são mostradas as médias de proporções de pacientes que completaram estudos fase III, placebo-controlados, com sete antidepressivos de 2ª geração, da base de dados do FDA. Esses dados foram extraídos de Khan et al(25).

Como pode-se observar na tabela, as proporções de dropouts foram grandes, mesmo

nos estudos de 4-5 semanas. Em torno de 60% dos pacientes completaram esses estudos. Ou seja, aproximadamente 40% saíram precocemente. As proporções de dropouts nos grupos-placebo foram semelhantes às dos outros grupos ou até menores que as dos grupos tratados com a droga de comparação.

Tabela 1

Médias das proporções de pacientes que completaram o estudo (%)

(N TOTAL = 8.731 PACIENTES)			
DURAÇÃO DO ENSAIO	PLACEBO	DROGA EM PESQUISA	DROGA DE COMPARAÇÃO
4-5 SEMANAS	62,8	70,5	56,7
6 SEMANAS	59,5	57,5	59,8
8 SEMANAS	65,7	61,3	62,0
ESPECTRO	18 - 79	23 - 84	44 - 80

Fonte: Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. Arch Gen Psychiatry 2000;57:311-7.

Uma importante preocupação ética com o grupo-controle com placebo em estudos de antidepressivos é a possibilidade dele resultar em DANO para os pacientes. A duração curta dos ensaios, 4-8 semanas, minimiza os riscos. Além disso, como mostram claramente os dados sobre terminos prematuros (dropouts), a permanência dos pacientes nos estudos tem sido, em grande proporção dos casos, menor do que o período previsto.

A proporção de pacientes que completam esses ensaios placebo-controlados de 4-8 semanas de duração, em torno de 60% dos casos, corresponde, no mínimo, ao que ocorre na prática clínica diária no tratamento da depressão. Diretrizes para o melhor tratamento da depressão recomendam que o médico aguarde entre 6-8 semanas para efetuar a troca do medicamento, mesmo que o paciente esteja apresentando resposta insatisfatória(29).

Os dados quanto a dropouts, sinônimos de respostas insatisfatórias, nos ensaios clínicos placebo-controlados com antidepressivos mostraram que quase a metade dos casos, em média, saem do estudo antes de 2-3 semanas de tratamento. Isto é, os pacientes, nesses estudos, trocaram de tratamento de modo ágil, mais até do que na prática clínica usual do tratamento da depressão. As extensas e detalhadas avaliações semanais, a preocupação com a ineficácia do placebo ou dos medicamentos em investigação e as exigências dos protocolos certamente têm influenciado essa agilidade em trocar de tratamento.

Risco de suicídio

O risco de suicídio é outra preocupação ética com o grupo-controle com placebo em ensaios clínicos, especialmente naqueles com antidepressivos, talvez a maior.

O risco de suicídio tem sido cuidadosamente avaliado no período de seleção para a entrada no estudo e, caso seja significativo, o paciente

é excluído. Em todos os protocolos de ensaios placebo-controlados ou não-placebo-controlados com antidepressivos, inclusive de pacientes internados, o risco de suicídio tem constado, em destaque, como critério de exclusão.

O paciente deprimido tem sido muito bem acompanhado em ensaios clínicos. As avaliações são semanais, demoradas e muito detalhadas. O paciente é examinado por vários membros de uma equipe. Ele tem telefones para contactar a equipe do estudo a qualquer momento, caso sinta necessidade. As escalas de avaliação para depressão, como a de Hamilton, contêm itens específicos para suicídio que são cuidadosa e semanalmente avaliados. Tudo isso concorre para a minimização do risco de suicídio.

Houve nos últimos dez anos uma mudança na preocupação com o risco de suicídio em ensaios clínicos e fora deles. Surgiram evidências de que os medicamentos antidepressivos, especialmente os inibidores da recaptação da serotonina (IRSs), aumentam a frequência de suicídio, particularmente no início do tratamento.

Houve relatos de casos clínicos mostrando aumento de ideação suicida e tentativas de suicídio em pacientes tomando IRSs(30;31). Vários mecanismos poderiam explicar a associação entre os IRSs e suicídio, um deles, a acatisia, pode provocar extrema ansiedade(32).

Esses relatos de casos clínicos sugerindo associação entre o uso de medicamentos antidepressivos e suicídio foram seguidos por evidências de estudos epidemiológicos(33). Tanto os antide-

pressivos mais novos como os antigos (tricíclicos) foram associados a maior risco de suicídio, especialmente no início do tratamento.

As evidências de bases de dados de ensaios clínicos com antidepressivos e de estudos epidemiológicos permitiriam a conclusão de que esses medicamentos podem ser responsabilizados por suicídios em alguns casos, segundo Healy (34). Muller-Oerlinghausen e Berghofer(35), revendo diferentes fontes de dados, concluíram que os medicamentos antidepressivos não têm ações profiláticas em relação ao suicídio, ao contrário do lítio.

Na avaliação da possível relação entre o emprego de antidepressivos e o aumento de suicídios, o grupo-controle com placebo, das bases de dados de ensaios clínicos, passou a ter uma função inesperada: demonstrar que a frequência de aumento de ideação suicida ou de tentativas de suicídio é comparável nos grupos tratados com os antidepressivos e no grupo-controle com placebo tornou-se um objetivo. Isto é, demonstrar que o antidepressivo é tão seguro quanto o placebo, em relação ao suicídio – isso foi feito, principalmente, em relação aos IRSs(36).

Quanto ao risco de suicídio em ensaios clínicos placebo-controlados, a meta-análise de Khan et al(25) é uma evidência muito sólida por causa do número de casos e da qualidade das informações. As frequências de suicídio e de tentativas de suicídio foram comparáveis nos grupos tratados com placebo, com o antidepressivo de comparação ou com o antidepressivo em investigação. Dentre 19.639

pacientes participantes de ensaios clínicos, 34 cometeram suicídio (0,8% por ano) e 130 o tentaram (2,9% por ano). As freqüências de suicídios e de tentativas de suicídio foram de 0,4% e 2,7% com placebo, 0,7% e 3,4% com os medicamentos de comparação e 0,8% e 2,8% com os antidepressivos em investigação, respectivamente(25).

Conclusão

A inclusão da psiquiatria na chamada medicina baseada em evidências foi recente, ao contrário das outras áreas médicas. No dia-a-dia do tratamento dos transtornos mentais há grande deficiência de orientações cientificamente baseadas para os profissionais de saúde, pacientes e seus familiares. Um paciente com depressão pode ser tratado com psicoterapias dos mais variados tipos, com ervas medicinais, com antidepressivos, ou receber de seu clínico a orientação para mudar seus hábitos de vida.

Nos transtornos mentais mais graves, como o bipolar, os tratamentos disponíveis estão longe, mas muito longe mesmo, de produzir resultados satisfatórios. Estudos bem feitos e muito

amplos, coordenados pelo Instituto de Saúde Mental (NIMH-EUA), mostram que cerca de 50% dos pacientes bipolares tornaram-se cicladores rápidos, com poucos períodos de remissão, quadros mistos de mania e depressão, aumento da incapacitação e do índice de suicídio. Na gênese desse péssimo estado de coisas existe, inclusive, a hipótese, com bastante evidência a seu favor, de que o uso excessivo de medicamentos insatisfatórios estaria piorando os quadros clínicos, em médio e longo prazos.

A frase da Declaração de Helsinque sobre o uso do placebo – "em estudos nos quais não há métodos terapêuticos comprovados"(4) – pode ser interpretada de modos diferentes, desde uma maneira literal e concreta até considerando-se necessidades metodológicas das pesquisas, acopladas aos cuidados éticos. Por sinal, a frase não se refere a doenças e sim a estudos.

O aperfeiçoamento da terapêutica psiquiátrica, tão necessário, depende de pesquisas metodologicamente bem desenhadas e éticas. O grupo-controle com placebo é um componente necessário nos estudos de determinação de eficácia de psicofármacos e não compromete a eticidade das pesquisas.

RESUME

La necesidad del grupo-control con placebo
en investigaciones sobre la eficacia de tratamientos psiquiátricos

El grupo-control con placebo es considerado esencial para la determinación de la eficacia de psicofármacos en el tratamiento de diferentes trastornos mentales por las agencias reguladoras de los Estados Unidos, Unión Europea, Japón y la comunidad científica internacional. La heterogeneidad clínica, cronicidad y evolución muy variable de los trastornos mentales hacen que el placebo sea indispensable para evaluar la sensibilidad discriminatoria de los estudios de eficacia. Han sido inúmeros los estudios de eficacia que no consiguen discriminar el placebo de tratamientos comprobadamente eficaces. La comparación de medicamentos activos, sin el grupo-control con placebo, no permite conclusiones en cuanto a la eficacia por la posible interferencia de factores inespecíficos. Estudios placebo-controlados en diferentes trastornos mentales han sido conducidos de modo ético, con una serie de cuidados y seguimiento muy riguroso, con una relación riesgo-beneficio para los pacientes comparable a los demás estudios. La metanálisis de grandes bases de datos demuestran que no han ocasionado daños a los participantes de esos estudios placebo-controlados.

ABSTRACT

The need for control groups with placebo
in research on the effectiveness of psychiatric treatments

A control group with a placebo is considered essential by the regulatory agencies of the United States, Japan and the international scientific community in order to determine the effectiveness of psychopharmacological drugs in the treatments of various mental disorders. Clinical heterogeneity, chronicity and the considerably variant evolution of mental disorders make the placebo vital in order to assess the discriminatory sensibility of effectiveness studies. There have been numerous cases of effectiveness studies that haven't been able to discriminate the placebo from provenly effective treatments. Without a placebo control group, conclusions can't be reached on the effectiveness of a treatment, when comparing active medications, due to a possible interference of unspecified factors. Placebo-controlled groups for the various mental disorders have been conducted in an ethical manner, with a series of special cares taken and with highly strict monitoring, resulting in a risk-benefit relationship for patients that is comparable to that of other studies. A metanalysis of large databases reveal that no damage has been done to the participants of these placebo-controlled studies.

BIBLIOGRAFIA

1. Levine RJ. Some recent developments in the international guidelines on the ethics of research involving human subjects. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918:170-178.
2. Brennan TA. Proposed revisions to the Declaration of Helsinki – will they weaken the ethical principles underlying human research? *N Engl J Med* 1999; 341(7):527-531.
3. Rothman KJ, Michels KB. The continuing unethical use of placebo controls. *N Engl J Med* 1994; 331(6):394-398.
4. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at: The World Medical Association, Inc - <http://www.wma.net/e/home.html> . 2000.
5. World Medical Association. Summary History of the World Medical Association Declaration of Helsinki. 1985. Ferney-Voltaire, France, World Medical Association.
6. Lasagna L. The Helsinki Declaration: timeless guide or irrelevant anachronism?. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(2):96-98.
7. Temple R, Ellenberg SS. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. *Ann Intern Med* 2000; 133(6):455-463.
8. Lilford RJ, Djulbegovic BD. Declaration of Helsinki should be strengthened? Equipoise is essential principle of human experimentation. *BMJ* 322, 299-300. 2001.
9. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Recommendations guiding medical physicians in biomedical research involving human subjects. 1989.
10. Blanche S. Ethics of placebo-controlled trials of zidovudine to prevent the perinatal transmission of HIV in the Third World. *N Engl J Med* 1998; 338(12):837-838.
11. Desvarieux M. Questions about a placebo-controlled trial of preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected Ugandans. *N Engl J Med* 1998; 338(12):841-843.
12. Ellenberg SS, Temple R. Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 2: practical issues and specific cases. *Ann Intern Med* 2000; 133(6):464-470.
13. Leber P. The use of placebo control groups in the assessment of psychiatric drugs: an historical context. *Biol Psychiatry* 2000; 47(8):699-706.
14. Charney DS. The use of placebos in randomized clinical trials of mood disorders: well justified, but improvements in design are indicated. *Biol Psychiatry* 2000; 47(8):687-688.
15. Hyman SE, Shore D. An NIMH perspective on the use of placebos. National Institute of

- Medical Health. *Biol Psychiatry* 2000; 47(8): 689-691.
16. Grof P, Akhter MI, Campbell M, Gottfries CG, Khan I, Lapierre YD. *Clinical Evaluation of Psychotropic Drugs for Psychiatric Disorders: Principles and Proposed Guidelines*. WHO Expert Series on Biological Psychiatry. 2, 28-39. 1993. Seattle, Hogrefe & Huber.
17. Carpenter WT, Schooler NR, Kane JM. The rationale and ethics of medication-free research in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54(5):401-407.
18. Barlow DH, Gorman JM, Shear MK, Woods SW. Cognitive-behavioral therapy, imipramine, or their combination for panic disorder: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283(19):2529-2536.
19. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(9):841-849.
20. Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ* 1999; 318(7192):1180-1184.
21. Bedi N, Chilvers C, Churchill R, Dewey M, Duggan C, Fielding K et al. Assessing effectiveness of treatment of depression in primary care. Partially randomised preference trial. *Br J Psychiatry* 2000; 177:312-318.
22. Kirsch I, Sapirstein G. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. In: Kirsch I, editor: *How Expectancies Shape Behavior*. 303-320. 1999. Washington, D.C., American Psychological Association.
23. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(5):481-489.
24. Niklson IA, Reimitz PE, Sennelag C. Factors that influence the outcome of placebo-controlled antidepressant clinical trials. *Psychopharmacol Bull* 1997; 33(1):41-51.
25. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(4):311-317.
26. Williams JW, Jr., Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132(9):743-756.
27. Barbui C, Hotopf M, Freemantle N, Boynton J, Churchill R, Eccles MP et al. Selective sero-

tonin reuptake inhibitors versus tricyclic and heterocyclic antidepressants: comparison of drug adherence (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 4:CD002791.

28. Trindade E, Menon D, Topfer LA, Coloma C. Adverse effects associated with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. *CMAJ* 1998; 159(10):1245-1252.

29. Schulberg HC, Katon W, Simon GE, Rush AJ. Treating major depression in primary care practice: an update of the Agency for Health Care Policy and Research Practice Guidelines. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(12):1121-1127.

30. Damluji NF, Ferguson JM. Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(5):347-349.

31. Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(11):1027-1033.

32. Hamilton MS, Opler LA. Akathisia, suicidality, and fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53(11):401-406.

33. Donovan S, Madeley R, Clayton A, Beeharry M, Jones S, Kirk C et al. Deliberate self-harm and antidepressant drugs: investigation of a possible link. *Br J Psychiatry* 2000; 177(6):551-556.

34. Healy D, Langmaak C, Savage M. Suicide in the course of the treatment of depression. *J Psychopharmacol* 1999; 13(1):94-99.

35. Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A. Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 2:94-99.

36. Beasley CM, Jr., Dornseif BE, Bosomworth JC, Saylor ME, Rampey AH, Jr., Heiligenstein JH et al. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *BMJ* 1991; 303(6804):685-692.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Rua Visconde de Pirajá, 407 sala 805
Ipanema
CEP: 22410-003
Rio de Janeiro - RJ - Brasil
E-mail: versiani@openlink.com.br